



Impact de la prise en charge respiratoire chez les patients atteints d'une maladie neuromusculaire

Ghilas Boussaid

► To cite this version:

Ghilas Boussaid. Impact de la prise en charge respiratoire chez les patients atteints d'une maladie neuromusculaire. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLV108 . tel-01521297

HAL Id: tel-01521297

<https://theses.hal.science/tel-01521297>

Submitted on 11 May 2017

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 : 2016SACLV108

**THESE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY**

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

ECOLE DOCTORALE N° 577

Structure et dynamique des systèmes vivants (SDSV)

Spécialité de Doctorat : Sciences de la Vie et de la Santé

Impact de la prise en charge respiratoire chez les patients atteints de maladie neuromusculaire.

Par

M. Ghilas BOUSSAÏD

Thèse présentée et soutenue à Montigny-le-Bretonneux, le 18/11/2016

Composition du Jury :

M. Bruno Eymard	Professeur, Université de Pierre et Marie Curie	Rapporteur
M. Karim Wahbi	Maitre de conférences, Université Paris Diderot	Rapporteur
M. Helge Amthor	Professeur, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines	Président du Jury
Mme Carole Rubino	CR1 - INSERM	Examineur
M. Stéphane Bahrami	Maitre de conférences, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines	Co-directeur de thèse
M. David Orlikowski	Professeur, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines	Directeur de thèse

Titre : Impact de la prise en charge respiratoire chez le patient atteint de maladie neuromusculaire.

Mots clés : Maladies neuromusculaires, Mortalité, Suivi respiratoire, Cohorte.

Résumé : Les maladies neuromusculaires regroupent des pathologies engendrant un dysfonctionnement de l'unité motrice, d'évolution et de gravité hétérogène. Leur point commun est l'apparition d'une diminution de la force musculaire, notamment des muscles respiratoires conditionnant le pronostic vital. La survenue d'une insuffisance respiratoire est en général progressive et insidieuse. Son diagnostic repose sur des examens cliniques et para-cliniques. Pour la plupart de ces pathologies, il n'existe aucun traitement curatif. Seule la ventilation mécanique associée à une prise en charge cardiaque adaptée permet, pour certaines pathologies, une survie prolongée avec une qualité de vie satisfaisante. Son indication au long cours peut se poser de différentes manières : soit au décours d'une décompensation respiratoire aiguë révélatrice de la maladie ou survenant en l'absence de suivi, soit de façon programmée (le cas le plus fréquent) dans le cadre d'un suivi pluridisciplinaire. Les critères d'indication retenus sont l'existence d'au moins un signe clinique évoquant une atteinte respiratoire, associée à une $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ou à une $\text{CV} < 50\%$ ou à une désaturation nocturne. Toutefois ces indications sont à nuancer en fonction de la pathologie et de la clinique. D'autre part, il existe également très peu d'études ayant pu démontrer l'efficacité de la ventilation sur la survie, ceci est dû à la rareté de ces pathologies et de la durée nécessaire des études. En outre, l'utilisation de la trachéotomie comme technique de ventilation reste discutée. Les objectifs de ce travail sont : dans un premier temps, de décrire l'évolution de la prise en charge respiratoire chez les patients atteints d'une maladie neuromusculaire et d'identifier les facteurs prédictifs de mise sous ventilation invasive. Ensuite d'analyser les facteurs influençant l'observance de la ventilation non invasive et de mesurer l'impact de celle-ci sur la survie des patients atteints d'une dystrophie myotonique de type 1. Enfin, d'analyser l'impact de la ventilation mécanique invasive lorsque la ventilation non invasive est inefficace sur la survie des patients atteints d'une myopathie de Duchenne de Boulogne.

Title: Impact of respiratory care in patients with neuromuscular disease

Key words: Neuromuscular diseases, Mortality, Respiratory care, Cohort.

Abstract: Neuromuscular diseases include pathologies causing a malfunction of a motor unit with an evolution and gravity heterogeneous. Their common point is the appearance of a decrease in muscle strength, especially respiratory muscles conditioned the vital prognosis. Generally, the occurrence of respiratory failure is progressive and insidious. Its diagnosis is based on clinical and para-clinical exams. For all of these diseases, there is no cure. Only mechanical ventilation coupled with a cardiac treatment allows certain conditions for prolonged survival with a satisfactory quality of life. Its long-term indication can be indicated in different ways: either as a result of acute respiratory decompensation (revealing the disease or due at absence of follow-up) or programmed during of multidisciplinary monitoring (the most frequent case). The consensual indication criteria used are the existence of a clinical sign suggestive of respiratory impairment associated with a $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ or a $\text{CV} < 50\%$ or a nocturnal desaturation. However, these indications must be classified according to the pathology and the clinic. On the other hand, there are also very few studies which have demonstrated the effectiveness of ventilation on survival, this is due to the rarity of these pathologies and to the necessary duration of the studies. In addition, the use of tracheotomy as a ventilation technique remains controversial. The objectives of this work were: in first part, analyzed the evolution of respiratory management in patients with neuromuscular disease and the identification of predictive factors for invasive ventilation. We then analyzed the factors influencing the respect of noninvasive ventilation and the impact of the master on the survival of myotonic mystery patients 1. Finally, we analyzed of the impact of invasive ventilation on the survival of patients with Duchenne de Boulogne myopathie. when noninvasive ventilation was ineffective.

« Le secret de la longévité, c'est de continuer à respirer ! »

Bruce Lansky

REMERCIEMENTS

Pr David Orlikowski

Tout d'abord je tiens à remercier le Pr David Orlikowski de m'avoir accueilli dans son équipe et son laboratoire. Merci, de m'avoir fait confiance, de m'avoir encouragé, soutenu et accompagné à la fois dans le domaine clinique et scientifique. Grâce à toi, j'ai vécu une expérience enrichissante dans le domaine de la recherche chez les patients neuromusculaires.

Dr Stéphane Bahrami

Egalement, je remercie Dr Stéphane Bahrami, d'avoir co-encadré ce travail. Tu m'as appris à voir au-delà de la technique statistique et à prendre du recul sur mes résultats. Merci pour toutes ces interactions pertinentes et enrichissantes qu'on a pu avoir ensemble.

Pr Frédéric Lofaso

Je tiens à remercier particulièrement Pr Frédéric Lofaso, de m'avoir accompagné dans la rédaction de mes articles. Merci pour ton expérience et d'avoir apporté de la substance et de la pertinence à tous mes articles, sans ta fine analyse, ce travail ne serait pas ce qu'il est.

Les membres du jury

Je suis très honoré et tiens à remercier les membres de mon jury de thèse, le Pr Bruno Eymard, le Pr Helge Amthor, le Dr Karim Wahbi, et le Dr Carole Rubino d'avoir accepté d'assister à la présentation de ce travail.

L'équipe du CIC

Un grand merci à Frédéric Barbot, Sandra Pottier, Isabelle Vaugier, et Line Falaize, pour votre aide technique plurifonctionnelle, non dénombrable, votre amitié, votre soutien et votre accompagnement.

L'équipe Hospitalière

Merci au Docteur Hélène Prigent pour ta disponibilité et ton écoute. Merci au Docteur Antonia Quera Sylva de m'avoir accompagné et aidé à récupérer certaines données sur le sommeil. Merci également à Adam Ognà de m'avoir apporté son expertise sur la ventilation mécanique. Je remercie Dante Brasil Santos de m'avoir fourni des données et avoir contribué à mon travail. Je remercie Didier Pradon et son

équipe, de m'avoir soutenu et conseillé. L'équipe des kinés, Mathieu, Aurélien, Lauréna pour leurs blagues, leur sincérité et leur disponibilité. Et à toutes les personnes que j'aurais pu oublier.

Ma famille

A ma mère et inutile de dire que ce travail n'existerait pas sans elle. A mon frère, ma sœur, ma tante et ma nièce toujours là pour me seconder dans les tâches de la vie quotidienne sans jamais rechigner. A Mélissa Gouzou, qui a essuyé mes plaintes sans jamais se plaindre, qui a su m'accompagner et me rassurer avec toute sa sensibilité.

Mes ami(e)s

Je tiens à remercier mon ami d'enfance Nabil Fahl, avec qui j'ai partagé, pendant plus de vingt ans, une amitié sans failles, qui a été mon binôme en toutes circonstances. A mon acolyte, Sekou Keita avec qui on ne rigole pas pendant les séances de sport. Mon Hervé Chapel de m'avoir apporté une force psychologique, avoir été là pour moi à tout moment. A Xavier Morcillo pour ces conseils avisés et ton amitié. A mon ami Marc Robin, avec qui j'ai appris à travailler mes abdos plus en rigolant qu'à la salle de sport. Merci à Sandra et Bruno Baretta pour leur amitié et leur générosité. A ma Franceska Marcin, qui m'a également accompagné et soutenu, on en a fait du chemin depuis les Malacies. A Sophie Cruciani d'avoir accepté de corriger ce travail. Merci à Kevin Benarasi, Maxime Chemouny pour votre soutien. Hicham Oulbsir, pour ton engagement à mes côtés, Eric Minh pour ta sincérité et ta spontanéité. A Cyril et Karine Daguet pour leur aide administrative. A ma Mélissa Ladjouan, pour ta gentillesse, ton amitié, tes conseils précieux. A mon ami Victor, l'homme de l'ombre, le génie de l'informatique et du poulet Yassa.

Merci à tous d'avoir su me guider et d'avoir été là pour moi durant tout ce chemin !

CONTRIBUTION PERSONNELLE

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DE CETTE THESE

- [1] Boussaïd.G, Frédéric Lofaso.F, Santos.DB, Vaugier.I, Sandra Pottier.S, Hélène Prigent.H, Orlikowski.D, Bahrami.S. Factors influencing compliance with non-invasive ventilation at long-term in patients with myotonic dystrophy type 1: a prospective cohort. Neuromuscul Disord. 2016. (*in press*).
- [2] Boussaïd G, Lofaso F, Santos DB, Vaugier I, Pottier S, Prigent H, Bahrami S, Orlikowski D. Impact of invasive ventilation on survival when non-invasive ventilation is ineffective in patients with Duchenne muscular dystrophy: A prospective cohort. Respir Med. 2016 Jun; 115:26-32.
- [3] Boussaïd G, Chevret S, Estournet B, Lofaso F, Prigent H, Annane D, Orlikowski D, Bahrami S. Home mechanical ventilation in neuromuscular diseases: a prospective cohort in a specialist centre. Neuromuscul Disord. 2016. (*Under review*).
- [4] Boussaïd G, Bahrami S, Santos DB, Vaugier I, Pottier S, Prigent H, Lofaso F, Orlikowski D. Impact of compliance with non-invasive ventilation on survival in patients with myotonic dystrophy type 1: adjusted propensity score. (*En cours de finalisation*).

AUTRES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

- [5] Santos DB, Boussaïd G, Stojkovic T, Orlikowski D, Letilly N, Behin A, Butel S, Lofaso F, Prigent H. Respiratory muscle dysfunction in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2015 Aug;25(8):632-9.
- [6] Brasil Santos D, Vaugier I, Boussaïd G, Orlikowski D, Prigent H, Lofaso F. Impact of Noninvasive Ventilation on Lung Volumes and Maximum Respiratory Pressures in Duchenne Muscular Dystrophy. Respir Care. 2016 Nov;61(11):1530-1535.

Lexique des abréviations :

AA : Air Ambient
Ach : Acétylcholine
BIPAP : Bi-level Positive Airway Pressure
BMI : body mass index
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CPT : Capacité Pulmonaire Totale
CRF : Capacité Résiduelle Fonctionnelle
CV : Capacité Vitale
CVF : Capacité Vitale Forcée
DM1 : Dystrophie myotonique de type 1
DMD : Dystrophie musculaire de Duchenne
EPAP : Expiratory Positive Airway Pressure
FR : fréquence respiratoire
IPAP : Inspiratory Positive Airway Pressure
LGMD : Limb Girdle Muscular Dystrophy (dystrophies des ceintures)
MNM : maladie neuromusculaire
NM : neuromusculaire
NMD(s) : Neuromuscular disorder(s)
Pdi : pression transdiaphragmatique
PE max : Pression expiratoire maximale
Pes : Pression oesophagienne
Pga : Pression gastrique
PI max : Pression Inspiratoire Maximale
PSV : Pressure Support Ventilation
SaO2 : Saturation en Oxygène
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
SNIP : Sniff nasal inspiratory pressure
SNP : Système nerveux périphérique
SNC : Système nerveux centrale
Tdi : épaisseur du diaphragme
Tiff : rapport de Tiffeneau
VAD : Ventilation à Domicile
VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde
VI : Ventilation Invasive
VM : Ventilation Mécanique
VNI : Ventilation Non-Invasive
VR : Volume Résiduel
VRE : Volume Résiduel Expiratoire

SOMMAIRE

CHAPITRE 1 : CADRE THEORIQUE	Page 11
1. Contexte général	Page 12
2. Les principales maladies neuromusculaires associées à une insuffisance respiratoire : clinique et épidémiologie.	Page 14
2.1 Dystrophinopathies	Page 14
2.1.1 Dystrophie musculaire de Duchenne	Page 15
2.1.2 Dystrophie musculaire de Becker	Page 16
2.2 Dystrophie facio-scapulo-humérale (myopathie de Landouzy et Déjerine)	Page 17
2.3 Dystrophies myotoniques	Page 18
2.3.1 Dystrophie Myotonique de type 1	Page 19
2.3.2 Dystrophie Myotonique de type 2	Page 20
2.4 Myopathies métaboliques	Page 20
2.4.1 Les glycogénoses musculaires	Page 20
2.4.2 Les myopathies mitochondriales	Page 22
2.4.3 Myopathie à némaline ou myopathie à bâtonnets	Page 22
2.5 Myopathies des ceintures	Page 23
2.6 Myopathies inflammatoires ou myosites	Page 22
2.6.1 Dermatomyosite	Page 25
2.6.2 Polymyosite	Page 26
2.6.3 Myosite à inclusions	Page 26
2.7 Myasthénies et syndrome myasténique	Page 26
2.8 Atteinte médullaire traumatique ou pathologique	Page 27
2.9 Neuropathies	Page 29
2.9.1 Neuropathies génétiquement déterminées	Page 29
2.9.1.1 Sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot	Page 29
2.9.1.2 Amyotrophie spinale proximales	Page 30
2.9.1.2.1 Amyotrophie spinale infantile type I « vraie »	Page 30
2.9.1.2.2 Amyotrophie spinale progressive type I « bis »	Page 31
2.9.1.2.3 Amyotrophie spinale infantile type II	Page 31
2.9.1.2.4 Amyotrophie spinale infantile de type III	Page 31
2.9.1.2.5 Amyotrophie spinale de l'adulte type IV	Page 32
2.9.2 Autres neuropathies	Page 32
2.9.2.1 Polyradiculonévrites Inflammatoires Démyélinisantes	Page 32
Chroniques	
2.10 Syndrome post-poliomyélite	Page 33
3. Evaluation de l'atteinte respiratoire	Page 34
3.1 Evaluation fonctionnelles respiratoires	Page 34
3.1.1 Les volumes	Page 34
3.1.2 Les pressions	Page 35
3.2 Gazométrie et examens du sommeil	Page 36
3.3 La déglutition et ses troubles	Page 37
4. Prise en charge respiratoire des patients neuromusculaires	Page 38
4.1 Généralités	Page 38
4.2 Ventilation mécanique	Page 38
4.2.1 Contexte historico-chronologique	Page 38
4.2.2 Méthodes et interfaces	Page 43
4.2.3 Indications	Page 44
4.2.4 Logistique et prise en charge actuelle	Page 45
4.2.5 Impact sur la survie des patients neuromusculaires	Page 46

CHAPITRE 2 : METHODOLOGIE GENERALE	Page 48
1. Population étudiée : un contexte Hospitalier	Page 49
1.1 Hôpital Raymond Poincaré : De l'hospice au centre de référence des maladies neuromusculaires.	Page 49
1.2 Population cible : patients atteints d'une pathologie neuromusculaire entre 1997 et 2012.	Page 50
1.3 Sources de données	Page 52
1.3.1 Données structurées disponibles	Page 52
1.3.1.1 Registre des patients neuromusculaires ventilés	Page 52
1.3.1.2 Limites du registre et des données disponibles	Page 54
1.3.2 Données semi-structurées	Page 55
1.3.2.1 Extraction des données sous READOSS	Page 55
1.3.2.2 Extraction des données sous SANDRA	Page 56
1.3.2.3 Extraction des données des EFR	Page 57
1.3.2.4 Les dossiers papiers	Page 57
1.4 Critères de jugement principal et secondaire	Page 57
1.5 Considérations éthiques	Page 57
1.6 Les différentes populations d'études	Page 58
2 Méthodes statistiques utilisées : application à l'analyse de survie chez les patients neuromusculaire.	Page 60
2.1 Survie des patients neuromusculaires	Page 61
2.1.1 Approche non-paramétrique : la méthode de Kaplan – Meier	Page 61
2.1.1 Approche semi-paramétrique : Modèle de Cox	Page 66
2.1.1.1 Théorie	Page 66
2.1.1.2 Estimation des coefficients	Page 68
2.1.1.3 Interprétation des coefficients	Page 69
2.1.1.4 Hypothèse des risques proportionnels	Page 70
2.2 Les hypothèses sous-jacentes à l'utilisation de ces méthodes de survie	Page 75
2.2.1 La censure non informative	Page 75
2.2.2 L'homogénéité de la population étudiée	Page 76
2.3 Une modélisation introduisant une co-variable dépendante du temps	Page 77
2.4 Score de propension	Page 78
CHAPITRE 3 : CONTRIBUTION SCIENTIFIQUE	Page 80
Article 1 : L'évolution des techniques au cours du temps et l'impact sur la mortalité des patients atteints d'une pathologie neuromusculaire ventilés.	Page 81
Article 2 : Les facteurs influençant l'observance de la ventilation non invasive des patients atteints de dystrophie myotonique de type 1.	Page 116
Article 3 : L'impact de l'observance de la ventilation non invasive sur la survie des patients atteints de dystrophie myotonique de type 1.	Page 158
Article 4 : L'impact de la ventilation invasive sur la survie des patients atteints de Myopathie de Duchenne lorsque les méthodes non invasives sont inefficaces	Page 183
CHAPITRE 4 : DISCUSSION GENERALE	Page 192
CHAPITRE 5 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES	Page 201
BIBLIOGRAPHIE	Page 204
DOCUMENTATION SUPPLEMENTAIRES : ANNEXES	Page 231

CHAPITRE I.

CADRE THEORIQUE

1. Contexte générale

Les maladies neuromusculaires sont définies comme un groupe de pathologies hétérogènes entraînant un dysfonctionnement de la motricité. Elles affectent le système nerveux périphérique (SNP) et principalement un des constituants de l'unité motrice en fonction de la pathologie : les muscles (myopathie, myosite), la jonction neuromusculaire (myasthénie, botulisme, syndromes myasthéniques congénitaux), le motoneurone à partir de son axone (polyradiculonévrite, mono-multinévrite, polynévrite) ou à partir de son corps cellulaire au niveau de la corne antérieure de la moelle épinière (amyotrophie spinale, poliomyélite, sclérose latérale amyotrophique). Toutefois, certaines de ces pathologies peuvent avoir une expression pluri-systémique dépassant le cadre de l'unité motrice et pouvant concerner le système nerveux central (SNC) (Annane, Orlikowski et al. 2014).

La traduction clinique commune de ces affections est en priorité l'apparition d'une faiblesse des muscles squelettiques, de spasmes, de perturbations sensorielles et d'altérations des réflexes ostéo-tendineux. L'âge, la topographie, l'intensité, la gravité et l'évolution sont hétérogènes selon la pathologie. En plus de l'atteinte de la motricité, peuvent s'ajouter des troubles des fonctions cardio-respiratoires et digestifs (Carter, Abresch et al. 1995, Carter, Abresch et al. 1995, Johnson, Abresch et al. 1995, Kilmer, Abresch et al. 1995, McDonald, Abresch et al. 1995, McDonald, Johnson et al. 1995).

Elles regroupent plus de 200 pathologies dont les origines sont principalement primitives (génétique ou auto-immune) et plus rarement secondaires (infection bactérienne ou virale, maladies endocriniennes, exposition à une substance toxique).

Plus de 40 000 personnes sont atteintes en France d'une maladie neuromusculaire. Toutefois, elles sont pour la plupart considérées comme des maladies orphelines c'est-à-dire « rares » car leur prévalence, ou en d'autres termes leur fréquence, est inférieure à 1 personne sur 2000.

Les maladies neuromusculaires peuvent donc être classées en fonction de leur physiopathologie, leur histologie, leur génétique, leur historique clinique, leur évolution, et même parfois en fonction de la répartition de l'atteinte.

L'atteinte motrice dégénérative va entraîner progressivement un dysfonctionnement des muscles respiratoires (diaphragme et/ou muscles respiratoires accessoires) et parfois des muscles de la sphère oro-pharyngée. Cette atteinte respiratoire est la première cause de mortalité dans les pathologies neuromusculaires (Raphael, Chevret et al. 1994, Esteban, Anzueto et al. 2002, Lloyd-Owen, Donaldson et al. 2005, Bellani, Laffey et al. 2016).

L'insuffisance respiratoire des maladies neuromusculaires est généralement progressive et insidieuse. La prise en charge respiratoire qui en découle est donc par définition hétérogène du fait de l'hétérogénéité des pathologies. Elle comprend des aspects d'évaluation, des aspects techniques ou technologiques et parfois chirurgicaux (arthrodèse vertébrale concernant les déformations rachidiennes). Pour la plupart de ces pathologies, il n'existe aucun traitement curatif. Seule la ventilation mécanique associée à une prise en charge cardiaque adaptée (médicamenteux, Pacemaker...) permet, pour certaines pathologies, une survie prolongée avec une qualité de vie satisfaisante (Simonds, Muntoni et al. 1998, Eagle, Baudouin et al. 2002, Jeppesen, Green et al. 2003, Toussaint, Steens et al. 2006, Kohler, Clarenbach et al. 2009).

L'hétérogénéité clinique au sein de ce groupe de maladies ou bien au sein même d'une pathologie rend leur prise en charge et le pronostic radicalement différent. De ce fait, il est important de décrire les principales pathologies associées à des dysfonctionnements respiratoires.

Les principales maladies neuromusculaires associées à une insuffisance respiratoire : clinique et épidémiologie.

2.1 Dystrophinopathies

Les dystrophinopathies sont des maladies dégénératives héréditaires progressives de la fibre musculaire. Elles sont transmises de manière récessive, lié à une mutation anormale du gène DMD situé au niveau du chromosome X dans la bande Xp21, codant une protéine appelée Dystrophine qui est responsable du maintien de l'architecture cellulaire des muscles (Konagaya, Honda et al. 1995). Le spectre de ces atteintes comprend des dégénérescences musculaires progressives allant d'une forme asymptomatique à de formes plus graves. Les groupes les plus importants sont la dystrophie musculaire de Duchenne et Dystrophie musculaire de Becker (Tuffery-Giraud, Beroud et al. 2009).

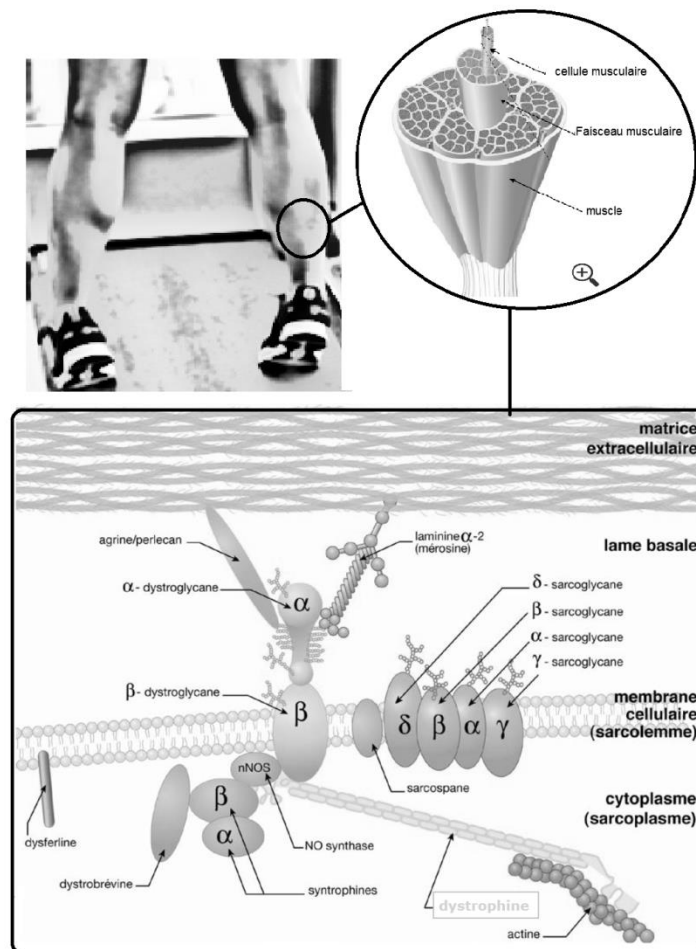
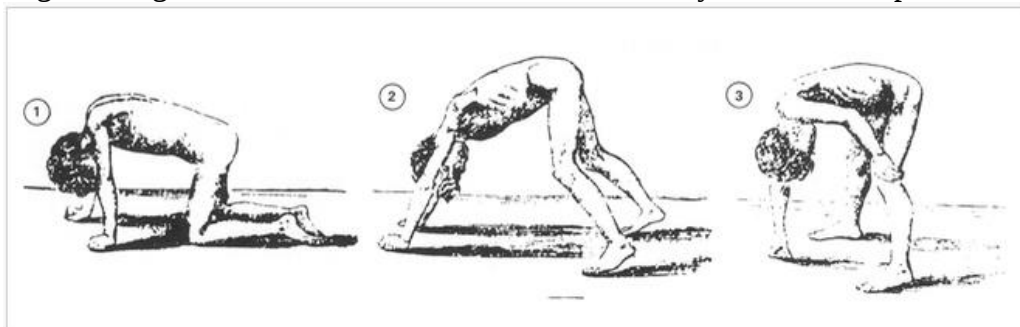


Figure 1 Anatomie du corps musculaire (source : AFM-Téléthon)

2.1.1 Dystrophie musculaire de Duchenne

La Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), doit son nom au Docteur Guillaume Duchenne qui en fit sa description en 1858 (Duchenne 1867). La Dystrophie de Duchenne est la plus fréquente et la plus sévère avec une incidence estimée à 1 naissance sur 3500 garçons et une prévalence de 3,5 sur 100 000 (Centers for Disease and Prevention 2009). Elle se manifeste essentiellement chez les hommes et atteint toutes les ethnies. A la phase préclinique, il est décrit un retard à la marche. Ensuite apparaissent les premiers symptômes vers l'âge de 5 ou 6 ans avec des difficultés à la marche, un signe de Gowers (figure 2), une accentuation de la lordose lombaire et une aggravation de la marche sur la pointe des pieds associée à une hypertrophie musculaire des mollets et une rétraction des tendons d'Achille. Les membres inférieurs et les muscles du tronc sont les plus touchés. Les patients perdent la marche vers 10 ans et s'ensuit un déficit progressif avec des rétractions musculo-tendineuses symétriques aggravées par la croissance. La plupart des patients développent une cyphose-scoliose rapidement évolutive justifiant une stabilisation chirurgicale par arthrodèse. Au niveau respiratoire, la croissance permet une évolution normale de la fonction respiratoire pendant les dix premières années de la vie. Ensuite l'évolution reste constante jusqu'à environ 16 ans, puis apparaît une dégradation progressive de celle-ci avec, en moyenne, une capacité vitale forcée égale à 20% de la théorique à 21 ans (Rideau, Jankowski et al. 1981). Une atteinte cardiaque est quasiment constamment associée (Finder, Birnkrant et al. 2004, Kohler, Clarenbach et al. 2009). Dans 1/3 des cas, un retard mental est diagnostiqué. Des troubles digestifs (fausses routes, troubles de la motilité œsophagienne, dilatation gastrique aiguë) peuvent aussi survenir. Depuis la généralisation de la ventilation mécanique La principale cause de décès est d'origine cardiaque et survient en moyenne à l'âge de 30 ans (Matsumura, Saito et al. 2011, Schram, Fournier et al. 2013).

Figure 2 Signe de Gowers, A manual of the nervous system, Philadelphia, 1895



2.1.2 *Dystrophie musculaire de Becker*

La dystrophie musculaire de Becker a été décrite pour la première fois en 1955 par le Professeur Becker comme une maladie distincte de la dystrophie musculaire de Duchenne (Becker and Kiener 1955). La dystrophie de Becker a un meilleur pronostic. Elle est moins fréquente que les DMD et affecte principalement les garçons avec une incidence à la naissance de 1/ 31 000 garçons avec une prévalence de 6 sur 1 000 000 (Bushby, Thambyayah et al. 1991, Centers for Disease and Prevention 2009). Les filles sont habituellement asymptomatiques mais un faible pourcentage de femmes conductrices présente des formes modérées de la maladie. L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes est de 12 ans mais varie de 2 à 45 ans selon les formes. Les premiers signes sont une marche sur la pointe des pieds associée à une pseudo-hypertrophie des mollets. On constate une atteinte initiale des muscles de la ceinture pelvienne puis de la ceinture scapulaire, les muscles distaux étant épargnés. Les crampes d'effort sont fréquentes et l'incapacité à la marche s'installe vers 30 ans. L'insuffisance respiratoire restrictive est de gravité variable et peut apparaître tardivement. En l'absence de traitement spécifique, le décès survient en moyenne vers 42 ans dû à une infection pulmonaire et/ou une défaillance cardiaque (Ammendola, Russo et al. 2006).

Tableau 1 : Comparaison des Duchenne versus Becker

	<i>Duchenne</i>	<i>Becker</i>
<i>Incidence</i>	1/3500	1/31000
<i>Age d'apparition</i>	4 - 6 ans	16 - 40 ans
<i>Fauteuil roulant</i>	9 - 12 ans	25 - 35 ans
<i>Espérance de vie</i>	25 - 40 ans	40 - normale

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

La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH), fut décrite en 1884 par Louis Landouzy et Jules Déjerine. C'est une dystrophie musculaire de transmission autosomique dominante caractérisée par une réduction du nombre de répétitions d'une séquence de 3,3 kilobases (D4Z4) sur l'extrémité du bras long du chromosome 4 en 4q35-qter (Wijmenga, Frants et al. 1990). La dystrophie FSH est l'une des maladies neuromusculaires les plus fréquentes à l'âge adulte touchant 1 cas sur 20 000 individus avec une prévalence de 10 sur 100 000 (Sposito, Pasquali et al. 2005). La maladie touche autant les filles que les garçons.

L'âge d'apparition des symptômes débute le plus souvent entre l'enfance et l'adolescence, toutefois la maladie peut se déclarer à tout âge, de 1 à 60 ans. Au niveau clinique, l'atteinte musculaire est asymétrique (Pandya, King et al. 2008, Tawil 2008). Les premiers signes sont un défaut d'occlusion des paupières pendant le sommeil, l'apparition d'un sourire asymétrique, un décollement unilatéral d'une omoplate provoquant une difficulté et une asymétrie à l'élévation des bras à l'horizontale. Un steppage et une difficulté à se relever de la position assise sont également présents entraînant souvent des chutes. Environ 10 à 15 % des cas finissent par utiliser un fauteuil roulant.

L'atteinte respiratoire symptomatique semble toucher environ 1 à 3% des patients porteurs de FSH (Wohlgemuth, van der Kooi et al. 2004, Santos, Boussaid et al. 2015), typiquement les patients avec une

cyphose-scoliose évoluée. Les recommandations concernant le suivi respiratoire des patients FSH proposent de mesurer annuellement la CV allongée et assise ainsi que les pressions (P_Imax et P_Emax). L'évolution est lente et l'espérance de vie n'est pas réduite. Des formes plus précoces, sévères et rapidement évolutives existent mais sont rares. Moins de 5% des cas présentent une cardiopathie associée (Dorobek, van der Maarel et al. 2015).

2.3 Dystrophies myotoniques

Les dystrophies myotoniques sont des maladies héréditaires qui se transmettent selon le mode autosomique dominant (Heatwole, Bode et al. 2014). Elles sont caractérisées par une très grande variabilité de leurs expressions, allant des personnes très atteintes à d'autres pouvant être porteuses de l'anomalie génétique sans aucun signe clinique. Cette variabilité s'observe aussi bien entre les différentes formes qu'à l'intérieur d'une même forme. De manière générale, la gravité de la maladie dépend de l'âge de sa survenue (congénitale, infantile, adulte), des signes cliniques et de l'évolution. Pour une majorité de patients, l'âge d'apparition des premiers signes se situe autour de 20 à 25 ans (Thornton 2014). Cependant, la variabilité et le caractère insidieux des signes font que, bien souvent, le diagnostic est posé tardivement, vers 40 ans. Au niveau clinique, elles sont caractérisées par une myotonie et une atteinte multi-systémique. La myotonie est un retard de la décontraction d'un muscle après une contraction volontaire. Elle s'efface suite à la répétition du mouvement et augmente au froid. Le réflexe idiomusculaire est prolongé. Il s'agit d'une anomalie de la membrane musculaire sous forme d'une conductance anormale de l'ion chlore. Il existe deux formes de dystrophies myotoniques dont les anomalies génétiques sont différentes : la Dystrophie Myotonique de type 1 (DM1), encore appelée maladie de Steinert, et une forme plus récemment décrite, la Dystrophie Myotonique de type 2 (DM2) ou myopathie proximale avec myotonie (Veyckemans and Scholtes 2013).

2.3.1 Dystrophie Myotonique de type 1

La Dystrophie Myotonique de type 1, encore appelée maladie de Steinert du nom du médecin qui a décrit cette maladie en 1909, est une maladie héréditaire autosomique dominante ; associée à une expansion anormale de triplets nucléotidiques (CTG) dans l'exon 15 de la région non codante du gène DMPK, porté par le chromosome 19 (Brook, McCurrach et al. 1992). La plus fréquente est la dystrophie musculaire de l'adulte, avec une prévalence mondiale estimée entre 1 à 35 sur 100.000 habitants (Emery 1991, Rakocevic Stojanovic, Peric et al. 2013). Elle est observée dans toutes les populations et touche toutes les ethnies mais est plus fréquente dans la région de Charlevoix / Saguenay-Lac Saint-Jean (Canada) que dans les autres pays au monde, avec 1 personne atteinte pour 600 habitants (Mathieu and Prevost 2012). L'atteinte multi-systémique affecte les muscles squelettiques et lisses, les yeux (cataracte, ptosis), le cœur (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire), le système endocrinien (diabète, hypogonadisme), le système nerveux, le système digestif (iléus paralytique), le système respiratoire, et engendre une calvitie et une stérilité fréquente (Mladenovic, Pekmezovic et al. 2006, Heatwole, Bode et al. 2012). L'atrophie et le déficit musculaire prédominant à la face, au cou et aux segments distaux des membres (steppage). L'atteinte est diffuse, non-sélective et symétrique. L'affection est lentement évolutive et peut s'associer à d'autres atteintes cliniques : obésité, troubles cognitifs (Serra, Silvestri et al. 2014), troubles digestifs anomalie caractérielle, insuffisance respiratoire associée à des troubles du sommeil (syndrome d'apnées du sommeil) (Romigi, Izzi et al. 2011). La cause principale de la mort est d'origine cardio-respiratoire avec un âge médian égal à 54 ans (de Die-Smulders, Howeler et al. 1998, Mathieu, Allard et al. 1999, Mladenovic, Pekmezovic et al. 2006, Groh, Groh et al. 2008, Wahbi, Meune et al. 2012).

2.3.2 Dystrophie Myotonique de type 2

La Dystrophie Myotonique de type 2 (DM2) ou Myopathie Proximale avec Myotonie a été décrite en 1994 (Ricker, Koch et al. 1994). Cette dystrophie est due à une anomalie génétique impliquant une augmentation du nombre de répétitions CTG dans le gène ZNF9 localisé sur le bras long du chromosome 3 (Liquori, Ricker et al. 2001). Elle touche aussi bien les hommes que les femmes et débute à l'âge adulte. Les patients atteints de DM2 sont moins fréquents avec une prévalence estimée à 1 pour 100 000 habitants (Thornton 2014). L'affection est également définie par une myotonie et une atteinte multi-systémique (Heatwole, Johnson et al. 2015). La faiblesse musculaire touche les muscles de la face, du cou, des ceintures avec une prédominance sur les hanches et les épaules, mais cette faiblesse est nettement moins sévère que dans la DM1. L'atteinte respiratoire est rare. Cette atteinte est caractérisée par la faiblesse des muscles inspireurs (diaphragme, muscles intercostaux) entraînant un syndrome restrictif. Dans la majorité des cas, le pronostic vital est plus favorable que chez les DM1 (Sansone, Brignozzi et al. 2013). Un suivi médical adéquat chez ces patients permet une espérance de vie comparable à celle de la population générale.

2.4 Myopathies métaboliques

Les myopathies métaboliques sont en rapport avec une anomalie de la fonction cellulaire, chargée de produire l'énergie nécessaire au bon fonctionnement des muscles.

2.4.1 Les glycogénoses musculaires

Les glycogénoses sont des maladies génétiques autosomiques récessives en relation avec le métabolisme glucidique. Elles comprennent les maladies en rapport avec une anomalie du métabolisme des glucides

par défaut du fonctionnement enzymatique d'un des enzymes. Les atteintes respiratoires sont fréquentes dans :

- La maladie de Mc Ardle : cette atteinte est due à une mutation anormale du gène PYGM, qui code la phosphorylase musculaire, sur le chromosome 11q13 (Martin, Lucia et al. 1993). Elle touche 1 personne sur 100 000. Elle se manifeste principalement par des douleurs musculaires au début de toute sollicitation des muscles. L'atteinte respiratoire est traduite par une fatigabilité à l'effort. La maladie de McArdle n'affecte pas l'espérance de vie. Cependant, l'accumulation de myoglobine peut entraîner une insuffisance rénale pouvant engager le pronostic vital (Hyvernât, Gaid et al. 1997).
- La maladie de Pompe : cette atteinte est due à une mutation anormale du gène GAA, qui code l'Alpha-glucosidase, également connue comme acide maltase, située dans le chromosome 17q25 (Schoser, Hill et al. 2008). Sa fréquence est comprise entre 1 sur 8 600 et 1 sur 40 000 (Ausems, Verbiest et al. 1999, Mechtler, Stary et al. 2012). Le pronostic est souvent conditionné par l'âge de début de la maladie. L'atteinte respiratoire est présente dans toutes les formes et est due à une faiblesse progressive des muscles respiratoires (Hagemans, Hop et al. 2006).
- La maladie d'Andersen : cette atteinte est due à une mutation anormale du gène GBE1 localisée sur le chromosome 3 (Akman, Karadimas et al. 2006). Elle représente 3% des glycogénoses. Les premiers symptômes peuvent apparaître dès la naissance et jusqu'à l'âge adulte. Elle se caractérise par un tableau clinique hétérogène selon l'âge d'apparition avec une atteinte hépatique et/ou neuromusculaire (Uro-Coste, Lelong-Tissier et al. 1996). L'atteinte neuromusculaire se traduit par une hypotonie musculaire, une cardiomyopathie, et une défaillance respiratoire. Le pronostic est défavorable pour les patients atteints d'une forme précoce n'ayant pas bénéficié d'une transplantation hépatique. Le pronostic à long terme des autres patients dépend de l'étendue, de la sévérité et de l'évolution de la maladie.

2.4.2 *Les myopathies mitochondriales*

Les maladies mitochondriales regroupent un ensemble disparate de myopathies métaboliques en rapport avec un trouble des chaînes respiratoires mitochondriales responsables de la production énergétique des structures intracellulaires. Les manifestations de ces maladies surviennent à n'importe quel âge. La prévalence est estimée entre 9 à 16 personnes pour 100 000 (Schaefer, Taylor et al. 2004). Les troubles oculomoteurs sont les plus fréquents et peuvent être associés à une atteinte de la musculature vélopalatine, faciale et cervicale. Des atteintes extra-musculaires touchant la rétine, la conduction cardiaque, la maturité sexuelle et le développement intellectuel peuvent aussi être présentes. Une atteinte respiratoire est exceptionnelle.

2.4.3 *Myopathie à némaline ou myopathie à bâtonnets*

La myopathie à némaline recouvre un large spectre de myopathies congénitales caractérisées par une hypotonie, une faiblesse musculaire et une hyporéflexie ostéotendineuse (Shy, Engel et al. 1963). C'est une myopathie héréditaire habituellement autosomique dominante, qui peut être récessive ou sporadique. L'incidence annuelle est estimée à 1 naissance sur 50 000 (Lawlor, Ottenheim et al. 2011).

L'âge de début est variable, de la naissance à l'âge adulte. Une hypotonie précoce est fréquente et le décès peut survenir par insuffisance respiratoire. Il existe des anomalies squelettiques associées : aspect allongé du visage, voûte palatine ogivale et gracilité d'ensemble de la musculature. Une cyphoscoliose, un thorax en entonnoir et des pieds creux sont parfois présents. Le déficit porte sur les muscles de la face, du palais et des membres.

Le pronostic est variable (Shahar, Tervo et al. 1988) : certains patients décèdent dans les premiers mois de vie, d'autres sont progressivement confinés au fauteuil roulant ou deviennent insuffisants respiratoires, enfin l'affection peut se stabiliser. Cliniquement, les signes de mauvais pronostic sont l'importance de l'hypotonie et de la faiblesse musculaire dans les premiers mois de vie (Martinez and

Lake 1987). La biopsie musculaire montre des amas de petits bâtonnets qui définissent la maladie. Les bâtonnets, dérivés des constituants de la strie Z (actine et desmine), sont présents surtout dans les fibres de type I qui prédominent dans le muscle. Néanmoins, une atteinte du muscle cardiaque peut survenir le plus souvent vers 20 ans, très rarement dans la petite enfance (Ishibashi-Ueda, Imakita et al. 1990).

2.5 *Myopathies des ceintures*

Les myopathies des ceintures (ou dystrophies musculaires des ceintures) constituent un ensemble hétérogène de maladies neuromusculaires. Elles touchent environ 5 personnes sur 1 000 000 (Emery 2002). Elles sont classées selon le mode de transmission génétique autosomique dominant (LGMD1) ou autosomique récessif (LGMD2) et/ou selon l'anomalie génétique en cause. A chaque sous-type (1A, 1B, 1C..., 2A, 2B...) correspond une anomalie génétique touchant la fabrication d'une protéine donnée, jouant un rôle au niveau de la membrane de la cellule musculaire ou au niveau d'éléments constitutifs des myofibrilles (Bushby and Beckmann 1995). Elles sont caractérisées par un déficit et une atrophie progressive des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire. Les formes sont très variables, allant d'une simple fatigabilité jusqu'à la perte de la marche, avec ou sans complications cardiaques et/ou respiratoires (Poppe, Bourke et al. 2004). L'âge de début varie entre 4 et 38 ans. La perte de la marche arrive entre 20 à 30 ans après l'apparition des premiers symptômes. L'espérance de vie se rapproche de celle de la population générale, toutefois, un affaiblissement des fonctions cardiaques et respiratoires peut engager le pronostic vital (Emery 2002).

Tableau 2 : Myopathies des ceintures avec atteinte respiratoire. (source : <http://www.orpha.net>)

Nom	Gène	Rôle	Prévalence	Age	Atteinte cardiaque	Atteinte respiratoire
DMC (autosomiques récessives LGMD2)						
Calpaïnopathie (LGMD2A)	CAPN3	Rôle clef dans le remodelage du sarcomère (unité de base des myofibrilles des muscles striés)	1/440 000	jeune adulte	exceptionnelle	exceptionnelle
Dysferlinopathie (LGMD2B)	DYSF	Impliqué dans le processus de réparation membranaire du muscle squelettique	4/100 000	jeune adulte	possible	modérée
Sarcoglycanopathies (LGMD2C, D, E, F)	SGCG, SGCA, SGCB, SGCD	Participent à l'ancrage de la dystrophine à la membrane de la fibre musculaire	1/200 000	enfance	élevée	variable
Dystrophie musculaire des ceintures LGMD 2I	FKRP	Participe à la transformation de protéines en glycoprotéines	<1/1000000	enfance	fréquente	rare et sévère
DMC (autosomiques dominantes LGMD1)						
Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1E	DES	Impliqué dans la force de contraction et l'intégrité des myofibrilles	<1/1000000	adulte	fréquente	fréquente
Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1C	CAV3	Impliqué dans la constitution de la membrane cellulaire	<1/1000000	enfance	fréquente	fréquente
Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1B	LMNA	Forme un réseau fibreux tapissant la face interne de l'enveloppe nucléaire	<1/1000000	enfance	fréquent et tardif	fréquente
Myotilinopathie (LGMD1A)	MYOT	Rôle dans la constitution du sarcomère du muscle squelettique et cardiaque	<1/1000000	adulte	inconstante	fréquente

2.6 Myopathies inflammatoires ou myosites

Ce sont des maladies non héréditaires plurifactorielles, principalement d'origine auto-immune. Il s'agit d'un groupe de maladies auto-immunes systémiques et rares dont l'incidence estimée est de 5 à 10 cas par million et la prévalence de 50 à 100 cas par million (Bernatsky, Joseph et al. 2009). Ces différentes maladies touchent autant les femmes que les hommes entre 7 à 77 ans. Les myosites ont en commun de provoquer des symptômes musculaires. Elles se caractérisent par des douleurs musculaires, de la fatigabilité musculaire à l'effort voire une diminution de la force musculaire (Dobloug, Garen et al. 2015). La gêne musculaire s'installe le plus souvent progressivement en quelques semaines ou quelques mois. La sévérité est variable d'un individu à un autre. La pneumopathie interstitielle chronique constitue une des complications majeures des myopathies inflammatoires. Sa prévalence varie de 5 à plus de 80 % selon les méthodes de détection employées (Marie, Hachulla et al. 2001).

2.6.1 Dermatomyosite

Elle est caractérisée par des lésions de la peau évocatrices et une faiblesse musculaire proximale symétrique. La pathologie peut atteindre des patients de tout âge avec un début subaigu ou insidieux. L'évolution est variable, souvent rapide et grave en l'absence de traitement adapté, parfois plus lente voire chronique. La prévalence est égale à 17/100 000 (Bernatsky, Joseph et al. 2009). Environ 10 à 15 % des enfants et plus du tiers des adultes ont une insuffisance respiratoire due à une perte d'élasticité des poumons, créant des fibroses interstitielles diffuses (Lakhanpal, Lie et al. 1987). Cette atteinte est la première cause de décès.

2.6.2 Polymyosite

Elle est marquée par un début insidieux avec une atteinte proximale (ceintures scapulaire et pelvienne et muscles cervicaux) et symétrique. Il y a une absence d'atteinte cutanée. La prévalence est égale à 17/100 000 (Bernatsky, Joseph et al. 2009). Les polymyosites surviennent quasi-exclusivement à l'âge adulte. L'atteinte musculaire touche la racine des membres inférieurs puis celle des membres supérieurs. La face peut être atteinte. Une dysphagie et une dysarthrie sont également possibles. Une atteinte respiratoire est possible mais une insuffisance respiratoire est rare et peut apparaître dans les cas avancés ne répondant pas au traitement (Selva-O'Callaghan, Sanchez-Sitjes et al. 2000).

2.6.3 Myosite à inclusions

Le début est insidieux avec une installation supérieure à 6 mois. La prévalence est égale à 0,49/100 000 (Badrising, Maat-Schieman et al. 2000). Les hommes sont plus atteints avec un ratio de 2 :1 en moyenne. L'âge d'apparition de la maladie survient après 50 ans mais elle peut également survenir plus tôt (Dalakas 1991). L'atteinte entraîne une impossibilité de se relever de la position accroupie, associée à un déficit moteur distal asymétrique. Les troubles de la déglutition sont fréquents. L'évolution est lente et progressive. Après 5 ans, la plupart des patients nécessitent une aide pour marcher, et après 10 ans, un fauteuil roulant. Aucun changement dans l'espérance de vie n'a été observé.

2.7 Myasthénie et syndrome myasthéniques

C'est une maladie acquise, auto-immune, rare, de la jonction neuromusculaire due à la présence d'auto-anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (Ach), souvent en rapport avec une tumeur ou une hyperplasie thymique (Osserman and Genkins 1963). Sa prévalence est actuellement estimée à environ 5 pour

100 000 (Foldvari, Kovacs et al. 2015). La maladie est plus fréquente chez les femmes entre 20 et 30 ans, avec un rapport de trois femmes pour deux hommes atteints. Toutefois, au-dessus de 60 ans, les cas masculins sont les plus fréquents. La plupart des cas ont des atteintes sporadiques (Rowland, Hoefer et al. 1956). Les premiers symptômes débutent dès la naissance ou dans les premiers mois de vie, toutefois, il existe des formes révélées à l'âge adulte. L'atteinte se traduit par une fatigabilité excessive de la musculature striée, améliorée par le repos ou sous l'effet des drogues anticholinestérasiques. Du stade III au stade V selon la classification clinique d'Osserman, est décrite une atteinte respiratoire (Osserman and Jenkins 1963). L'atteinte des muscles respiratoires peut conduire à une décompensation ventilatoire rapide, quelquefois inaugurale, qui fait toute la gravité de la maladie. L'évolution, à la fois chronique et variable, faite le plus souvent d'une succession irrégulière de poussées et de rémissions, est difficile à schématiser et à prévoir. Cependant, le pronostic vital peut être engagé lors de poussées se manifestant par des troubles respiratoires, avec dyspnée et encombrements bronchiques (Tiamkao, Pranboon et al. 2014). Deux tiers de ces patients décèdent suite à une poussée impliquant une décompensation respiratoire malgré une prise en charge adaptée (Varelas, Chua et al. 2002).

2.8 *Atteinte médullaire traumatique ou pathologique*

L'atteinte médullaire correspond à une ou plusieurs lésions au niveau de la moelle épinière impliquant un déficit sensitivomoteur. Cela se traduit par une paralysie partielle ou totale selon la gravité des lésions. La prévalence des blessés médullaires en France (tétraplégiques et paraplégiques) est de 100 à 400/1 000 000 d'habitants (Albert, Ravaud et al. 2005). Les causes traumatiques représentent 80% des atteintes médullaires totales dont 21% ont une tétraplégie complète (Wyndaele and Wyndaele 2006). D'autres causes, pathologiques cette fois, peuvent être évoquées, telles que les infections parasitaires, tumorales, vasculaires, toxicologiques ou inflammatoires. L'atteinte respiratoire est fonction du niveau de la lésion médullaire. Une lésion au-dessus de C4, entraîne une atteinte du nerf phrénique innervant le diaphragme qui est le principal muscle inspirateur lors de la ventilation pulmonaire. Ces pathologies sont

en théorie non évolutives, toutefois, chez 38% des tétraplégiques et paraplégiques hauts, un dysfonctionnement de la toux aboutit à un encombrement trachéo-bronchique, avec à terme, la survenue d'atélectasies pulmonaires, de surinfections menaçantes pour le pronostic vital. L'espérance de vie est réduite de 10 à 20 ans par rapport à la population générale (Wyndaele and Wyndaele 2006).

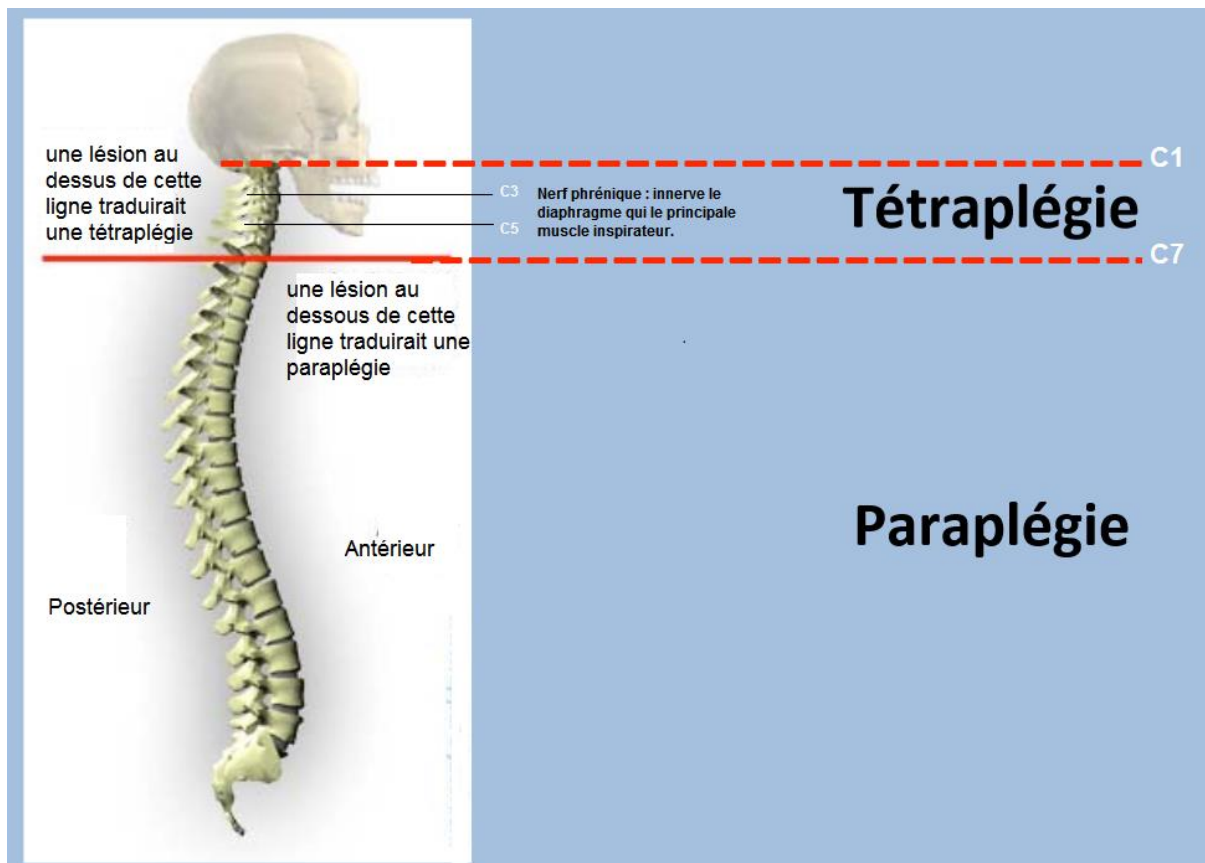


Figure 3 : Atteinte médullaire et implication de la ventilation pulmonaire

2.9 *Neuropathies*

Les neuropathies regroupent l'ensemble des affections du système nerveux périphérique, c'est-à-dire des nerfs moteurs et sensitifs, ainsi que des nerfs du système nerveux autonome qui commandent les organes (Carter, Abresch et al. 1995). Les causes peuvent être acquises, aiguës ou chroniques. On distingue les neuronopathies (motrices ou sensitives) qui résultent d'une atteinte du corps neuronal, les axonopathies qui résultent de l'atteinte de l'axone, et les myélinopathies qui résultent d'une atteinte de la gaine de myéline produite par les cellules de Schwann.

2.9.1 *Neuropathies génétiquement déterminées*

C'est un groupe de maladies génétiques, autosomiques dominantes ou autosomiques récessives ou dominantes liées à l'X. Elles touchent 1 à 5 personnes sur 10 000. Environ 30 000 personnes sont atteintes en France. L'âge de début est variable, souvent avant 20 ans. Actuellement elles sont classées selon la partie du nerf atteint (myéline ou axone) et selon le mode de transmission (dominante, récessive ou liée à l'X). Elles se présentent sous forme d'une atrophie musculaire péronière avec des crampes, des troubles de la marche (steppage) et une déformation des pieds (pieds creux). La faiblesse musculaire atteint surtout les membres inférieurs et est accompagnée d'une atrophie musculaire. Les présentations cliniques sont polymorphes, allant de formes asymptomatiques à des formes avec un handicap moteur important. L'atteinte respiratoire est rare (Hatakeyama, Suzuki et al. 2000, Takamure, Nakamuro et al. 2000). La sévérité de l'atteinte est très variable d'un patient à un autre y compris dans une même famille, rendant l'évolution imprévisible.

2.9.1.1 *Sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot*

C'est une maladie neurodégénérative caractérisée par une paralysie musculaire progressive due à une dégénérescence des motoneurones du cortex moteur primaire, de la voie corticospinale,

du tronc cérébral et de la moelle épinière. L'incidence est estimée à environ 1/50 000 par an et la prévalence est d'environ 1/20 000 (Marin, Hamidou et al. 2014). L'atteinte est relativement uniforme dans les pays occidentaux, mais est plus élevée dans certaines îles du Pacifique Ouest. L'âge moyen de début de la SLA sporadique est d'environ 60 ans. Il existe une légère prédominance masculine avec ratio Homme/Femme d'environ 1,5/1. Elle comprend deux principales formes, une dite « spinale » débutant à l'extrémité des membres et une autre dite « bulbaire » débutant par les territoires d'innervation bulbaires (Hatakeyama, Suzuki et al. 2000). La symptomatologie initiale se manifeste par la coexistence de troubles moteurs centraux (syndrome pyramidal : hyper-réflexe, spasticité) et d'atteintes neurogènes périphériques (crampes, perte de force musculaire, amyotrophie). Il n'existe aucun trouble sensitif dans cette maladie. L'évolution est très variable, toutefois l'espérance de vie est d'environ quatre ans, après l'apparition des premiers symptômes (Miller, Rosenberg et al. 1999). L'atteinte de la fonction respiratoire conditionne généralement le pronostic (Magnus, Beck et al. 2002).

2.9.1.2 *Amyotrophie spinale proximales*

C'est un groupe de maladies dégénératives du motoneurone à transmission autosomique récessif dues à une mutation du gène SMN1 localisé sur le chromosome 5, entraînant un déficit en protéine SMN (Survival Motor Neuron), une protéine de survie du motoneurone. On estime leur incidence annuelle à environ 1 nouveau cas pour 5 000 naissances et leur prévalence à 3/100 000 (Pearn 1978).

En fonction de l'âge de début de la maladie, on distingue plusieurs types.

2.9.1.2.1 *Amyotrophie spinale infantile type I « vraie »*

Les premiers symptômes apparaissent avant trois mois. Ils se caractérisent par une hypotonie complète et marquée, avec un déficit moteur des 4 membres. Progressivement une paralysie des muscles intercostaux, abdominaux et secondairement du diaphragme apparaît.

L'insuffisance respiratoire est très sévère (Bach, Niranjan et al. 2000). La dégénérescence entraîne une atteinte du tronc cérébral avec risque de mort subite. L'évolution est sévère malgré une prise en charge spécialisée. La prévalence est égale à 1,25/100 000 (Vaidla, Talvik et al. 2006).

2.9.1.2.2 *Amyotrophie spinale progressive type I « bis »*

Elle débute entre 3 et 6 mois. Elle est caractérisée par un retard ou une perte des acquisitions motrices, associé à une hypotonie du tronc et un déficit moteur des quatre membres. L'insuffisance respiratoire est sévère et aggravée par des encombrements bronchiques (Chen, Shih et al. 2012). La sévérité de la maladie est en fonction de la précocité du début d'apparition des premiers symptômes.

2.9.1.2.3 *Amyotrophie spinale infantile type II*

Elle débute entre 6 à 18 mois par une faiblesse symétrique des muscles proximaux et du tronc. L'atteinte paralytique est variable et prédominante aux membres inférieurs. La tenue de la tête est conservée ainsi que la motricité des membres supérieurs. Toutefois, l'atteinte des muscles intercostaux est plus ou moins importante. Une prise en charge respiratoire et orthopédique précoce conditionne la qualité de vie et le pronostic (Chen, Shih et al. 2012). La prévalence est égale à 1,42/100 000 (Emery 1991).

2.9.1.2.4 *Amyotrophie spinale infantile de type III*

Elle apparaît après l'âge de 2 ans et est marquée par une faiblesse symétrique des muscles de la racine des membres, prédominante aux membres inférieurs. D'évolution variable, lentement progressive ou rapide. La prévalence est égale à 0,26/100 000 (Emery 1991).

2.9.1.2.5 *Amyotrophie spinale de l'adulte type IV*

Elle débute à l'âge adulte, c'est-à-dire après 20 ans, par une faiblesse musculaire lentement progressive prédominante à la racine des membres. La perte de la marche est tardive et l'évolution est variable. La prévalence est égale à 0,32/100 000 (Emery 1991).

2.9.2 *Autres neuropathies*

2.9.2.1 *Polyradiculonévrites Inflammatoires Démyélinisantes Chroniques*

Les Polyradiculonévrites Inflammatoires Démyélinisantes Chroniques (PIDC) ou Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) ou Polyradiculonévrites chroniques (PRNC) se traduit par une perte de la gaine de myéline des nerfs périphériques (Azulay 2006). Sa prévalence est estimée entre 1 /200 000 chez les enfants et 1-7/100 000 chez les adultes (Azulay 2006). La PIDC peut se manifester à tout âge, plus souvent entre 40 et 60 ans (Franques, Azulay et al. 2010). Elle est caractérisée par une aréflexie des quatre membres, des douleurs et paresthésies et un déficit moteur asymétrique, à prédominance proximale et d'intensité variable. Les défaillances respiratoires restent exceptionnelles, ce qui représente une distinction par rapport à la forme aiguë (Leger 2006). Une atteinte du système nerveux autonome est exceptionnellement rapportée et le plus souvent dans des formes à rechutes (Hughes, Bouche et al. 2006). Le pronostic vital est généralement bon toutefois il est conditionné par les rechutes et les rémissions (Cacoub, Sbai et al. 1999).

2.10 *Syndrome post-poliomyélite*

Il s'agit d'un syndrome apparaissant vers 20 à 40 ans après une poliomyélite aiguë initiale et se manifestant par une fatigue excessive, des douleurs musculaires, articulaires et une grande faiblesse musculaire. Il toucherait un survivant sur deux. En 2002, 55 000 personnes avaient des séquelles de poliomyélite en France, 700 000 en Europe et plus d'un million aux États-Unis (Silver and Aiello 2002). Les personnes à plus haut risque de souffrir d'un syndrome post-polio sont celles qui ont eu les paralysies les plus graves lors de la phase aiguë. Lors de l'infection poliomyélitique aiguë, la majorité des patients présente une fièvre isolée ou associée à des troubles gastro-intestinaux, ou bien est asymptomatique. Le virus ne s'attaque que dans 1 à 2% des cas au système nerveux. Il atteint alors uniquement les motoneurones qu'il détruit avec apparition d'un déficit moteur plus ou moins important. Lors de la phase de récupération, le patient récupère de son déficit moteur grâce à l'apparition de nouvelles ramifications dendritiques des motoneurones survivants, qui vont prendre en charge les cellules musculaires orphelines. Ainsi, le nombre total de motoneurones est diminué de manière plus ou moins importante, mais compensé par la formation d'unités motrices plus grosses par les motoneurones survivants. D'autre part, une augmentation du volume des cellules musculaires aide à la récupération de la motricité. L'atteinte respiratoire est entraînée par des déformations de la colonne vertébrale avec cyphose/scoliose. (Howard et coll. 1988, Kidd et coll. 1997). Les symptômes d'insuffisance respiratoire peuvent consister en une dyspnée ou un essoufflement liés à une activité, en réveils nocturnes avec une sensation d'essoufflement, ou en une fatigue diurne ou des céphalées matinales (Bach 1995). L'évolution clinique est constante, sans faiblesse évolutive foudroyante. Cependant, une fois que le seuil des mécanismes neuromusculaires compensatoires est dépassé, on peut constater une détérioration plus progressive.

2. Evaluation de l'atteinte respiratoire

3.1 Épreuves fonctionnelles respiratoires

La fonction des muscles respiratoires est double : elle a la capacité de développer une force et de se raccourcir. Par conséquent, l'évaluation quantitative de la fonction des muscles respiratoires repose sur les mesures de la force estimée au travers des pressions, et également sur les mesures du raccourcissement estimé au travers des variations des volumes pulmonaires de la cage thoracique.

3.1.1 Les volumes

Les volumes chez le neuromusculaire sont mesurés à l'aide d'un spiromètre. Ils ont pour but de détecter un éventuel syndrome restrictif caractérisé par une diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT) accompagnée d'une réduction de la capacité vitale (CV) (Miller, Rosenberg et al. 1999, Orlikowski, Sharshar et al. 2006). La CV est le plus grand volume gazeux mobilisé entre les positions d'inspiration complète (capacité inspiratoire=CI) et d'expiration complète (volume de réserve expiratoire=VRE). Elle doit être mesurée en position assise et couchée.

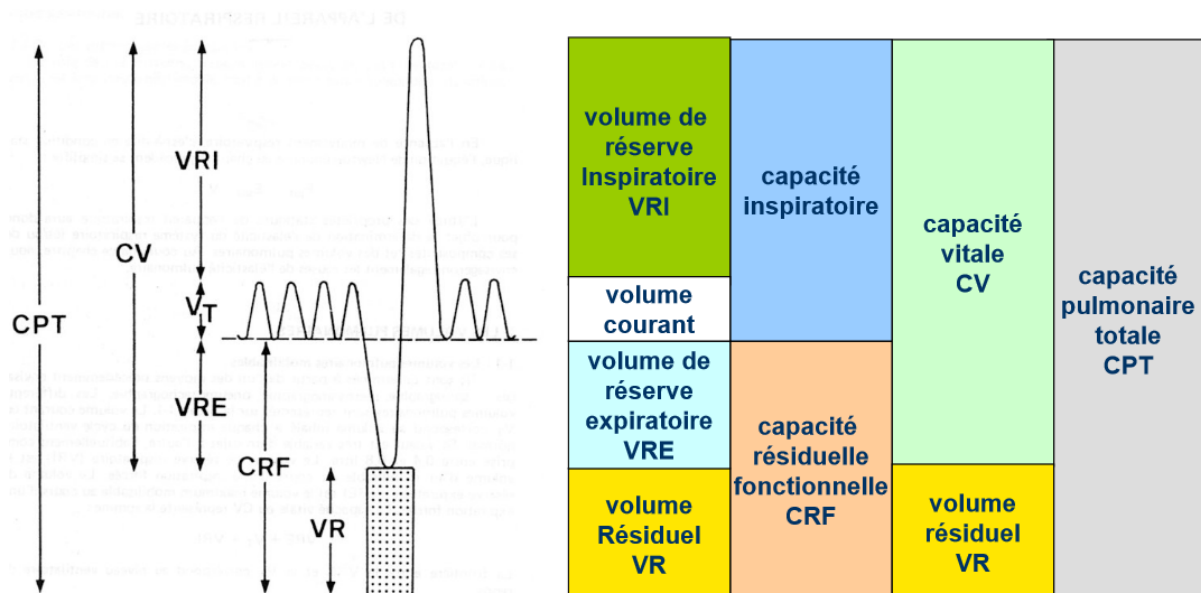


Figure 4 : Volumes et capacités pulmonaires source : Ch Préfaut « L'essentiel en physiologie respiratoire

Ch Préfaut » Sauramps Médical, 1986

Effectivement, la CV couchée est un bon critère diagnostique (sensibilité=90% et spécificité=79%) (Fromageot, Lofaso et al. 2001) pour dépister une atteinte diaphragmatique. En cas d'atteinte diaphragmatique en position couchée, des pressions hydrostatiques abdominales s'appliquent. Un diaphragme faible ne pouvant pas résister, les volumes mobilisables sont réduits. Une diminution supérieure à 25% par rapport à la CV assise au lieu de 5 et 10% (Fromageot, Lofaso et al. 2001) chez des sujets sains, constitue un signe de dysfonction diaphragmatique sévère (Allen, Hunt et al. 1985). La CV a en pratique plus d'intérêt pour le suivi de ces affections car elle est corrélée à la survie dans de nombreuses pathologies neuromusculaires (Gibson, Pride et al. 1977). D'autre part, une atteinte des muscles expiratoires est marquée par une diminution du VRE associée à une augmentation du volume résiduel (VR).

3.1.2 *Les pressions*

La mesure des pressions statiques maximales à la bouche (P_{Imax} et P_{E_{max}}) et la pression nasale de reniflement (sniff nasal inspiratory pressure=SNIP) sont essentielles pour connaître l'action synergique des muscles respiratoires, de la cage thoracique et de la paroi abdominale. La mesure des pressions statiques maximales à la bouche qui est réalisée sur circuit fermé, démontre l'interaction entre les muscles respiratoires (P_{mus}), et la pression élastique du système respiratoire (P_{rs}), c'est-à-dire de l'ensemble poumon-paroi thoracique. La SNIP quant à elle, est mesurée par le nez à partir de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). Elle est donc plus naturelle et plus facile à réaliser que la P_{Imax}. Elle repose sur le principe physiologique que les pressions mesurées au niveau d'une narine lors d'une manoeuvre de reniflement correspondent aux variations des pressions observées au niveau de l'oesophage (Heritier, Rahm et al. 1994). La SNIP est la technique non invasive la plus intéressante pour évaluer de façon simple et reproductible, la force des muscles inspiratoires des patients neuromusculaires (Stefanutti, Benoist et al. 2000, Hart, Polkey et al. 2003, Steier, Kaul et al. 2007), même chez des patients atteints de formes très sévères comme la SLA (Fitting, Paillex et al. 1999). Bien que la SNIP soit la technique préférentielle, l'évaluation de la force diaphragmatique requiert l'utilisation conjointe de ces pressions

(Prigent, Orlikowski et al. 2008). Cependant, ces techniques d'évaluations ont des limites. Elles sont non invasives et volitionnelles, c'est-à-dire qu'elles requièrent la participation du patient. Un manque de compréhension ou de motivation du patient altère ces mesures. Il est donc nécessaire d'avoir un apprentissage pour la maîtrise de réalisation des PImax (Terzi, Corne et al. 2010). D'autre part, une atteinte musculaire buccale peut empêcher de tenir correctement une pièce buccale. Enfin, une obstruction nasale bilatérale sévère peut empêcher la mesure de la SNIP (Terzi, Orlikowski et al. 2008). Ces limites justifient l'utilisation d'autres techniques invasives pour une évaluation plus spécifique du diaphragme (Maillard, Burdet et al. 1998). Ces méthodes ne seront pas développées car elles ne s'inscrivent pas dans l'objectif de ce travail.

3.2 Gazométrie et examens du sommeil

Les gaz du sang doivent être prélevés la nuit, le matin et en fin de journée. Effectivement, les troubles respiratoires au cours du sommeil sont détectés de manière précise à l'aide d'une polysomnographie. Ces troubles sont essentiellement des apnées, des hypopnées et des épisodes d'hypoventilations alvéolaires. L'hypoventilation alvéolaire peut être due à la faiblesse des muscles respiratoires ou à une anomalie du contrôle central respiratoire (par exemple dans la dystrophie myotonique de type 1) favorisant ainsi l'augmentation de la PaCO₂ (American Thoracic Society/European Respiratory 2002). La PaO₂ est rarement anormale dans les maladies neuromusculaires chroniques. Toutefois en situation aiguë, une diminution de celle-ci est imputable à des atélectasies ou à des épisodes d'infections bronchiques. Associée au gaz du sang, la saturation artérielle d'oxygène (SaO₂) nocturne est un bon indicateur permettant d'identifier un éventuel état d'hypoventilation alvéolaire chez les patients neuromusculaires (Nardi, Prigent et al. 2012). L'examen des gaz du sang doit être également réalisé en journée afin d'identifier les conséquences des épisodes d'hypoventilation pendant la nuit, sur l'excès de base matinale (Weinberg, Klefbeck et al. 2003), et en fin de journée afin d'observer une altération des gaz du sang chez des patients avec une insuffisance respiratoire sévère nécessitant une assistance ventilatoire diurne.

3.3 La déglutition et ses troubles

Elle est définie comme l'action d'avaler, et peut être séparée en trois phases : une phase orale préparatoire (volontaire), suivie par une phase pharyngée (involontaire), puis une phase oesophagienne (involontaire). Les troubles de la déglutition apparaissent chez les patients neuromusculaires graves (Finder, Birnkrant et al. 2004) où on trouve une atteinte centrale avec des lésions suprabulbaires et bulbaires telle que la sclérose latérale amyotrophique, mais également périphérique telles que la myotonie de Steinert, la myasthénie, les polymyosites et dermatomyosites (Ertekin, Yuceyar et al. 1998, Ertekin, Aydogdu et al. 2000, Aydogdu, Ertekin et al. 2001, Ertekin, Yuceyar et al. 2001, Argon, Secil et al. 2004, Ertekin, Secil et al. 2004). Elles peuvent être sources de complications graves comme des fausses routes, des pneumopathies, des atélectasies chez les patients qui ont une toux altérée. L'exploration de ces pathologies consiste à enregistrer les muscles du plancher buccal à l'aide d'une électromyographie. Ces enregistrements permettent d'évaluer la synchronisation entre la contraction des muscles du plancher buccal et celle des muscles laryngés et la durée de la période oro-pharyngée. Elles permettent d'apprécier le nombre de gorgées nécessaire pour déglutir un certain volume d'eau. Dans les pathologies avec atteinte centrale, il a été démontré un manque de coordination des muscles responsables de la déglutition (Ertekin, Aydogdu et al. 2000, Aydogdu, Ertekin et al. 2001), tandis que dans les pathologies périphériques, il a été observé un retard du réflexe automatique de déglutition (retard de l'élévation du larynx par rapport à la contraction des muscles du plancher de la bouche), associé à une augmentation de la durée de la phase pharyngée et une fragmentation du bol alimentaire par plusieurs gorgées (Ertekin, Yuceyar et al. 1998, Ertekin, Yuceyar et al. 2001, Ertekin, Secil et al. 2004).

4 Prise en charge respiratoire des patients neuromusculaires

4.1 Généralités

L'atteinte musculaire entraîne progressivement une altération mécanique de la pompe respiratoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. Une ventilation mécanique (VM) est alors proposée pour aider ou suppléer les muscles respiratoires affaiblis à l'aide d'un appareil nommé « ventilateur » (Chailleux, Fauroux et al. 1996, Annane, Orlikowski et al. 2014). Des outils d'aide à la toux peuvent être également proposés pour aider à l'expectoration des sécrétions afin d'éviter toutes surinfections (kinésithérapie manuelle, Cough Assist®, Air stacking...) (Lofaso, Prigent et al. 2005, Trebbia, Lacombe et al. 2005, Benditt and Boitano 2013).

4.2 Ventilation mécanique

4.2.1 Contexte historico-chronologique

En 1907, Henrich Dräger, un fabricant allemand crée « le Pulmotor », un appareil de ventilation dédié aux personnes asphyxiées (H 1917). Cet appareil est alimenté par une bouteille d'air comprimé, dans lequel l'augmentation de la pression à l'intérieur du circuit inspiratoire actionne un système de bielles par un soufflet et ferme à plus de 20 cm H₂O l'arrivée du gaz permettant ainsi l'expiration (Alluaume 1951). Au début du XXe siècle, des épidémies de poliomyélites touchent les États-Unis notamment celle de 1916 à New York, faisant plus de 27 000 victimes dont 6000 morts (Melnick 1996).

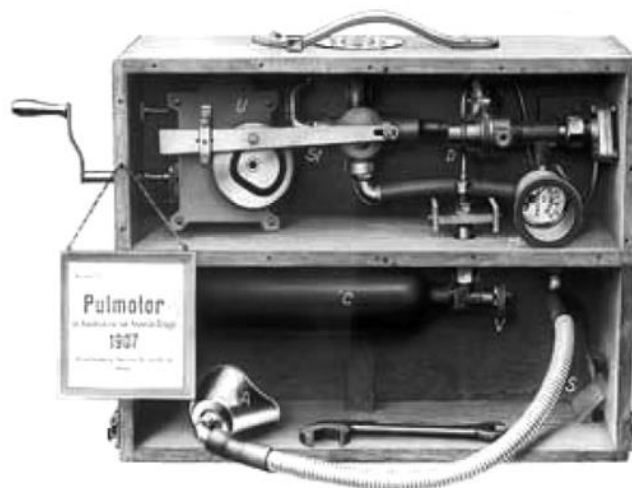


Figure 5 « Pulmotor » de Henrich Dräger, 1907

animées
cm H₂O

début

York,

ventilation mécanique non-invasive à pression négative appelée « *l'Iron Lung* » plus connue sous le nom de « poumon d'acier » qui révèle un certain bénéfice clinique immédiat (Drinker and Shaw 1929). Le poumon d'acier est un cylindre métallique étanche capable de provoquer les mouvements respiratoires du malade en générant une pression négative à l'intérieur du cylindre. Il nécessitait, pour le malade, de se glisser tout entier dans ce cylindre, ne laissant dépasser que la tête. Toutefois, l'efficacité de cette technique de ventilation était limitée en cas de paralysies pharyngolaryngées ou face à l'absence de contrôle de l'encombrement des voies aériennes. En effet environ 80% des cas qui concernaient surtout des enfants et des adultes jeunes, ne survivaient pas.

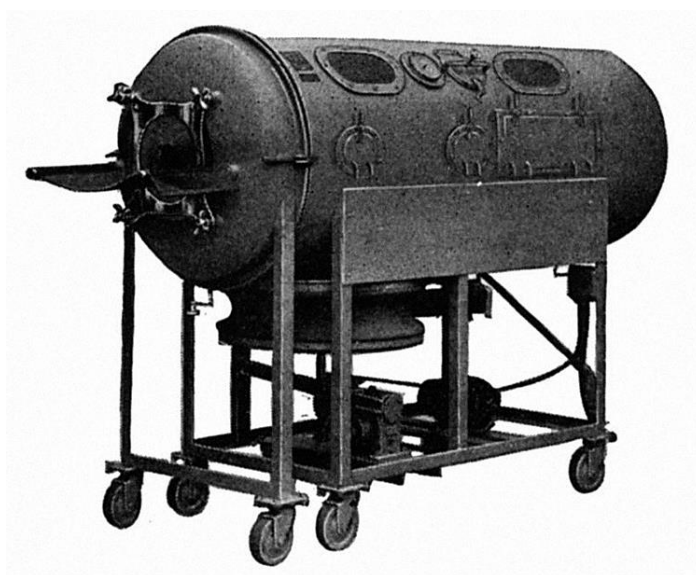


Figure 6 « Poumon d'acier » de Drinker et Shaw, 1928

Au cours des années cinquante, l'épidémie de poliomyélite se propage en Europe. Face à cette affection responsable de paralysies respiratoires définitives conduisant au décès, la terreur et l'effroi gagne toutes les couches de la population que ce soit en Europe ou aux États-Unis (Mc 1950).

En 1949, est créé un centre français de traitement des séquelles de poliomyélite à l'hôpital Raymond Poincaré dirigé par le Dr André Grossiord. Des patients avec des tableaux cliniques graves sont décrits, porteurs d'une atteinte pulmonaire conduisant à une assistance respiratoire par poumon d'acier ou cuirasse (Grossiord 1961).

En 1952, disposant d'un nombre insuffisant de poumons d'acier, les médecins Henry Lassen et Bjørn Ibsende de l'hôpital de Copenhague, décident d'utiliser une technique qui avait déjà fait ses preuves en

chirurgie lourde (Lassen 1953). Cette technique consistait à introduire dans la trachée du patient un tube en caoutchouc pour faire entrer l'air dans les poumons par pression manuelle sur un ballon de ventilation dans lequel s'effectuait un mélange d'air et d'oxygène. Cette technique avait comme principal avantage la gestion de l'encombrement par le tube, mais deux inconvénients majeurs, les malades devaient être assistés 24/24H et il y avait un risque d'infection.

Par la suite, les médecins utilisèrent une ancienne technique : la trachéotomie qui est une incision chirurgicale de la trachée dans laquelle on introduit une canule. Les avantages étaient la gestion de l'encombrement bronchique par l'aspiration des sécrétions et la mise en place d'une canule sur une longue durée. Grâce à l'introduction de la pénicilline, le risque d'infection par l'ouverture des voies aériennes avait fortement diminué. A partir de ce point, les efforts ont été concentrés sur le développement de respirateurs artificiels plus sophistiqués via la canule de trachéotomie.



Figure 7 Trachéotomie chez le porc, Andréas Vésalius,

« *De humani corporis fabrica* », (1515-1564)

En 1954, l'équipe du docteur Carl Gunnar Engström met au point le premier ventilateur électrique nommé « Engström 150 ». Cette technique permettait une ventilation via la canule de trachéotomie, à débit préréglé et cyclé sur le temps avec une fréquence prédéterminée de 10 à 30 c/min (Engstrom 1954).

Cette technique assez contraignante imposa rapidement la mise au point d'appareils destinés à assurer la permanence de la ventilation par insufflation d'un volume d'air équivalent à celui d'une inspiration normale. De plus, ces appareils n'étaient utilisables qu'en milieu hospitalier. Alors, les premiers travaux visant à transférer les technologies d'assistance respiratoire de l'hôpital vers le domicile ont été menés. Parallèlement, deux vaccins contre le virus de la poliomyélite furent mis au point, celui de Jonas Salk en 1955, un vaccin inactivé administré par voie intramusculaire et celui d'Albert Sabin en 1961, un vaccin atténué pris par voie orale, afin d'éradiquer cette épidémie (Dixon 1977). Toutefois, les séquelles et l'urgence des cas encore touchés par cette affection n'estompèrent pas les recherches sur de nouveaux ventilateurs.

Sous la direction du Pr Paul Sédaillan, les premiers respirateurs légers entièrement mécaniques, qui ont permis d'envisager le retour à domicile des malades, furent fabriqués par les docteurs Vincent et Jandeau à partir d'un moteur électrique d'essuie-glace de Citroën 2 CV (Thiers 1960). Le « East Radcliffe », d'origine anglaise, fonctionnait également avec un moteur électrique et un poids pour la compression de l'air insufflé dans les poumons. Malgré les gros progrès, l'adaptation de ces deux techniques pour le domicile des malades posait encore problème. Notamment en termes de surveillance, d'apport en oxygène, d'autonomie, voire de gestion de l'encombrement.

Pour répondre à cette problématique du retour au domicile du patient, en 1954, sous l'influence du Pr Sédaillan, la première association de prise en charge fut créée : l'Association Lyonnaise de Lutte contre la Poliomyélite (ALLP). Du fait des coûts élevés du traitement hospitalier, plusieurs patients furent transférés à leur domicile munis de ces appareils. Au fil des mois, les médecins, les malades et leurs familles se sont vite rendu compte que la ventilation à domicile était non seulement plus économique, mais aussi qu'elle contribuait à l'amélioration du pronostic vital (absence d'affections nosocomiales au domicile) et à la qualité de la vie des personnes affectées. Par la suite, de nombreux progrès techniques ont été effectués : l'introduction de la pression expiratoire positive (PEP) et de modes de ventilation barométriques. L'introduction de l'électronique a permis une amélioration des performances des ventilateurs, un meilleur cyclage, améliorant la tolérance, mais aussi une meilleure surveillance grâce à

l'utilisation d'alarmes. L'adjonction de batteries a également permis une plus grande mobilité et une plus grande autonomie pour le patient, comme pour la première fois avec L'EOLE© (société SAIME, Savigny le Temple, France) (Chopin 2007), permettant ainsi d'embarquer le ventilateur sur un fauteuil roulant et donnant ainsi la possibilité au patient de sortir de son domicile.

Face au nombre croissant d'insuffisants respiratoires et grâce à une prise en charge plus organisée, une convention est passée avec la Sécurité Sociale en 1974. Cette convention consiste à assurer aux malades un remboursement sur la base d'un forfait journalier. En 1981, est créée l'association nationale pour le traitement à domicile des insuffisants respiratoires (ANTADIR), afin d'étendre à toutes les régions le modèle associatif (Kurz 1984). Cependant, la même année, une étude prospective menée par Stauffer et Al, examine les risques associés à la trachéotomie et suggère des taux significatifs de comorbidité (par exemple, avec des taux d'hémorragies et d'infections supérieures à 30%, et des taux de sténoses trachéales supérieures à 50%) ainsi que des taux de mortalité élevés dus à ces complications (Stauffer, Olson et al. 1981). Pour y pallier, au début des années 80, le masque nasal de ventilation est créé. Cette technique non-invasive révolutionnaire permet d'utiliser un respirateur sans avoir à introduire un matériel étranger dans le corps du malade. Elle contribuera largement au développement de l'assistance respiratoire à domicile. Elle favorisera notamment l'augmentation du traitement des syndromes d'apnées du sommeil à partir de la fin des années 80 (Sullivan, Issa et al. 1981). Depuis 1990, la ventilation à domicile s'est fortement implantée en Europe. L'efficacité des techniques de ventilation à domicile et leur pertinence socio-économique ont largement contribué à leur développement en France, mais également dans toute l'Europe. Nous avons vu que la France avait joué un rôle majeur dans le développement de la ventilation à domicile. Elle fut l'un des premiers pays à mettre en place un système de prise en charge réellement organisé et performant. Aujourd'hui, le système français permet une prise en charge à domicile des soins avec une véritable coordination entre le service hospitalier, le réseau de distribution de matériel, le médecin traitant, les infirmières, les kinésithérapeutes, le malade et sa famille.

4.2.2 Méthodes et interfaces

Les choix du mode et de l'interface tiennent compte de l'évolution de la maladie, de la gravité de l'insuffisance respiratoire, du confort du patient et de sa tolérance, de la morphologie du visage, de la durée de la ventilation prévisible, de l'alarme et de l'autonomie de la batterie (Falaize, Leroux et al. 2014, Khirani, Ramirez et al. 2014).

Il existe deux modes de ventilation, un mode volumétrique et un mode barométrique. En première intention, chez les patients qui ne sont pas dépendants au ventilateur, le mode barométrique est utilisé avec un circuit à fuites pour prévenir la réhinalation du CO₂.

Les interfaces sont nombreuses et de plusieurs formes différentes. En pratique clinique, le masque nasal, un narinaire ou un embout buccal sont les choix de première intention (Navalesi, Fanfulla et al. 2000). Une mentonnière peut être ajoutée si nécessaire, pour réduire les fuites de la bouche due à une rétrognathie c'est-à-dire une difficulté à fermer la bouche liée à la faiblesse musculaire physiologique (fréquente chez le steinert) (Gonzalez, Sharshar et al. 2003). Lorsque les fuites deviennent trop importantes et sont marqueurs d'une mauvaise ventilation (réduction la ventilation alvéolaire) en seconde intention, un masque bucco-nasal ou masque facial complet peut être utilisé (Hess 2006).

4.2.3 Indications

Selon les critères de la Haute Autorité de Santé HAS, chez les patients atteints d'une maladie neuromusculaire lentement évolutive, la ventilation non-invasive nocturne est classiquement proposée si le patient a une hypercapnie diurne > 45 ou > 50 mmHg (selon les études) et une saturation en oxygène < 92 % ou < 95 % (selon les études) ou une hypercapnie nocturne avec des signes d'hypoventilation (HAS 2006).

Le consensus de 1999 sur la ventilation vient affiner ces critères en indiquant que la ventilation non-invasive doit être débutée en présence de symptômes évoquant une hypercapnie (dyspnée, orthopnée, céphalées, asthénie, somnolence diurne...) associée à au moins un signe paraclinique qui peut être soit une $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ou une désaturation en oxygène artériel nocturne $< 88\%$ pendant plus de 5 min ou une capacité vitale $< 50\%$ de la valeur prédite ou des $\text{P}_{\text{imax}} < 60 \text{ cm H}_2\text{O}$ (Chest, 1999). Cependant ces critères sont à nuancer en fonction de la clinique et de la pathologie (Laub, Berg et al. 2006). Effectivement, chez les patients atteints de Myopathie de Duchenne, la ventilation non-invasive est proposée lorsque la $\text{CVest} < 20\%$ ou lorsque on relève une $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$, associé à la présence de signes cliniques évocateurs d'hypercapnie (Raphael, Chevret et al. 1994). Par contre, dans la SLA, le recours à la ventilation mécanique peut être proposé plus précocement dès que la CV est $< 50\%$ associée à une diminution de la P_{imax} et/ou de la SNIP, ou avec une $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ou des signes diurnes d'hypoventilation (Magnus, Beck et al. 2002, Bourke, Bullock et al. 2003).

La ventilation est proposée en premier lieu la nuit, pour corriger les troubles du sommeil. Lorsque l'insuffisance respiratoire chronique progresse et en présence d'une aggravation des symptômes diurnes (surtout de la capnie diurne), la ventilation non-invasive diurne devient complémentaire à la ventilation non-invasive nocturne initiale.

La trachéotomie est indiquée quand la ventilation non invasive n'est pas efficace ou non tolérée à cause de dysfonctionnement bulbaire ou quand l'échec des méthodes non invasives d'aide à la toux rend nécessaire de fréquentes aspirations trachéales par l'intermédiaire de la trachéotomie.

4.2.4 Logistique et prise en charge actuelle

En Europe, en France et dans les pays scandinaves notamment, les réseaux de soins sont organisés et des moyens sont alloués pour permettre le maintien et la prise en charge à domicile de patients très dépendants, y compris ceux trachéotomisés et ventilés 24h sur 24h. A l'inverse, dans les pays anglo-saxons, il n'existe pas de tels systèmes de prise en charge (Simonds 2004, Lloyd-Owen, Donaldson et al. 2005) pour les patients trachéotomisés, ce qui pourrait expliquer notamment aux Etats-Unis, que les techniques non invasives de ventilation mécanique soient privilégiées, y compris chez les patients les plus dépendants (Bach 1993).

La ventilation mécanique s'inscrit dans « les dispositifs médicaux et technologiques de santé » pris en charge à 100% par la caisse de sécurité sociale (l'article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale).



Figure 8 Machine de ventilation mécanique, avec un circuit double branche (Astral™150),

« Source : <http://www.resmed.com> »

4.2.5 *Impact sur la survie des patients neuromusculaires*

Les recommandations d'experts apportent un support à la pratique clinique qui fixe les conditions de mise en œuvre de la ventilation, le choix de l'interface, du ventilateur, du mode de ventilation, des réglages, du suivi et des techniques associées telles que les méthodes de désencombrement (Trebbia, Lacombe et al. 2005). La prise en charge de ces pathologies s'est accompagné de grandes innovations technologiques et thérapeutiques concernant la compensation du handicap respiratoire. Ainsi, en l'absence de traitements curatifs, l'introduction de la ventilation mécanique dans les pathologies neuromusculaires compliquées d'insuffisance respiratoire a considérablement amélioré le pronostic vital, que ce soit pour des pathologies aiguës (myasthénie ou le syndrome de Guillain- Barré) ou pour des pathologies chroniques (DM1, DMD). Ainsi, l'introduction de la ventilation associée à des traitements spécifiques comme les immunoglobulines intraveineuses (Varelas, Chua et al. 2002, Fernandez, Fernandez-Valinas et al. 2015), a permis une amélioration de la survie chez les patients souffrant de crise de myasthénie, passant de 20% dans les années 1950 à 90 % à partir des années 1970 (Rowland, Hoefer et al. 1956, Osserman and Jenkins 1963). D'autre part, l'introduction de la ventilation mécanique associée à une prise en charge de la cardiopathie a permis de doubler l'espérance de vie des patients souffrant de dystrophie de Boulogne, passant ainsi de 15 ans à 30 ans depuis les années 60 (Simonds, Muntoni et al. 1998, Eagle, Baudouin et al. 2002, Jeppesen, Green et al. 2003, Toussaint, Steens et al. 2006, Kohler, Clarenbach et al. 2009). Bourke et Al ont également montré un bénéfice net en termes de survie et de qualité de vie chez les patients atteints de SLA traités par VNI (Bourke, Tomlinson et al. 2006).

La ventilation mécanique s'inscrit dans une prise en charge pluridisciplinaire intégrée dans un « parcours de soin du patient » (Eagle, Bourke et al. 2007). Une telle approche nécessite une connaissance parfaite des différents types de maladies neuromusculaires, de l'histoire naturelle de chacune, de leur pronostic, de leur présentation clinique et physiopathologique.

Par conséquent, dans d'autres pathologies, notamment chez les patients atteints de dystrophie myotonie de type 1 (Nugent, Smith et al. 2002), la littérature scientifique reste mal documentée sur la ventilation mécanique en ce qui concerne ses indications, son efficacité, sa tolérance et la répercussion qu'elle peut avoir sur la qualité de vie.

De plus, il subsiste un débat sur l'utilisation des techniques de ventilation invasives du fait des complications potentielles qu'elles peuvent générer (Stauffer, Olson et al. 1981). Effectivement, l'impact de celles-ci sur la survie, entre autre dans la myopathie de Duchenne (Bach, Bianchi et al. 2007), reste à étudier.

Ce travail a pour but d'apporter à la littérature des éclaircissements sur les différentes problématiques évoquées.

CHAPITRE II.

PROBLEMATIQUE GENERALE

2. Population étudiée : un contexte hospitalier

La population de ce travail concerne les patients souffrant d'une pathologie neuromusculaire ayant été traités pour une atteinte respiratoire à l'hôpital de Garches. Afin de mieux comprendre les enjeux de la prise en charge respiratoire chez le neuromusculaire au sein de ce centre de référence. Il nous faut faire un retour en arrière : l'histoire de la prise en charge du handicap chez ses patients, nous aide à mieux comprendre pourquoi nous en sommes arrivés là aujourd'hui.

1.1 Hôpital Raymond Poincaré : De l'hospice au centre de référence des maladies neuromusculaires.

1836 : Michel BREZIN, Directeur des fonderies nationales construit à Garches (Hauts-de-Seine, anciennement en Seine-et-Oise), l'hospice de la Reconnaissance destiné en priorité aux ouvriers sexagénaires sans ressources.

1936 : La reconversion de l'hospice en hôpital permet son inauguration sous le nom de Raymond Poincaré, destiné initialement aux malades chroniques parisiens.

1939 : Les tuberculeux de l'hôpital Maritime de Berck sont évacués vers l'hôpital Raymond Poincaré à cause de l'occupation Allemande de la station balnéaire. L'orientation de la prise en charge respiratoire est née.

1949 : Le Docteur André GROSSIORD, chef de service de rééducation neurologique, suite à un voyage d'étude aux Etats-Unis, développe l'achat de matériel de pointe pour la gestion des séquelles de poliomyélites dans la vie quotidienne, notamment des appareils de ventilation à domicile (cf. : histoire de la ventilation). Poumons d'aciers ?

A la fin des années 50 : création d'un service, les « petits respiratoires » : des enfants nécessitant une assistance respiratoire réduite ainsi que d'une section indépendante : les « grands respiratoires », une annexe des hôpitaux Claude-Bernard et Enfants-Malades. Ces deux services aboutissent à la création de la réanimation neuro-respiratoire adulte et pédiatrique, dirigée par le Professeur Maurice GOULON. Par la suite, sont nommés les Dr Philippe GAJDOS, Jean Claude Raphael et Maurice Rapin pour le service adulte et le Dr Annie BAROIS en pédiatrie.

1997 : Création au sein du service de réanimation adulte d'un pôle de ventilation à domicile, par le Pr Jean Claude Raphael destiné à suivre les patients atteints d'insuffisance respiratoire neuromusculaire et bénéficiant ou non d'un ventilateur mécanique prescrit au long court.

2004 : Labélisation du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires (GNMH coordonné par Pr Brigitte Estournet), regroupant l'hôpital Raymond Poincaré et trois Hôpitaux de l'Assistance-Publique : le CHU Necker-Enfants-Malades (Paris 15^{ème}), le CHU Henri-Mondor (Créteil) et à l'Hôpital Marin de Hendaye (Hendaye), afin d'assurer des missions de diagnostic, de prise en charge et de recherche dans le domaine de la pathologie neuromusculaire.

1.2 Population cible : patients atteints d'une pathologie neuromusculaire entre 1997 et 2012.

1230 patients ont été suivis dans le pôle de ventilation à domicile de l'hôpital de Garches entre 1997 et 2012, parmi lesquels, 750 (61%) avaient une myopathie. Ils représentaient donc la proportion la plus importante de patients nécessitant une surveillance respiratoire accrue. Les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne et les Dystrophies myotoniques représentent plus de 60% des myopathes.

Pathologies suivies au Pôle VAD à Garches (1997-2012)

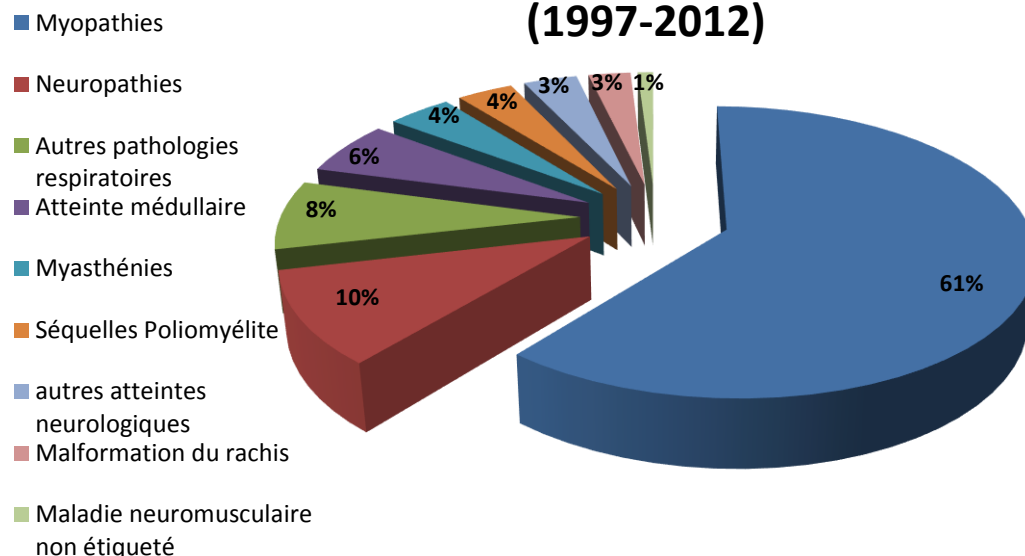


Figure 9 : La prévalence des pathologies suivies dans le Pôle de ventilation à domicile à Garches entre 1997 et 2012.

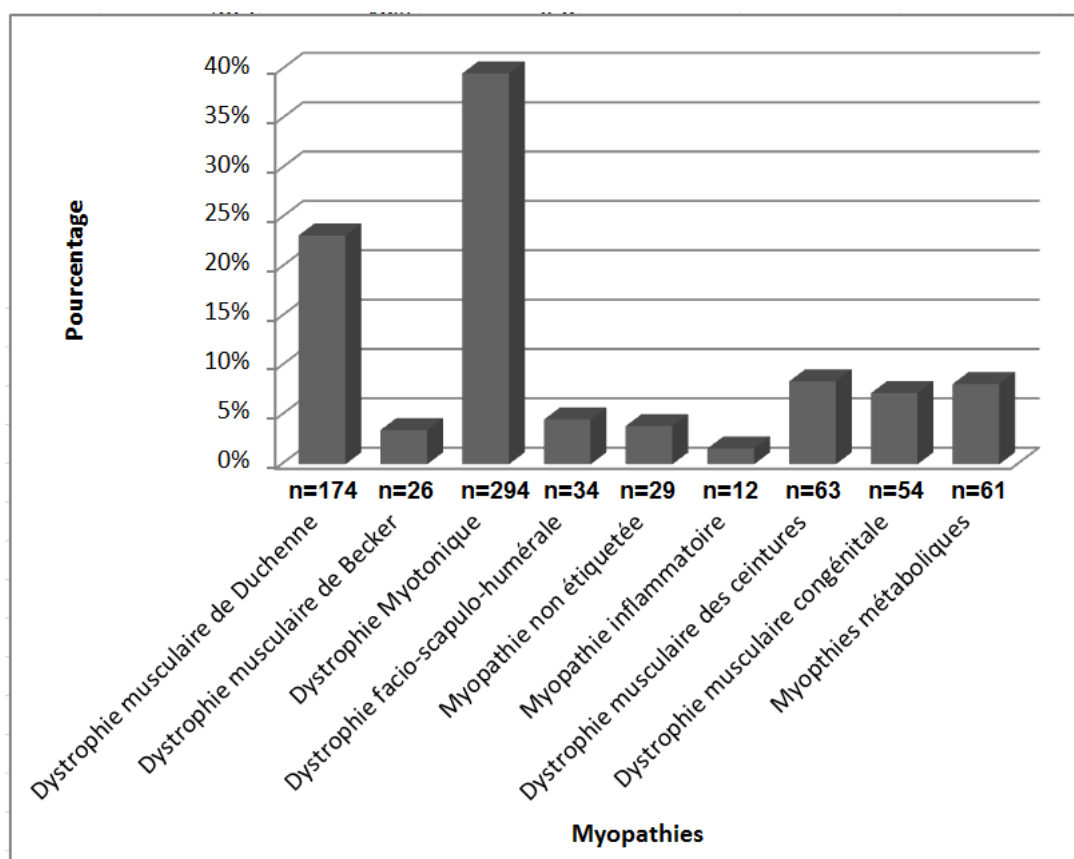


Figure 10 : La prévalence des myopathies suivies dans le Pôle de ventilation à domicile à Garches entre 1997 et 2012.

1.3 Sources des données

Dans le milieu hospitalier, les sources des données sont souvent hétérogènes ou de structure mal définie. Cela s'explique en partie par la disparité des logiciels de gestion de ces données en fonction des services (par exemple : READOSS pour la réanimation, SANDRA pour les examens biologiques...). Et ces données ne sont pas systématiquement destinées à la recherche. Cette diversité entraîne une difficulté à traiter et à analyser ces données. De plus, cela fait appel à des ressources humaines importantes (attaché de recherche clinique, Data manager, biostatisticien..), afin de les standardiser et ainsi les rendre exploitables.

1.3.1 Données structurées disponibles

1.3.1.1 Registre des patients neuromusculaires ventilés

En 1997, grâce au soutien initial de l'Association Française des Myopathies (AFM), un registre multicentrique de patients atteints de maladies neuromusculaires ventilées a été organisé et coordonné par le Pr Jean Claude Raphael. Ce travail prospectif a été le résultat d'un bilan systématique comportant des informations sur les indications de la ventilation à domicile, des éléments cliniques, gazométriques, physiologiques et sur les conditions de vie (cf. le questionnaire en annexe). L'objectif de ce registre était de fournir des informations sur les pratiques cliniques et de les comparer. A partir de ces pratiques cliniques, différents types de recherches pouvaient être réalisés :

- Des études physiopathologiques, avec une meilleure compréhension des mécanismes de l'insuffisance respiratoire dans les maladies neuromusculaires.

- Des évaluations technologiques, avec des recherches sur les techniques et les modes optimaux de ventilation.
- Des évaluations sociales, avec l'étude de l'environnement des patients et leurs structures d'accueil.
- Des évaluations économiques, avec l'étude du coût réel des différents traitements.
- Une description de l'histoire naturelle des maladies neuromusculaires, permettant d'envisager la réalisation d'essais thérapeutiques.

Ce registre a inclus tous les patients atteints de maladie neuromusculaire avec une durée de ventilation prescrite supérieure ou égale à 6 heures par jour. Le diagnostic de la pathologie neuromusculaire avait été posé en répondant aux critères cliniques, histologiques, immuno-histochimiques ou moléculaires, en référence à l'ouvrage d'Emery (Emery 1998), tout en décrivant l'atteinte respiratoire par groupe de pathologie neuromusculaire (Dystrophinopathies, dystrophie myotonique de Steinert, dystrophie fascio-scapulo-humérale...), ceci par souci d'homogénéité. Les patients avec des atteintes médullaires ou des séquelles de poliomyélite ont été inclus pour pouvoir les comparer à des populations de patients neuromusculaires où la morbidité pouvait être multiple et le handicap évolutif.

L'évaluation du handicap respiratoire a été réalisée à distance d'un épisode aigu de décompensation (deux mois minimum). Ce bilan comprenait :

- **Un examen clinique** avec une recherche systématique des signes cliniques évocateurs d'une insuffisance respiratoire (avec la présence de céphalées matinales, d'une somnolence diurne, de troubles du sommeil, d'une dyspnée aggravée par le décubitus évoquant la possibilité d'une paralysie diaphragmatique), souvent méconnus et discrets dans ces pathologies.
- **Des examens paracliniques :**
 - avec une mesure de la capacité vitale exprimée en ml / kg, en position assise et couchée, avec un spiromètre, exprimée en norme BTPS. La valeur absolue des CV mesurées (ml) a été recueillie ainsi que l'âge et la taille, ce qui a permis de recalculer de façon

automatique la CV théorique, de façon à harmoniser ces normes parfois différentes selon les laboratoires.

On note la CV théorique (Quanjer, Tammeling et al. 1993) :

$$CV \text{ Homme} = ((6.10 * \text{taille}) - (0.028 * \text{age})) - 4.65$$

$$CV \text{ Femme} = ((4.66 * \text{taille}) - (0.026 * \text{age})) - 3.28$$

A partir de la CV théorique, nous pouvons calculer une CV en % afin de normaliser les résultats.

On note :

$$CV \text{ en } \% = \frac{CV \text{ mesurée}}{CV \text{ théorique}}$$

- avec une mesure des gaz du sang artériel en respiration libre (FiO₂ 0.21), au repos et à distance (deux heures au moins) de la ventilation mécanique si celle-ci a déjà été mise en place. Pour mesurer l'efficacité de la ventilation, les gaz du sang ont également été mesurés sous ventilateur (deux heures au moins après son début). Le prélèvement a été immédiatement transféré au laboratoire afin d'éviter des artefacts propres à cette mesure.

1.3.1.2 Limites du registre et des données disponibles.

Cette étude prospective multicentrique a nécessité la collaboration active des centres qui y participaient, en fonctionnant sur la base du volontariat. Sur les 10 centres initiaux, seuls 7 centres ont continué de collaborer. Un monitoring régulier et rigoureux est nécessaire pour assurer une qualité de recueil et une gestion rigoureuse des données. Toutes les études multicentriques se heurtent aux difficultés des variations inter-centre, et au sein d'un même centre, des variations inter-observateur. L'une des principales limites fut la mise en place des procédures de qualité, en vérifiant que les données recueillies étaient bien conformes aux données effectivement mesurées selon les conditions prévues par le protocole.

En connaissance de cette difficulté, nous avons choisi d'étudier uniquement les patients traités à Garches afin de réaliser ce monitoring.

Pour compléter le registre, nous avons extrait et compilé plusieurs types de données, de différentes sources et sous différents formats.

1.3.2 Données semi-structurées

Ces données sont représentées ou stockées sans format prédéfini, elles sont typiquement constituées de texte brut, de tableau, masque de saisie... Cette absence de format entraine des irrégularités et des ambiguïtés qui sont incompréhensibles pour des logiciels d'analyse tels que SAS ou R (les deux logiciels les plus utilisés). L'enjeu majeur est de les structurer sous forme de base de données afin d'en tirer des informations analysables.

1.3.2.1 Extraction des données sous Réadoss

Readoss est le logiciel de stockage des dossiers de chaque patient ayant eu un suivi dans le service de réanimation (où se trouve le pôle de ventilation à domicile). Ces dossiers contiennent l'historique clinique du patient, des données sociodémographiques, les examens biologiques, les épreuves fonctionnelles respiratoires.

Il existe trois types de dossier sous Réadoss :

- l'initiation de la ventilation à domicile (VAD) : un masque de saisie, qui peut être facilement extrait vers Excel et transposé afin de faciliter sa lecture. Il faut au préalable avoir défini les variables. Parmi ces variables, certaines sont non structurées c'est-à-dire en format texte, ce sont généralement des questions ouvertes (par exemple : historique du patient). Cette variable peut être extraite et traitée séparément en la découpant (utilisation d'un ou plusieurs séparateurs tels que « ; »

ou « » ou «.» ; l'option sous SAS dans une étape DATA pour indiquer un séparateur est DLM= ou DLMSTR= pour plusieurs séparateurs , ou encore, la procédure sous Excel est la suivante : sélectionner/Données/convertir/séparateurs) et en sélectionnant l'information utile. Il n'existe qu'un seul fichier par patient.

- un bilan systématique de suivi des patients ventilés : également sous forme de masque de saisie, pour lequel il faut suivre le même type de procédure que le fichier ci-dessus. Toutefois, les données sont répétées donc doivent être conservées dans une table différente.
- un bilan texte, souvent un bilan d'urgence : ce fichier est exclusivement sous forme de texte, toutefois, il suit une logique avec en première partie le motif d'hospitalisation, l'historique du patient, l'anamnèse et les examens respiratoires, neurologiques, de sommeil et autres examens complémentaires. Ce fichier peut être reconverti en masque de saisie afin d'en extraire les données. Au préalable, il faut créer un masque de saisie sous Excel ou Access avec les mêmes libellés que le fichier brut puis copier/coller le fichier pour chaque patient dans le masque de saisie afin de convertir les données en table structurée avec une variable par colonne.

1.3.2.2 Extraction des données sous SANDRA

SANDRA héberge les examens biologiques. Pour l'état respiratoire des patients, nous nous intéressons au gaz du sang. Nous pouvons extraire directement un fichier texte et le convertir grâce à des séparateurs en base de données sous Excel. Transférer la base Excel sous SAS et sélectionner les variables qui nous intéressent.

1.3.2.3 Extraction des données des EFR

Les examens fonctionnels respiratoires sont sous forme de masque de saisies, ils peuvent être reconvertis en base Excel en transposant chaque fichier d'une lecture horizontale vers une lecture verticale, c'est-à-dire les variables en colonne et les observations en ligne.

1.3.2.4 Les dossiers papiers

Chaque patient a un dossier papier aux archives de l'hôpital. Ces dossiers n'ont été demandés que pour les patients n'apparaissant pas dans les dossiers informatiques ou avec des données manquantes disponibles exclusivement sous papier.

1.4 Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal de ce travail est la survie des patients neuromusculaires ventilés. La date de décès a été recueillie auprès des associations pour insuffisants respiratoires (technicien, médecin), du médecin traitant, de l'entourage familial et parfois auprès des mairies de naissance. Les critères d'études secondaires sont l'analyse des changements de techniques et l'observance du traitement, notamment chez les patients atteints d'une dystrophie myotonique de type 1, où l'observance rapportée par la littérature est médiocre (Gamez, Calzada et al. 2000, M.-A. Hamon 2007).

1.5 Considérations éthiques

Le principe même d'une ventilation à domicile nécessite un consentement éclairé du patient et de sa famille ainsi que sa participation active. Le formulaire de consentement éclairé figure en annexe. Cette étude, qui ne comporte pas d'intervention thérapeutique innovante, a été soumise à l'avis d'un comité consultatif de protection des personnes (CCPPRB) et fait l'objet d'une déclaration à la CNIL. L'investigateur principal s'est porté garant de la confidentialité des données informatiques. Le nom (figurant sur les questionnaires) n'a pas été informatisé, mais remplacé par le numéro d'observation. Ce registre a été mis à jour en 2013 et a de nouveau fait l'objet d'une demande auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Il a de plus fait l'objet d'un dépôt de dossier auprès du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS), qui a abouti à un avis favorable le 9 avril 2015 (annexe 3). Le matériel de ventilation a été fourni par les associations pour insuffisants respiratoires. Le bilan demandé est identique à ce qui est demandé par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie.

1.6 Les différentes populations d'études.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients des trois études abordées. Les variables sont définies en annexes.

	Registre des patients Neuromusculaires VAD	Cohorte des patients DM1 sous VNI	Cohorte des patients DMD sous VM
Effectifs	255	128	150
Dates d'inclusion	01/01/1997 01/01/2010	01/01/1997 01/01/2012	01/01/1997 01/01/2014
Date s de point	01/01/2015	01/01/2015	01/01/2015
Homme/Femme (sexe ratio)	182/73 (2,49)	78/50 (1,56)	150/0 (ND)
Age du diagnostic (moyenne $\pm$ écart type) en année	DM	30.5 $\pm$ 16.4	5.6 $\pm$ 3.9
Age mise sous ventilation (moyenne $\pm$ écart type) en année	41.0 $\pm$ 16.0	45.4 $\pm$ 11.0	20.8 $\pm$ 4.5
IMC — no. (%)			
< 18.5	94 (37)	8 (6)	96 (64)
18,5 – 24.9	82 (32)	41 (32)	34 (23)
25 – 29.9	43 (17)	42 (33)	17 (11)
$\geq$ 30.0	36 (14)	37 (29)	3 (2)
Statut fonctionnel			
Marche	116 (45)	115 (90)	-
Fauteuil roulant manuel	33 (13)	13 (10)	-
Fauteuil roulant électrique	97 (38)	-	144 (96)
Alité	9 (4)	-	6 (4)
Statut respiratoire initial			
Gaz du sang			
PaCO ₂ — mmHgH	51.3 $\pm$ 24.5	46.7 $\pm$ 6.6	45.5 $\pm$ 9.5
PaO ₂ — mmHgH	77.1 $\pm$ 33.3	72.2 $\pm$ 16.2	87.9 $\pm$ 22.0
pH	7.4 $\pm$ 0.0	7.4 $\pm$ 0.0	7.4 $\pm$ 0.3
CO ₂ total— mmol/l	30.7 $\pm$ 6.1	28.7 $\pm$ 3.0	28.9 $\pm$ 7.2
Bicarbonate— mmol/l	DM	27.1 $\pm$ 2.6	DM
Saturation artérielle en oxygene — no. (%)	DM	92.9 $\pm$ 7.9	DM
Capacité vitale (% de la théorique)			
CV assise	35.9 $\pm$ 20.3	58.5 $\pm$ 17.7	18.6 $\pm$ 7.8
CV couchée	32.4 $\pm$ 19.4	50.5 $\pm$ 19.5	17.3 $\pm$ 8.1
Symptômes d'insuffisance respiratoire			
Dyspnée de repos	47 (18)	9 (7)	33 (22)
Dyspnée d'effort	157 (62)	90 (66)	48 (32)
Céphalées matinales	80 (31)	39 (28)	25 (17)
Orthopnée	83 (33)	42 (31)	55 (37)
Troubles du sommeil	104 (41)	76 (56)	24 (16)
Somnolence diurne	113 (44)	98 (72)	15 (10)
Désaturation nocturne	121 (47)	82 (64)	33 (22)
Autres pathologies associées			
Cardiaque (oui*) — no. (%)	98 (38)	42 (33)	128 (85)
FEVG stade A	DM	DM	64 (43)
FEVG stade B	DM	DM	25 (17)
FEVG stade C	DM	DM	33 (22)
FEVG stade D	DM	DM	6 (4)
Troubles de la déglutition (oui*) — no. (%)	40 (16)	13 (10)	16 (11)

Ventilation mécanique à domicile

Décision

	Programmée	189 (74)	120 (94)	98 (65)
	Durant une décompensation respiratoire	66 (26)	8 (6)	52 (35)
Technique de ventilation				
	Non invasive	217 (85)	128 (100)	119 (79)
	Invasive	38 (15)	-	31 (21)
Mode — no. (%)				
	Barometrique	150 (59)	99 (77)	4 (3)
	Volumetrique	105 (41)	29 (23)	146 (97)
Heure de ventilation prescrite — (heure/jour)				
	< 8	196 (77)	105 (82)	77 (51)
	10 - 16	48 (19)	22 (17)	43 (29)
	> 16	11 (4)	1 (1)	30 (20)

DM : données manquantes, VNI : ventilation non invasive, VM : ventilation mecanique, % pourcentage.

No. : Effectifs, IMC, Indice de masse corporelle, < 18.5 = maigreur, 18.5 - 25 = corpulence normale, 25 - 30 = surpoids, ≥ 30 =Obèse; FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche : Stade A= LVEF ≥ 55%, stade B: 45% ≤ FEVG ≤ 54 %, stade C: 30 %< FVG ≤ 44%, stade D: FEVG ≤30.

3. Méthodes statistiques utilisées : application à l'analyse de survie chez les patients neuromusculaires

Il est possible d'estimer la survie à partir de données d'observation d'une cohorte de patients neuromusculaires ventilés. En pratique, cela implique de connaître la date de début de suivi (dans notre cas la mise en route de la ventilation) et la date de fin de suivi. La date de fin de suivi peut être égale à la date de décès du patient : nous connaissons alors la survie de celui-ci. Quand le patient n'est pas décédé, la date de fin peut correspondre à la date de fin de l'étude ou à la date à laquelle le patient est perdu de vue dans cette étude d'observation, il est alors considéré comme censuré à droite, et nous ne connaissons pas son statut vital exact à la fin de l'étude.

Dans chaque analyse le nom de la cohorte est indiqué :

- L'étude a débuté le 01/01/1997 lors de la constitution du registre.
- La date de point pour chaque étude est le 01/01/2015.
- Le critère de jugement est le décès, toutes causes confondues (mise à part dans l'analyse de l'observance ou le critère de jugement est l'arrêt de la ventilation).
- L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel SAS® 93 Software pour Windows (Copyright © 2012, SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) et la version du logiciel R 2.2.0.

2.1 Survie des patients neuromusculaires ventilés

Quand on s'intéresse à la survie des patients neuromusculaires ventilés, on s'intéresse à l'apparition d'un évènement, « le décès », au fil du temps, en fonction des caractéristiques (cliniques, paracliniques) observables chez chaque individu.

Pour chaque individu, il est nécessaire de connaître le temps de suivi et la date de décès sous l'hypothèse qu'il s'est produit.

La fonction de survie est notée $S(t)$ où t est le temps. La variable aléatoire T représente la durée de vie d'un patient. T est toujours supérieur ou égal à 0. $S(t)$ est défini comme la probabilité qu'un individu survive au-delà du temps t , c'est-à-dire qu'il décède après t .

On note :

$$S(t) = P[T > t]$$

La fonction de survie $S(T)$ est une fonction monotone décroissante avec $S(t) = 1$ pour $t = 0$ et $S(t) = 0$ pour $t = \infty$, c'est-à-dire que la probabilité de décès augmente avec le temps.

2.1.1 Approche non-paramétrique : la méthode de Kaplan - Meier

Les méthodes non paramétriques (c'est-à-dire qu'aucune hypothèse n'est faite sur la distribution des temps de survie) sont raisonnées sur des périodes de temps ordonnées. Elles permettent d'estimer la survie et de tenir compte des données censurées à droite. Deux méthodes sont utilisées :

- la méthode actuarielle (Böhmer 1912), basée sur des périodes de durée fixée c'est-à-dire déterminées à priori (une semaine, un mois ou une année par exemple), donc la force de mortalité est supposée constante dans les intervalles, ce qui la rend moins exigeante en calcul mais également moins précise.
- la méthode de Kaplan – Meier (Meier 1958), basée sur des périodes de durée aléatoire en fonction de la survenue de l'évènement, c'est-à-dire que les intervalles de temps débutent à l'instant t_i où survient un décès et se termine juste avant le décès suivant. Dans cette méthode, il

n'y a pas d'hypothèse formulée concernant la force de mortalité dans les intervalles étudiés. La méthode de Kaplan - Meier est la plus utilisée dans notre champ d'application et reste la plus précise car la fonction de survie est ré-estimée à chaque évènement.

Par conséquent, c'est la méthode de Kaplan que nous utiliserons et que nous décrirons en détails.

En pratique, on construit un tableau ordonné par temps de participation individuel croissant :

t_i est le temps de participation

n_i est le nombre de patients exposés au risque de décéder en t_i .

d_i est le nombre de décès constaté en t_i .

c_i est égal au nombre de censurés à droite entre $[t_i \text{ et } t_{i+1}[$

$n_{i+1} = n_i - m_i - c_i$ (la censure est toujours postérieure à un évènement)

La probabilité conditionnelle de survie en t_{i+1} sachant que l'on est en vie à t_i est estimé par:

$$S(t_i + 1 | t_i) = \frac{(n_i - d_i)}{n_i}$$

On obtient la probabilité de survie cumulée en t_i ce qui correspond au produit des probabilités conditionnelles de survie :

$$S(t_i) = \prod_{j=1}^i S(t_j + 1 | t_j)$$

Table 4 : Estimation de la probabilité de survie selon la méthode de Kaplan-Meier (étude sur la survie des patients atteints d'une Dystrophie musculaire de Duchennes après 12 ans de suivi).

t	n	Di	ci	s(t)	S(ti+t ti)
0.00	150	0	0	1,000	1
0.23	147	1	2	0,993	0,993
1.33	138	2	7	0,979	0,986
2.47	130	4	4	0,950	0,969
3.25	124	1	5	0,943	0,992
4.91	115	2	7	0,927	0,983
5.67	99	4	12	0,892	0,960
6.63	86	3	10	0,862	0,965
7.61	77	1	8	0,851	0,987
8.84	66	4	7	0,803	0,939
9.95	57	5	4	0,740	0,912
10.73	49	3	5	0,700	0,939
11.49	46	2	1	0,671	0,957
12.08	43	1	2	0,655	0,977

S(ti) est une variable aléatoire, il est donc nécessaire de calculer la variance de la fonction de survie, c'est-à-dire des taux de survie successifs selon la méthode de Greenwood pour définir l'intervalle de confiance à 95 % de S (ti) (Rothman 1978).

$$Var[S(t)] \approx [S(t)]^2 \sum_{ti < t} \frac{mi}{ni(ni - mi)}$$

Soit

$$IC_{1-\alpha} = S_i * (1 \pm \varepsilon_\alpha \sqrt{\frac{m1}{n1(n1 - m1)} + \frac{m2}{n2(n2 - m2)} + \dots + \frac{mi}{ni(ni - mi)}}$$

La méthode de Kaplan-Meier permet également de tracer des courbes de survie. En abscisse est placée ti et en ordonnée S (ti).

La représentation graphique de la fonction de survie est une courbe en escalier (temps en abscisse et taux de survie cumulatif en ordonnée) où chaque marche représente un évènement. Il convient de compléter le graphique par des barres représentant les censures et l'intervalle de confiance. Il est également souhaitable d'indiquer le nombre de patients à risque au fil du temps.

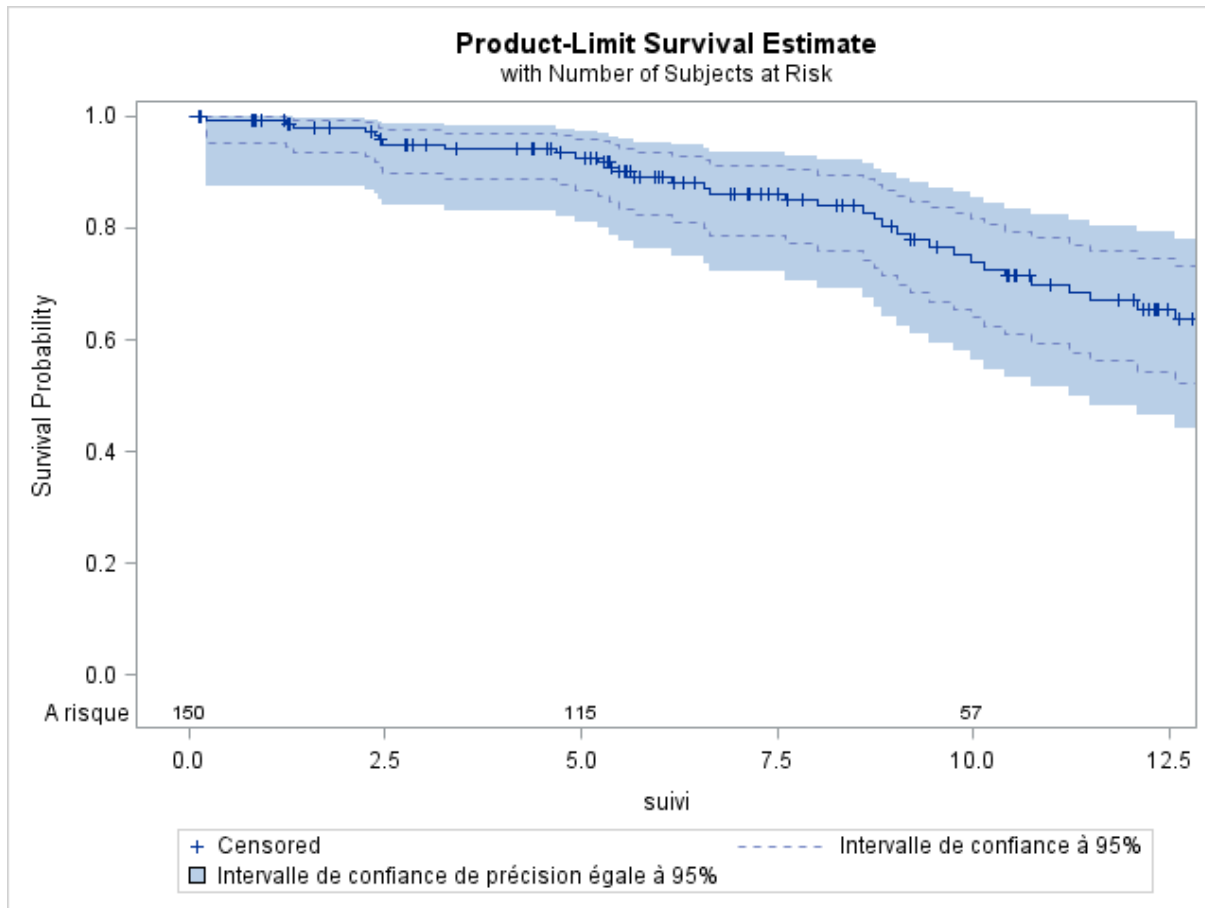


Figure 11 : Courbe de Kaplan-Meier avec ses intervalles de confiance pour la survie des patients atteints de Dystrophie musculaire de Duchenne (n=150).

Deux courbes de survie peuvent être comparées de manière brute par la méthode du Log – Rank (Fleming TR 1991). Il s'agit d'une extension du test du Chi 2 à chaque temps t. On teste l'hypothèse dans laquelle il y a une égalité des probabilités de décès dans les populations comparées à chaque temps de décès. Le test est basé sur la comparaison des décès observés sur les décès théoriques attendus, dans chaque population.

Par exemple, on cherche à comparer les groupes A et B pour savoir s'ils ont des taux de décès différents en fonction du temps.

Au temps de décès t_k les données s'écrivent :

Groupe	Evènements	Non évènements après t_i	Total (à risque)
A	m_{Ai}	$n_{Ai} - m_{Ai}$	n_{Ai}
B	m_{Bi}	$n_{Bi} - m_{Bi}$	n_{Bi}
Total	m_i	$n_{Ai} - m_i$	n_i

On note :

$$E_B = \frac{m_i * n_{Bi}}{n_i}$$

Alors :

$$X^2 = \frac{[O_B - E_B]}{\sum_{i=1}^K m_i \frac{(n_i - m_i)}{(n_i - 1)} * \frac{n_{Ai} * n_{Bi}}{n_i^2}}$$

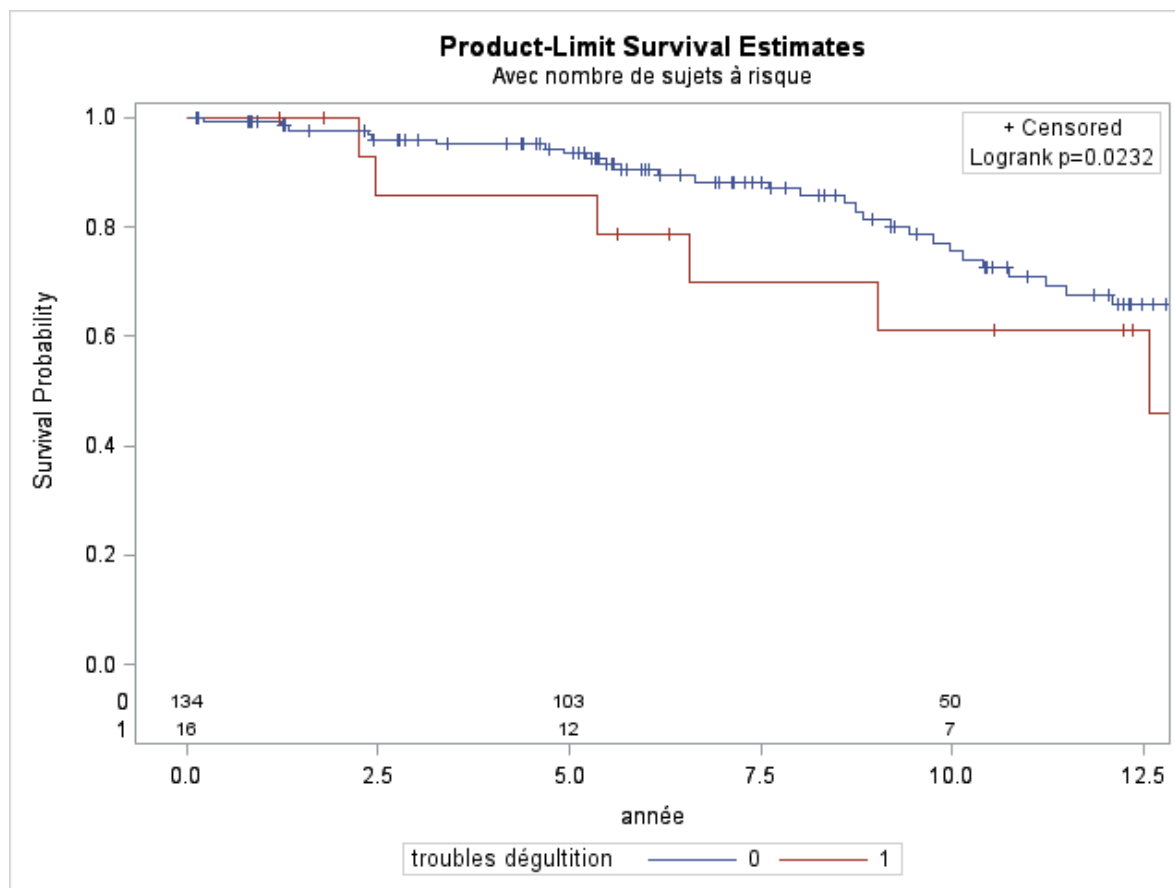


Figure 12 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie des patients atteints de Dystrophie musculaire de Duchenne avec troubles de la déglutition Vs sans troubles de la déglutition : Logrank=0.02 (n=150).

Lorsque l'on veut tester l'effet d'une variable quantitative sur la survie, il est possible de la découper en classes ordonnées (par exemple en quartile) (Alberti, Timsit et al. 2005).

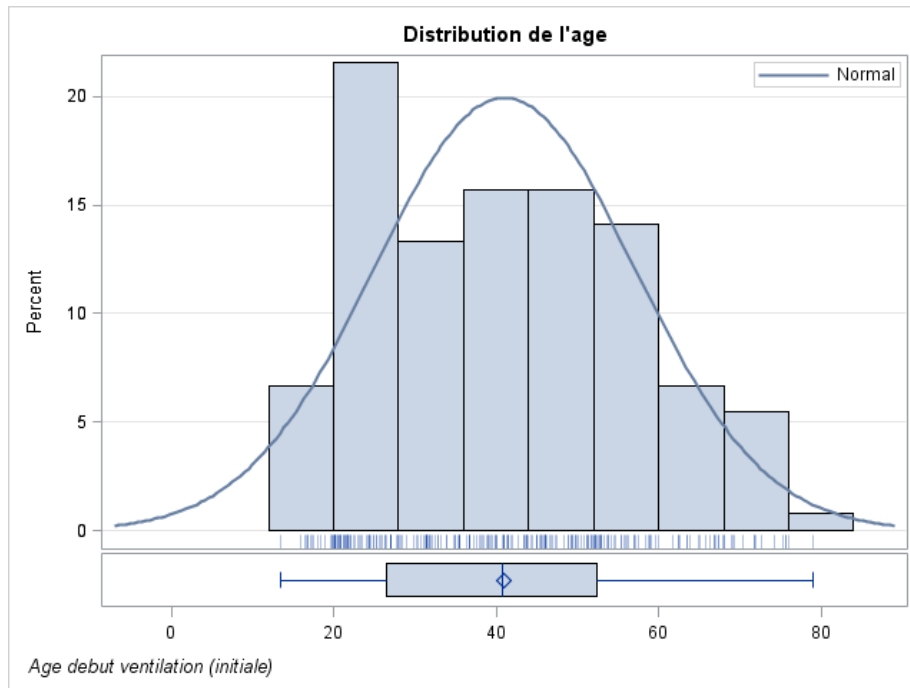


Figure 13 : Distribution de l'âge des patients atteints de maladie neuromusculaire sous ventilation à domicile (n=255).

Toutefois, il est impossible de prendre en compte conjointement plusieurs facteurs. Pour la survie des patients atteints de maladie neuromusculaire, avec parfois un caractère multi-systémique (DM1), on peut faire l'hypothèse que le risque de décès est influencé par plusieurs facteurs simultanément, alors, il est plus adapté de se tourner vers des modèles de régression plus souples.

2.1.2 Approche semi-paramétrique : Modèle de Cox

2.1.2.1 Théorie

Le modèle de Cox est le modèle d'analyse multivariée le plus utilisé dans la recherche biomédicale dans le cadre d'analyse de survie chez les patients atteints d'une maladie neuromusculaire (Chevret 2001, Timsit, Alberti et al. 2005). Il permet d'estimer, à partir de données d'observation, l'effet d'une variable (dans notre exemple, la technique de ventilation) sur la survie, après ajustement sur les autres variables explicatives de décès.

Ce modèle possède trois caractéristiques (Cox 1972):

- il est semi-paramétrique, c'est-à-dire que la fonction de survie n'est pas modélisée, seul l'effet d'une variable sur la survie est modélisé,
- il s'agit d'un modèle à risque multiplicatif, c'est-à-dire que la présence d'un caractère (avoir une atteinte cardiaque chez le patient souffrant d'une maladie de Steinert par exemple) multiplie le risque de décès par rapport au risque basal (ne pas être avoir d'atteinte cardiaque) selon un coefficient de régression estimé (risque relatif ou hazard ratio),
- ce risque relatif doit être constant au cours du temps. Il s'agit là de l'hypothèse de validité du modèle de Cox qui est un modèle à risque proportionnel constant.

Le risque de décès pour un individu i à un instant t est spécifié dans le modèle de Cox par l'équation suivante :

$$\lambda(t | X_i) = \lambda_0(t) * e^{\beta * X_i}$$

$\lambda(t | X_i)$: C'est le risque de décès instantané en fonction des covariables

$\lambda_0(t)$: C'est le risque de décès de base, il correspond au risque instantané de décès lorsque toutes les covariables sont nulles.

X_i : C'est l'ensemble des covariables du patient i (données observées : âge, sexe, pathologies associées, modalité de mise en route de la ventilation...). Il peut s'agir de variables aléatoires continues (l'âge, la capacité vitale, ...), dichotomiques (sexe, techniques, dyspnée...) ou discrètes à plusieurs classes.

β : C'est la matrice des coefficients, estimés par la régression de Cox associés à chaque variable.

Le modèle de Cox est semi paramétrique : on ne cherche pas à estimer le risque de base $\lambda_0(t)$ qui est le même pour tous les individus à un instant donné. Prenons deux individus i_1 et i_2 qui n'ont pas la méthode de ventilation initiale (i_1 est sous ventilation invasive [VI] et i_2 est sous ventilation non-invasive [VNI]), on code la variable trachéotomie=1 si VI=1 et trachéotomie=0 si VNI=1.

On a obtient alors, à chaque temps t :

$$\frac{\lambda(t | i_1)}{\lambda(t | i_2)} = \frac{\lambda_0(t) * e^{\beta_1 * X_1 + \dots + \beta_{k-1} * X_{k-1} + \beta_k * 1 + \dots + \beta_{k+n} * X_{k+n+1}}}{\lambda_0(t) * e^{\beta_1 * X_1 + \dots + \beta_{k-1} * X_{k-1} + \beta_k * 0 + \dots + \beta_{k+n} * X_{k+n+1}}} = e^{\beta_k}$$

Le rapport est indépendant du temps, c'est-à-dire que i_1 a un risque instantané de mourir « e^{β_k} » fois celui de l'individu i_2 .

2.1.2.2 Estimation des coefficients

L'estimation de β est basée sur une fonction de vraisemblance partielle introduite par Cox. Conditionnellement au fait qu'un décès soit survenu à l'instant t , la probabilité $L(i_1)$ que le sujet i_1 soit décédé par rapport à tous les autres patients i est :

$$L_{i1}(\beta) = \frac{\lambda_0(t) * e^{\beta * X_{i1}}}{\sum \lambda_0(t) * e^{\beta * X_i}} = \frac{e^{\beta * X_{i1}}}{\sum e^{\beta * X_i}}$$

La vraisemblance partielle est obtenue à partir des produits des termes $L_i(\beta)$ pour chaque temps t où survient un décès :

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n L_{i1}(\beta)$$

- L'estimation du maximum de vraisemblance est la valeur de β qui rend maximum $\ln(L(\beta))$.
- Les censures ne participent pas au calcul de la vraisemblance et ne dépendent pas de $\lambda_0(t)$.
- Les paramètres β sont des constantes et dans ce modèle l'effet d'une variable est constante au cours du temps : il s'agit d'un modèle à risque proportionnel.
- Le risque relatif est égal à l'exponentielle du coefficient β pour la variable d'intérêt.
- Lorsque les paramètres β sont estimés, trois tests, asymptotiquement équivalents, permettent de déterminer si les coefficients β estimés sont significativement différents de 0 (test de l'hypothèse nulle des β). Il s'agit du test de Wald (maximum de vraisemblance), du test du rapport de vraisemblance et du score test (Therneau TM 2000).

2.1.2.3 Interprétation des coefficients

Dans la cohorte des patients souffrant d'une dystrophie musculaire de Duchennes (DMD), prenons une co-variable « troubles de la déglutition » qui peut prendre deux valeurs : 0 si le patient n'a pas de troubles ou 1 si le patient a des troubles de la déglutition. Nous prenons comme référence les patients n'ayant pas de troubles, alors le coefficient $\beta_{\text{troubles de la déglutition}}$ est le risque relatif (ou risque instantané de décès) associé aux patients avec des troubles de la déglutition par rapport à ceux qui n'ont pas de troubles. Autrement dit, les patients souffrant de DMD avec des troubles de la déglutition ont un risque instantané de décès exponentiel ($\beta_{\text{troubles de la déglutition}}$) fois celui des patients sans troubles de la déglutition.

Table 5 : Modèle de Cox : Hazard ratios associés au risque de décès à 12 ans, chez les patients atteints de DMD (n=150). Les patients avec des troubles de la déglutition ont un risque instantané de décès 2.51 fois plus élevé que ceux sans troubles de la déglutition.

	HR non ajusté	Degré de significativité	HR ajusté	Degré de significativité
	IC [95%]		IC [95%]	
Age du diagnostic - année	1.03 [0.95 - 1.11]	NS	1.08 [0.99 - 1.18]	0.08
IMC (Kg/m ²)				
< 18.5	0.75 [0.34 - 1.66]		-	-
18.5 - 25	1*	NS	-	-
25 - 30	1.09 [0.37 - 3.15]		-	-
Complications				
Troubles de la déglutition (oui*)	2.43 [1.15 - 5.11]	0.02	2.51 [1.12 - 5.66]	0.03

2.1.2.4 Hypothèse des risques proportionnels

Comme nous l'avons vu, la régression de Cox n'est valide que si l'effet d'une variable sur la mortalité est constant au cours du temps après la mise en route de la ventilation. Cet effet doit être constant, ce qui signifie qu'il peut être bénéfique, nocif ou simplement nul. Il existe différentes méthodes pour vérifier si l'hypothèse des risques proportionnels est validée. On peut s'appuyer sur des méthodes graphiques, par exemple, si l'on veut vérifier l'hypothèse des risques proportionnels sur une co-variable X qui prend les valeurs 0 ou 1 ; alors on peut regarder si les courbes $\log \{-\log[S(t)]\}$ des deux strates (X=1 et X=0) paraissent translatées (avec S la fonction de survie, voir aussi le lien entre la fonction survie et la fonction de risque). Si c'est le cas, on peut penser que l'hypothèse est vérifiée.

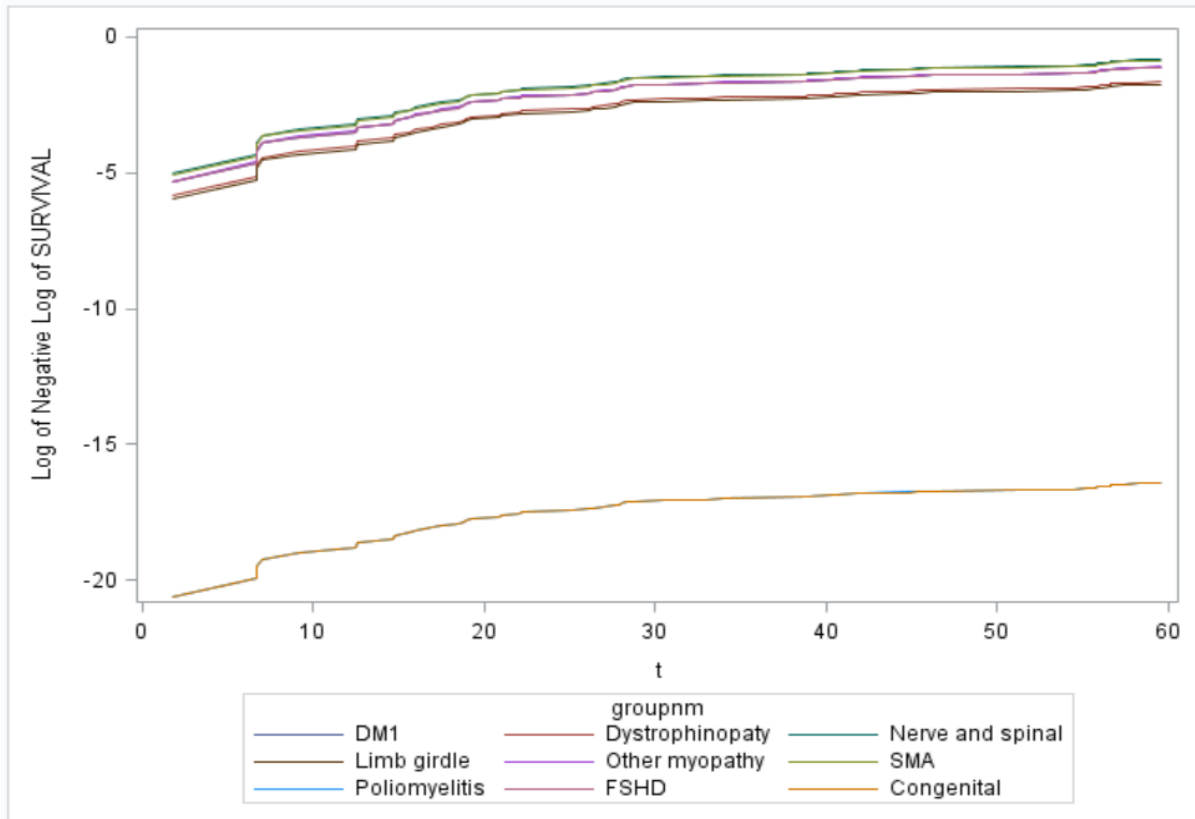


Figure 14 : Graphes du risque cumulés de base pour la co-variable pathologie chez les patients neuromusculaires ventilés à domicile (n=255). Pour cette exemple, les différentes strates ne se superposent pas, on peut donc rejeter l'hypothèse des risques proportionnels (une solution est proposée dans la section : hypothèses à respecter).

Il existe également des tests statistiques. Parmi eux, le test des résidus de Schonefeld (Schoenfeld and Richter 1982). On calcule, pour chaque date de mort t_i , la différence entre les caractéristiques de l'individu décédé et une moyenne pondérée des caractéristiques des individus à risque de décéder au temps t_i

On note :

$$R_{ij} = X_{ij} - \bar{X}_{ij}(t_i)$$

R_{ij} : Résidu au temps t_i

X_{ij} : Valeur de la covariable j pour l'individu décédé au temps t_i

$\bar{X}_{ij}(t_i)$: moyenne pondérée de la covariable j chez les individus à risque au temps t_i

L'hypothèse est de vérifier que le risque relatif est constant dans le temps. On utilise les résidus standardisés qui sont en fait les résidus divisés par leur variance. Si l'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée, alors les résidus doivent être distribués de la même manière au cours du temps. En plus de la statistique de test, il est courant d'effectuer une représentation graphique des résidus en fonction du temps. Dans un modèle de régression, la notion de résidu correspond à la distance entre l'événement réellement observé et son estimation par le modèle. Il s'agit de l'erreur générée par le modèle. L'exemple visuel le plus simple est la régression linéaire où la droite de régression passe par les points minimisant la somme des carrés résiduels.

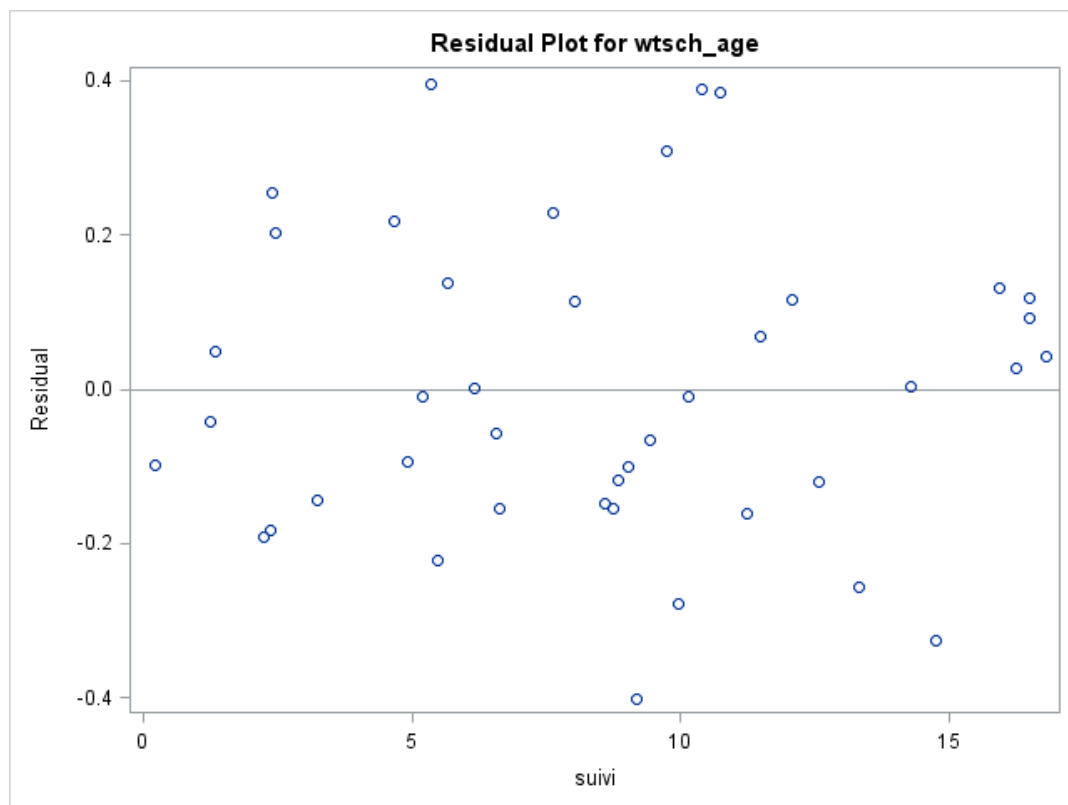


Figure 15 : Résidus de Schoenfeld normalisés associés à l'âge des patients DMD ventilés à domicile. Dans cet exemple, on ne constate pas de déviation importante par rapport à l'horizontale, ce qui joue en faveur du respect de l'hypothèse PH.

Nous pouvons également tester la validité de l'hypothèse PH en comparant la trajectoire observée à un certain nombre de trajectoires simulées. Sous l'hypothèse PH, la trajectoire observée doit se fondre dans les trajectoires simulées. L'information visuelle est renforcée par un test de type « supremum Test for

proportional Hazards assumptions (KS) », et si le résultat est significativement inférieur au seuil de risque choisi (par convention $p=0.05$), cela doit conduire au rejet de l'hypothèse PH (Lee and Wolfe 1998).

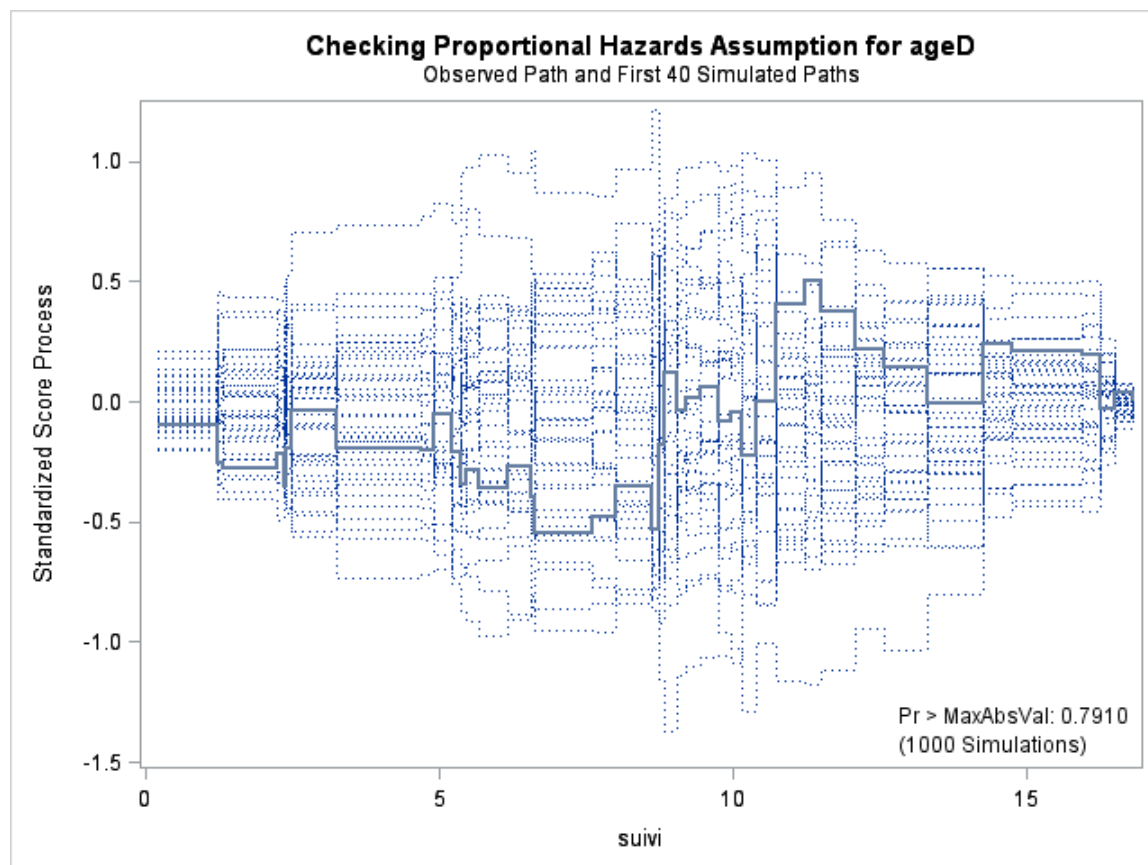
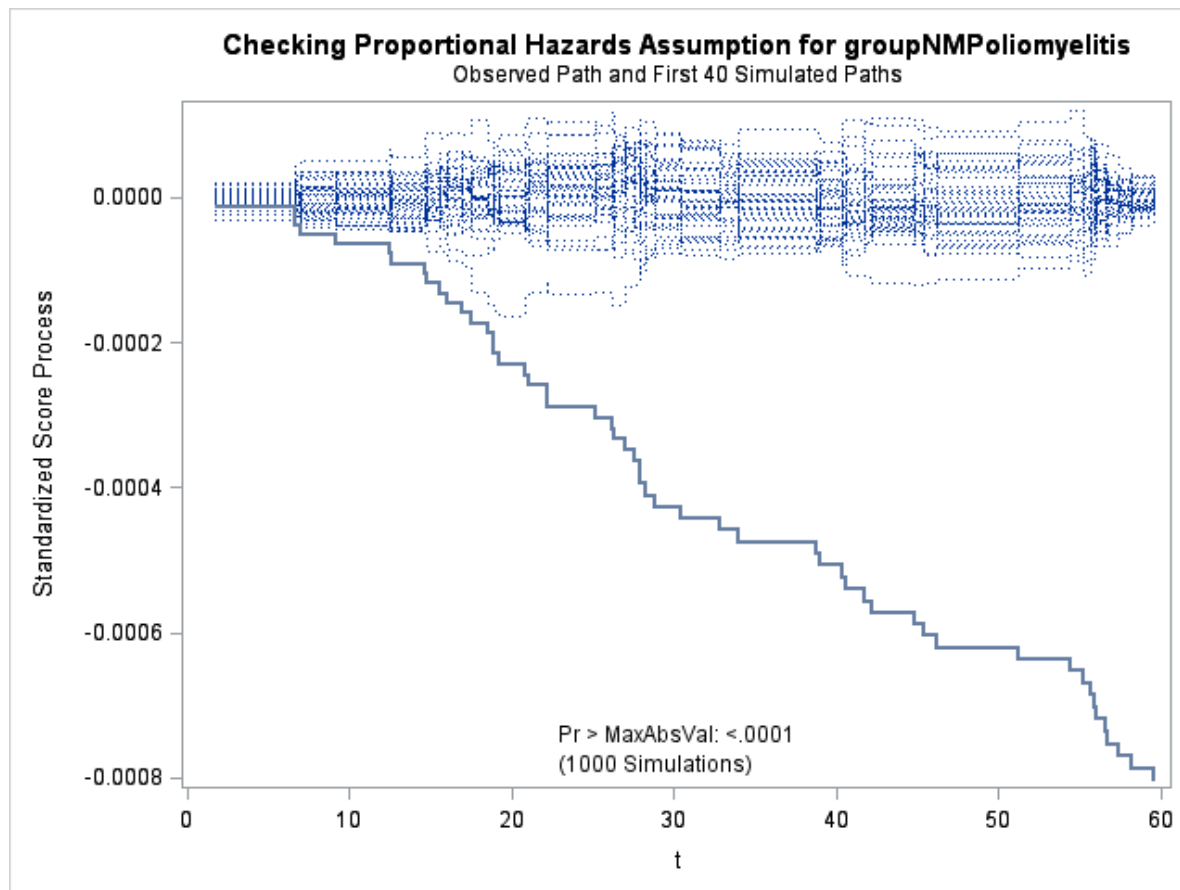


Figure 16 : « supremum Test for proportional Hazards assumptions (KS) » associés à l'âge des patients DMD ventilés à domicile. Dans cet exemple, la trajectoire observée de l'âge se fond dans les trajectoires simulées, on ne rejette pas l'hypothèse PH.



Supremum Test for Proportionals Hazards Assumption				
Variable	Maximum Absolute Value	Replications	Seed	Pr > MaxAbsVal
Congenital	0.0006	1000	260006001	<.0001
DM1	1.2527	1000	260006001	0.2920
Dystrophinopat	0.9355	1000	260006001	0.5020
FSHD	0.5342	1000	260006001	0.6200
Limb_girdle	0.6404	1000	260006001	0.6240
Others_myopathy	0.8691	1000	260006001	0.4440
Poliomyelitis	0.0008	1000	260006001	<.0001
SMA	1.0043	1000	260006001	0.1810

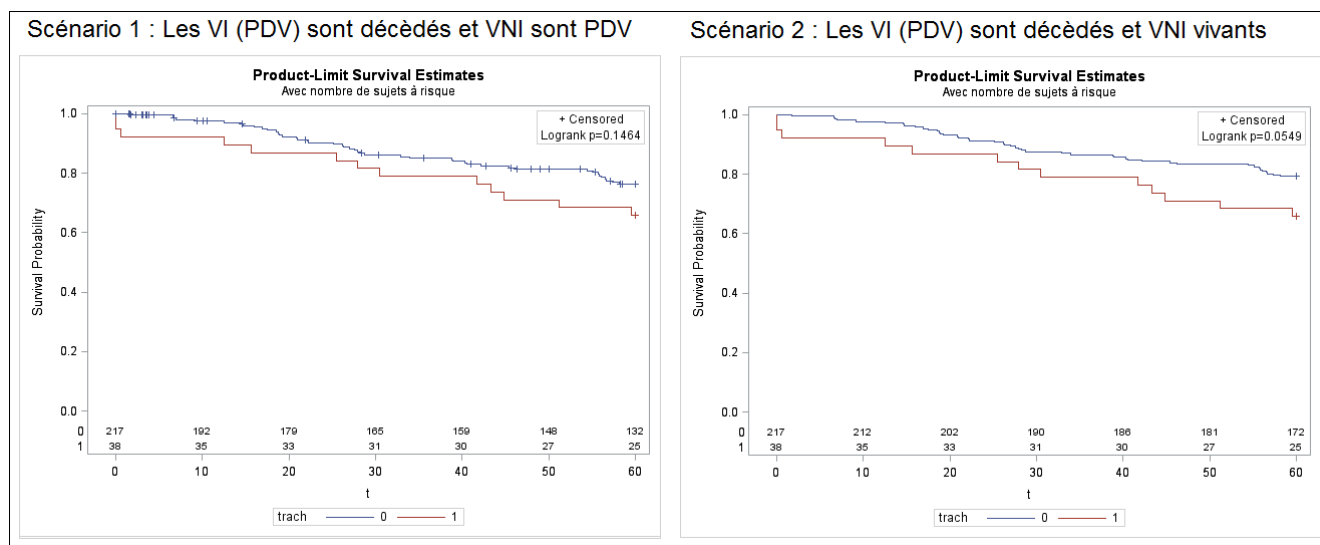
Table 6 et Figure 17 : « supremum Test for propotionals Hazards assumptions (KS) » associés au diagnostic des patients NND ventilés à domicile (n=255). Dans cet exemple, la trajectoire observée de l'âge dévie des trajectoires simulées, on rejette l'hypothèse PH.

2.2 Les hypothèses sus jacente à l'utilisation de ces méthodes d'analyse de survie

2.2.1 La censure non informative

L'une des principales difficultés dans les études observationnelles est qu'elles sont souvent incomplètes, du fait de l'irrégularité des visites. Les patients dont on ne connaît pas le statut vital lors de la date de point, sont considérés comme censurés à droite, c'est-à-dire perdus de vue. Souvent, on admet l'hypothèse que la censure est non informative car lorsqu'elle se produit, elle n'apporte aucune information sur l'évènement étudié, autrement dit, il y a indépendance entre l'évènement étudié et la raison de la censure (Alberti, Timsit et al. 2005). Emettre cette hypothèse dans le cas des pathologies neuromusculaires, où pour certaines l'espérance de vie est considérablement diminuée, serait difficilement acceptable. Toutefois, retirer ces patients d'analyse équivaut à considérer qu'ils se comportent tous de la même façon. Pour éviter ce biais d'attrition nous les avons pris en compte dans nos études. Parallèlement, nous testons le biais d'hypothèse maximale, en considérant des cas de figures extrêmes.

Figure 18 et 19 (Scénario 1 et 2) : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie des patients atteints de maladie neuromusculaire sous ventilation invasive (courbe rouge) Vs ventilation non invasive (courbe bleue) sous des hypothèses de biais maximaux (n=255).



Nous voyons dans cet exemple (figure 16 et 17), que même dans l'hypothèse de biais maximum où les patients sous ventilation invasive perdus de vue étaient décédés lors de leur dernière visite, et les patients sous ventilation non invasive perdus de vue étaient toujours vivants lors de la date de point, nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre la technique de ventilation et la survie à 5 ans ($p=0.06$).

2.2.2 L'homogénéité de la population étudiée

L'hypothèse d'homogénéité de la population sous-entend que chaque individu possède la même fonction de survie, c'est-à-dire la même fonction de risque instantané. Le non-respect de cette hypothèse peut entraîner des erreurs d'interprétation du résultat des estimations. Cela conduit à l'estimation d'un mélange de distributions difficilement interprétable et il faut donc tenter de se mettre dans des conditions où elle n'est pas trop invalide.

Les maladies neuromusculaires sont par définition considérées comme un groupe de pathologies hétérogènes donc leur évolution ne respecte pas l'hypothèse de risques proportionnels. Le modèle ajusté sur ces pathologies reviendrait à neutraliser l'effet pathologie, tout en acceptant l'hypothèse que le risque de base est le même dans chaque groupe.

Pour pallier ce problème, il est alors essentiel de stratifier le modèle sur le diagnostic (Mahe and Chevret 2001). Si l'hypothèse est tenable sur des sous-échantillons alors on estime la vraisemblance partielle sur chaque sous-échantillon et on prend la somme des vraisemblances partielles.

2.3 Une modélisation introduisant une co-variable dépendante du temps

La technique de ventilation utilisée lors de la mise en place initiale de la ventilation à domicile peut changer au cours du suivi, on parle de « switch ». La date à laquelle s'opère le changement de technique doit être connue pour être prise en compte dans l'analyse. Dans notre travail, le switch a été considéré comme une variable dépendante du temps à changement unique c'est-à-dire irréversible. Le codage est binaire, et les patients ne peuvent changer de statut. Toutefois, dans certaines équipes, et dans certaines conditions spécifiques, lorsque le patient est dans un état respiratoire stable, il est possible de le sevrer de la ventilation invasive pour passer à une ventilation non invasive (Bach and Goncalves 2004). A ce moment là, le switch peut être considéré comme une variable dépendante du temps à changement multiple. Leur codage pourra être quantitatif, qualitatif à plusieurs classes, ou binaire.

Cette variable doit être introduite de manière spécifique dans le modèle, elle doit être dépendante du temps, c'est-à-dire qu'il faut prendre en compte sa variabilité au cours du temps dans le modèle de Cox (Desquilbet and Meyer 2005).

2.4 Score de propension

En pratique courante c'est-à-dire en conditions réelles, pour l'introduction de la ventilation mécanique chez le patient atteint d'une maladie neuromusculaire, l'essai randomisé ne peut être appliqué pour des raisons éthiques évidentes (Braitman and Rosenbaum 2002). L'effet de cette méthode doit être donc mesuré en condition réelle avec la mise en place d'études observationnelles. Si nous souhaitons étudier la survie chez des patients suivant correctement leur traitement (observants) nous pouvons étudier l'effet des caractéristiques sur leur survie. Toutefois, lorsque certains patients au sein même de cette population (exemple des patients DM1) observent peu ou pas leur traitement, une difficulté vient s'ajouter dans l'analyse de la survie de ces patients : nous devons alors utiliser un score de propension proposé par Rosenbaum et Rubin en 1983 (Rosenbaum PR 1983).

Ce score est défini comme la probabilité qu'un individu reçoive une intervention (traitement) conditionnellement à un ensemble de co-variables (ces caractéristiques). Le principe repose sur la création d'une variable à une dimension qui compile plusieurs co-variables multidimensionnelles (on condense l'information). Il est un résumé scalaire de tous les facteurs confondants observés. Dans le score de propension, les co-variables du groupe traité et du groupe contrôle sont distribuées de manière similaire, de sorte que, stratifier sur le score de propension revient à éliminer plus de 90% des biais de partialité manifeste en raison des co-variables utilisées pour estimer le score (Rosenbaum PR 1984).

Le score de propension est noté :

$$P(X) = \Pr(T = 1|X)$$

T : traitement

X : est le vecteur des co-variables

Le score de propension peut être estimé par une régression logistique. Les variables indépendantes dans la régression logistique sont les caractéristiques observées et la variable dépendante est l'une des modalités de traitement (D'Agostino 1998).

L'hypothèse nécessaire est que ce qui n'est pas observé n'influence pas le choix du traitement. Sous cette hypothèse, les méthodes d'appariement, de stratification ou d'ajustement sur le score de propension donnent une estimation sans biais de l'effet du traitement (Rosenbaum 1991).

Nous étudierons dans l'article 2 l'intérêt du score de propension dans notre problématique.

CHAPITRE III.

CONTRIBUTION SCIENTIFIQUE

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact de la prise en charge respiratoire chez les patients atteints de maladie neuromusculaire. Les données recueillies nous ont permis de répondre aux problématiques concernant les méthodes de ventilation et leur impact sur la survie de ces patients au sein du centre de référence de l'hôpital Raymond Poincaré.

1) L'évolution des techniques au cours du temps et l'impact sur la mortalité des patients atteints d'une pathologie neuromusculaire ventilés.

Nous avons vu que deux techniques de ventilation mécanique peuvent être distinguées, la ventilation invasive, qui nécessite une trachéotomie et une ventilation non invasive qui englobe toutes les méthodes de ventilation utilisant des interfaces par voies aériennes supérieures (nez, bouche) (Esteban, Anzueto et al. 2000, Orlikowski, Prigent et al. 2005, Lofaso, Prigent et al. 2014). Actuellement, la ventilation non invasive est utilisée en première intention suivant des critères consensuels (Chest, 1999) (sauf pour les DMD (Raphael, Chevret et al. 1994), traité dans une seconde partie), ce qui n'a pas toujours été le cas. Effectivement, le développement de nouveaux ventilateurs et de nouvelles interfaces (masques nasaux, masques, embout buccal) qui sont moins chers, plus efficaces, plus sûrs (avec un large éventail de possibilités de surveillance), plus légers et avec une plus longue durée de vie de la batterie (Schonhofer and Sortor-Leger 2002), ont permis une augmentation de l'utilisation des techniques non-invasives même chez les patients totalement dépendants sous couvert d'une aide à la toux adaptée (Bach 1993). Néanmoins, la ventilation invasive via une trachéotomie reste largement utilisée dans de nombreux pays européens en première intention, chez les patients avec un état fonctionnel diminué, tels que ceux atteints d'une maladie neuromusculaire, ou lorsque la décision est prise en cas d'urgence (par exemple lors d'un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë). L'enquête Eurovent a montré qu'environ 80% des patients neuromusculaires ventilés bénéficiaient d'une ventilation invasive mais que l'utilisation globale de la ventilation invasive était inférieure à 10% dans certains pays (Lloyd-Owen, Donaldson et al. 2005). Les raisons de la mise en œuvre d'une ventilation par trachéotomie sont en partie historiques. Pendant les

années 50, la ventilation via une trachéotomie a été la technique la plus efficace en termes de survie pour les patients neuromusculaires, par rapport aux patients atteints d'autres maladies respiratoires obstructives ou restrictives (Robert, Leger et al. 1987). Les critères consensuels recommandent l'utilisation de la ventilation invasive (Slutsky 1993), lorsque les techniques non-invasives sont inefficaces ou lorsque le patient a une dépendance au ventilateur associée à une dysfonction bulbaire avec nécessité d'une aspiration, malgré une aide à la toux adéquate (Baydur, Layne et al. 2000, Esteban, Anzueto et al. 2000). La trachéotomie est donc considérée comme une option pour la ventilation à temps plein lorsque la ventilation non-invasive est inefficace, mais il est nécessaire d'étudier son impact sur la survie des patients qui en bénéficient. Le but de cette étude était d'analyser l'évolution des techniques au cours du temps, et d'évaluer l'impact des techniques sur la survie à 5 ans chez les patients atteints de maladies neuromusculaires nécessitant une ventilation mécanique à domicile. Nous avons pu répertorier 255 patients souffrants de maladie neuromusculaire ventilés dans notre centre. Nous avons montré une tendance générale à une plus grande utilisation de méthodes non invasives au cours du temps. Nous avons par ailleurs discriminé les profils de patients chez qui la ventilation invasive était prescrite en première intention, avec une fréquence significativement plus élevée au cours d'un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë et chez des patients grabataires. En outre, nous avons montré que le risque de décès augmentait de manière significative avec l'âge auquel les patients avaient débutés leur ventilation et également à une capacité vitale plus faible. Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la ventilation invasive et le risque de décès à 5 ans.

Cette étude nous a permis de confirmer l'intérêt d'utiliser la ventilation invasive en second recours, chez des patients neuromusculaires avec une atteinte respiratoire avancée et également de distinguer les différents groupes de pathologies au sein desquels il y avait une mortalité accrue, notamment chez les patients DM1, qui ont fait l'objet de deux articles.

Manuscript Details

Manuscript number	NMD_2016_246
Title	Home mechanical ventilation in neuromuscular diseases: a prospective cohort in a specialist centre.
Article type	Research paper

Abstract

Objectives: To assess the relationship between method of ventilation and survival in patients with neuromuscular diseases under home mechanical ventilation. **Methods:** Prospective cohort study of patients followed-up over 12 years in a French centre for NMD. Multivariate logistic models were used to identify factors associated with initiation of invasive or non-invasive ventilation. Hazard ratios for death associated with each method were estimated using a multivariate cox proportional-hazards model. **Results:** 255 patients were included in the study. There was a trend towards more use of non-invasive ventilation over time. Initiation by invasive ventilation was more frequent when ventilation was initiated during an episode of acute respiratory failure (OR=10.4, IC [4.47–24.00]) and for more disabled patients (OR=15.19 for bedridden vs ambulatory patients, IC [2.54–90.83]). Risk of death increased with age at initiation of ventilation in patients with neuromuscular disease ($p<0.0001$) and a low Vital Capacity ratio ($p=0.04$). Invasive ventilation was not associated with an increased risk of death at 5 years. **Conclusion:** Use of invasive ventilation in neuromuscular diseases was not associated with reduced survival outcomes.

Keywords	Neuromuscular diseases; Respiratory care; Home Mechanical ventilation; Prospective cohort
Corresponding Author	ghilas boussaïd
Corresponding Author's Institution	Hospital Raymond Poincaré AP-HP, INSERM
Order of Authors	ghilas boussaïd, sylvie chevret, Brigitte Estournet, Helene PRIGENT, Frederic Lofaso, Djillali Annane, David Orlikowski, Stéphane Bahrami
Suggested reviewers	Jean louis Pepin, Pascal Laforet, Karim Wahbi

Submission Files Included in this PDF

File Name [File Type]

Cover Letter.docx [Cover Letter]

Authors Agreement.docx [Author Agreement]

Supporting File.docx [Supporting File]

Highlights.docx [Highlights]

manuscript.docx [Manuscript File]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

Cover Letter

Date: 2nd June 2016

Dear Editor,

Please find attached our manuscript entitled “**Home mechanical ventilation in neuromuscular diseases: a prospective cohort in a specialist centre**” which we hope you will find suitable for publication in the **Neuromuscular disorders**. The Corresponding author is David Orlikowski. The contribution of each author to this work is noted below.

1. Boussaïd Ghilas
2. Chevret Sylvie
3. Estournet Brigitte
4. Hélène Prigent
5. Lofaso Frédéric
6. Annane Djilali
7. Orlikowski David
8. Bahrami Stéphane

With the submission of this manuscript:

- All authors of this research paper have directly participated in the planning, execution, or analysis of this study;
- All authors of this paper have read and approved the final version submitted;
- The contents of this manuscript have not been copyrighted or published previously;
- The contents of this manuscript are not now under consideration for publication elsewhere;
- The contents of this manuscript will not be copyrighted, submitted, or published elsewhere, while acceptance by the Journal is under consideration;
- There are no directly related manuscripts or abstracts, published or unpublished, by any authors of this paper;

- My Institute's **CIC1429** representative is fully aware of this submission. Submitted manuscript is a Research Article

The research project was conducted under the supervision of: DAVID ORLIKOWSKI

This research project was conducted from 01/01/1997 to 01/01/2014
Starting date Ending date

The research problem: Long term use of invasive ventilation is controversial in patients with neuromuscular disease. No prospective studies have compared invasive and non-invasive methods of ventilation. This is due to the rarity of diseases and length and expense of studies.

The results of our prospective study comparing the influence of invasive and non-invasive ventilation on survival should have an impact on the management of patients with neuromuscular disease requiring long-term ventilation.

This Research Project was funded by a grant from the French Myopathy Association (AFM).

Thank you for receiving our manuscript and considering it for review. We appreciate your time and look forward to your response.

Kind regards

Authors Agreement

Confirmation of authors' agreement

I, the corresponding author of this paper, here by confirm that all coauthors have read and approved this submission.

Title of paper: Home mechanical ventilation in neuromuscular diseases: a prospective cohort in a specialist centre

Date: June 2th, 2015

Corresponding author name: Ghilas Boussaïd

Checklist

PAPER CHECKLIST for Neuromuscular Disorders

Please ensure that your paper conforms to the following guidelines.

☐ Title: No abbreviations in Title ☐ Authors' names ☐ Authors' affiliations/addresses ☐ Address including fax number and email address of corresponding author ☐ Abstract: ☐ max. 200 words; ☐ No abbreviations in abstract ☐ Continuous text with no subheadings ☐ Pages: numbered ☐ Keywords ☐ Font size 12pt ☐ Single-column printout ☐ Double-spaced text ☐ Figures: Acceptable line quality	Must fit on a portrait page ☐ Consent for recognisable figures provided (if applicable) ☐ Figure legends: Separate list provided ☐ Tables Must fit on a portrait page ☐ References: ☐ Language: Spelling checked ☐ Grammar checked ☐ Author Agreement: It is the corresponding author's responsibility to ensure that all co-authors have read and agreed the contents of a paper; on initial submission and on any revisions or subsequent resubmissions
---	---

Highlights

- There is a trend towards more use of non-invasive ventilation over time.
- Invasive ventilation is most often used during an episode of acute respiratory failure, in patients most severe.
- Risk of death in patients with neuromuscular disease is associated with a low vital capacity.
- Invasive ventilation is an option when non-invasive ventilation is ineffective

Manuscript

**Home mechanical ventilation in neuromuscular diseases: a prospective cohort
in a specialist centre**

Running title: Home mechanical ventilation in neuromuscular diseases

Ghilas Boussaïd^{1, 2} PT, MSc; Sylvie Chevret⁷ MD, PhD; Brigitte Estournet⁶ MD, PhD;
Hélène Prigent^{2, 8} MD, PhD; Frédéric Lofaso^{2, 8} MD, PhD; Djillali Annane⁵ MD, PhD;
David Orlikowski^{1, 2, 5} MD, PhD; Stéphane Bahrami^{1, 3, 4} MD, PhD;

¹ CIC1429, INSERM, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches, France.

² Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, INSERM U1179, France

³ Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, EA 4047, France

⁴ Service de Santé Publique, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches,
France.

⁵ Pôle de ventilation à domicile, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches,
France.

⁶ Service de Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches, France.

⁷ Département de Biostatistique et d'informatique Médicale, AP-HP, Hôpital Saint
Louis, 75005 Paris, France.

⁸ Service d'Exploration Fonctionnelles Respiratoires, AP-HP, Hôpital Raymond
Poincaré, 92380 Garches, France.

**This author, member of the steering committee of the study, died in 2011*

Correspondence to :

Ghilas Boussaïd

CIC 1429, Hôpital Raymond Poincaré

104, Boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, France

E-mail : Boussaïd.gh@gmail.com

Concise “take-home” message:

Elective invasive ventilation does not decrease survival in neuromuscular diseases.

ABSTRACT

Objectives: To assess the relationship between method of ventilation and survival in patients with neuromuscular diseases under home mechanical ventilation.

Methods: Prospective cohort study of patients followed-up over 12 years in a French centre for NMD. Multivariate logistic models were used to identify factors associated with invasive or non-invasive ventilation. Hazard ratios for death associated with each method were estimated using a multivariate cox proportional-hazards model.

Results: 255 patients were included in the study. There was a trend towards more use of non-invasive ventilation over time. Initiation by invasive ventilation was more frequent when ventilation was initiated during an episode of acute respiratory failure (OR=10.4, IC [4.47–24.00]) and for more disabled patients (OR=15.19 for bedridden vs ambulatory patients, IC [2.54–90.83]). Risk of death increased with age at initiation of ventilation in patients with neuromuscular disease ($p<0.0001$) and a low Vital Capacity ratio ($p=0.04$). Invasive ventilation was not associated with an increased risk of death at 5 years.

Conclusion: Use of invasive ventilation in neuromuscular diseases was not associated with reduced survival outcomes.

Key words: Neuromuscular diseases, Respiratory care, Home Mechanical ventilation, Prospective cohort

Introduction

Mechanical ventilation can be used to assist weakened respiratory muscles or compensate for a loss of respiratory control in patients with neuromuscular diseases (NMD) [1, Error: Reference source not found]. Following the poliomyelitis epidemics of the XXth century, mechanical ventilation became the gold standard for the management of respiratory problems in patients with NMD [Error: Reference source not found]. It allowed patients to undergo long-term ventilation in their own homes, where respiratory complications remain the major cause of morbidity and mortality [Error: Reference source not found, Error: Reference source not found, Error: Reference source not found].

The use of Home mechanical ventilation (HMV) for patients with NMD has been growing continuously in Europe since the 1950s. In 2005, the overall prevalence of HMV reached 7 per 100,000 people in Europe and 17 per 100,000 people in France [Error: Reference source not found]. About 10% of patients under HMV have NMD [6].

Two methods of long-term HMV can be distinguished: invasive ventilation (IV), which requires tracheostomy, and non-invasive ventilation (NIV) which encompasses all ventilation methods which use interfaces with the upper airways [6, 7, 8].

Long-term ventilation may be planned, or may be initiated during an episode of acute respiratory failure. This can occur if the patient has not been adequately followed, or it may be first sign of the disease [1, 8].

When HMV is planned, it is usually initiated by NIV if the following consensual criteria are met: 1) clinical signs suggestive of hypercapnia (dyspnea at rest and during

effort, morning headaches, orthopnea, sleep disturbances and diurnal sleepiness); and 2) either alveolar hypoventilation ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$), nocturnal desaturation ($\text{SaO}_2 \leq 88\%$ for five consecutive minutes) or restrictive lung disease (vital capacity below 50% of predicted) [8, 9]. These criteria also depend on the pathology and clinical context [8, 10, 11]. However, other than for Duchene Muscular Dystrophy, for which criteria for HMV initiation have been determined ($\text{VC} \leq 20\%$ of the theoretical and $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ [Error: Reference source not found]), there is a paucity of data for the development of guidelines for other NMD.

Patients may be switched to IV when they begin to require daytime ventilation and non-invasive methods are inefficient, or if they are highly dependent on the ventilator and have bulbar dysfunction, requiring aspiration despite adequate cough assistance [6, 12].

The aim of this study was to assess the relationship between the ventilation method and 5-year survival in patients with neuromuscular diseases requiring HMV.

Population and Methods

Study design and setting

We conducted a prospective cohort study of patients with NMD followed in the Home Ventilation Department of Raymond Poincare Hospital, one of 14 centres for neuromuscular diseases in France.

Population

Patients with neuromuscular diseases attending our department between 1997 and 2009 and who were under at least 6 hours of HV per day, were eligible for this study.

Data collection

Data were collected at initiation of HMV and during annual follow-up visits, until the fifth year after initiation of HMV, death or loss to follow-up. Baseline characteristics included gender, type of neuromuscular disease, age at initiation of long-term ventilation, indications for HMV, ventilation method, and functional autonomy.

During each follow-up visit, the following data were recorded: functional autonomy, clinical signs, blood gases (during free breathing at least 2 hours after disconnection and during ventilation), vital capacity, method and schedule of ventilation and compliance with ventilation prescription. Assessments were made with patients in a stable condition (i.e. not during an episode of acute respiratory failure).

Statistical Analysis

Descriptive statistics are presented as counts and percentages, or means and standard deviations, with skewed continuous data summarized as medians and interquartile ranges.

Ventilation Method

Factors associated with the use of IV were identified using multivariate logistic regression. Potential factors included were gender, age at initiation of HMV, diagnosis and factors which had a p value <0.25 in the univariate analysis (stepwise forward selection). The fit of the model was tested using the Hosmer and Lemeshow adequacy test.

Survival outcomes

Survival was calculated from the date of initiation of ventilation to the date of death from any cause. A Cox proportional-hazards model, stratified on the diagnosis, was used to estimate hazard ratios (HR) for death associated with the two HMV techniques, after adjustment for risk factors. Covariates included were gender, age at onset of HMV, and variables which had a p-value <0.25 in the univariate analysis, identified by stepwise forward selection. Kaplan–Meier curves were plotted to assess survival time as a function of method of ventilation and adjusted survival curves with a Cox regression model were plotted to assess survival time as a function of diagnosis groups.

Changes in clinical status of survivors over the 5 years

The clinical status of survivors at the 5-year follow-up was compared to their initial status. Paired student tests, McNemar and Mann-Whitney-Wilcoxon tests were used to compare quantitative and qualitative variables with two or more than two groups, respectively.

Statistical significance for the tests was set at 0.05 (two-tailed test). All statistical calculations were performed using SAS 9.3 software.

Patients were informed about the study and they could oppose the use of their data. The study was performed in accordance with ethical and regulatory standards for clinical research.

Results

Population Characteristics

From 1997 to 2009, 255 patients (73 women (29%)), were included in the study (Error: Reference source not found). Mean age was 41.0 (± 16.0) years. Age differed between the different NMD ($p < 0.002$): from 23.9 (± 6.9) years for patients with DMD to 56.2 (± 18.4) years for patients with FSHD. The criteria used for initiation of home ventilation are presented in table 2.

Two hundred and nine (81%) patients fulfilled the criteria for HMV initiation [9]. Of these, HMV was initiated in 152 (73%) because their VC was $< 50\%$ of predicted VC (associated with at least one clinical sign), in 41 (20%) because they had a $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg (associated with at least one clinical sign), and in 16 (7) because of nocturnal arterial oxygen desaturation (associated with at least one clinical sign). Interestingly, among the 46 patients who did not fulfil the guidelines for initiation of HMV, 14 (30%) had started the HMV during an episode of acute respiratory failure, 27 (59) had a $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg (associated with $\text{VC} < 50\%$ of predicted VC), 3 (6%) had a $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg (associated with a nocturnal arterial oxygen desaturation), and 3 (6%) had a $\text{VC} < 50\%$ of predicted VC (associated with nocturnal arterial oxygen desaturation). Table 3 presents detailed information regarding the clinical status of patients included, according to pathology.

Method and Mode of ventilation

Thirty-eight (15%) patients began HMV with IV while 217 (85%) began with NIV. A trend towards a higher frequency of initiation with NIV was observed over time. In parallel, there was an increase in the use of the barometric mode of mechanical ventilation over time, from 7% in 1997 to 90% in 2009 (Figure a). Forty (18%) of the patients who began with NIV switched to IV during the 5-year follow-up because the NIV became inefficient.

Factors associated with choice of IV (table 4)

Initial use of IV was 10.4 times more likely if HMV was initiated during an episode of acute respiratory failure ($p < 0.0001$). It was also strongly associated with the functional status of the patient ($p = 0.004$), with a relative risk of 15.2 for bedridden patients compared to patients who were able to walk.

Factors relating to survival (table 5, figures 2.A and 2.B)

At 3 years, 15% of the patients included had died and 25% had died by the 5 year follow-up. At 3 years, the highest rates of deaths occurred in patients with SMA and nerve and spinal groups, (33% and 28% respectively). One third of the patients who had died by the 5 year follow-up had DM1.

Overall risk of death increased with age at initiation of ventilation ($p < 0.0001$) and a low Vital Capacity ratio ($p = 0.04$). There was no significant link between the method of ventilation and the risk of death at 5 years.

Survivors at the 5 year follow-up

Eighty-five patients survived until the 5 year follow-up. These patients were ventilated at a significantly younger age (mean 33.6 ± 13.9 years) than the rest of the cohort (mean 41.0 ± 16.0 years $p < 0.0001$), (see Supplementary Table 2 available on the website of this journal). Their functional status gradually deteriorated over time, with 53% of patients using electric wheelchairs at 5 years vs 46% at initiation of ventilation ($p < 0.01$). They also had a significant loss of vital capacity (32.0 ± 19.7 vs, 26.0 ± 20.1 $p < 0.001$). Use of invasive ventilation increased from 19% ($n=16$) at initiation to 49% ($n=46$) at 5 years. Ventilation time per day also increased ($9.45h \pm 3.58$ vs $14.92h \pm 6.79$, $p < 0.0001$). This change was associated with improvements in arterial blood gas

results during disconnection from the ventilator ($p<0.001$ for hypercapnia, $p<0.02$ for total CO₂) and improvements in clinical symptoms, with a reduction in sleep disturbances ($p<0.007$), diurnal sleepiness ($p<0.01$) and morning headaches ($p<0.04$).

Discussion

The present study investigated the criteria for the initiation of HMV, ventilation techniques and five-year outcomes, over twelve years in 255 patients with neuromuscular diseases attending a French centre for NMD.

Indications for HMV

The main factors relating to HMV initiation in the majority of pathologies were a vital capacity < 50 of predicted VC and the presence of clinical signs of sleep disturbance and hypoventilation. Previously, Laub et al. investigated the circumstances (acute vs elective) and clinical motives for starting ventilator support in 352 patients with NMD [13]. They reported that symptoms, especially sleep-related symptoms, were important criteria for the initiation of HMV, and that all ventilated patients with NMD had hypercapnia.

Dyspnea was the most prevalent clinical sign in patients (up to 80%) requiring home ventilation, except for patients with DMD. Usually dyspnea is hardly detectable in patients with DMD because they progressively compensate for their lack of mobility and disability, however it may be present in other neuromuscular diseases [17, 18]. Ninety-eight percent of patients with DMD had a very low VC ($<30\%$ of theory) at the initiation of ventilation. This is similar to the findings of Laub who showed that the

mean vital capacity was close to 40% of predicted capacity in the whole population, but was significantly lower in the patients with DMD (26%). This is consistent with other studies which showed that hypercapnia only occurs in patients with DMD when the vital capacity reaches 20 % of the theoretical value [14], and that home ventilation should be started at this level of pulmonary restriction [5].

Indications for starting HMV may vary from one disease to another. In patients with DM1, indications were mainly based on clinical signs such as excessive sleepiness, hypercapnia and nocturnal desaturation, however, this group had the highest VC ($53\% \pm 17$ of predicted VC). The pathophysiology of respiratory impairment in DM1 is complex, with a combination of myopathy, myotonia, dysfunction of respiratory drive and sleep disorders [18, 19]. These abnormalities are present both during night- and daytime and are associated with cognitive impairment that may contribute to a refusal to start the HMV [20].

Evolution of ventilation techniques

Our data reflect a general trend towards the use of NIV and the barometric mode of ventilation. These results are consistent with those of Janssens and al. who showed that pressure-cycled ventilators progressively replaced volume-cycled ventilators for most pathologies requiring HMV, including NMD [24]. Similarly, Garner and al. showed that in 2013, 97% of patients with NMD requiring HMV in Australia and New Zealand were under NIV [12]. The 2005 Eurovent survey of the use of long-term mechanical ventilation in France showed that 59% of patients used the volumetric mode, 39% barometric and 2.5% used pressure-regulated volume-controlled MV. Patients under IV predominantly used the volumetric mode (92%) whereas patients under NIV used the barometric mode (55%) [7]. This increase is the result of the

development of new ventilators and interfaces (nasal masks, face masks, mouthpieces) that are cheaper, more effective, more secure (with a wide range of monitoring possibilities), and more practical with a lower weight and longer battery life. Many ventilators can provide all modes of ventilation, and can be used with all types of circuit and interfaces (IV or NIV, with or without leaks) [25].

Nevertheless, IV via a tracheostomy remains heavily used in many European countries, as the initial method of HMV in patients with a decreased functional status such as those with NMD, or when the decision is made in an emergency (i.e during an episode of respiratory failure). The Eurovent survey showed that up to 80% of ventilated patients with NMD were under IV, however use of IV was as low as 10 % in some countries, indicating an increase in the use of non-invasive ventilation as the gold standard for long-term ventilation [Error: Reference source not found].

The reasons for carrying out tracheostomy are partly historical. During the 50s, ventilation via a tracheostomy was the most effective technique in terms of survival for patients with NMD, compared to patients with other obstructive or restrictive respiratory diseases [26]. Since then, non-invasive techniques and cough assistance have been developed and can be used even in totally dependent patients [27]. For instance, Toussaint et al. showed that full time non-invasive ventilation was associated with a life expectancy of up to 31 years in patients with severe DMD [28]. The currently recommended criteria for use of IV by the consensus conference of the American College of Chest Physicians [29], and more recently the American Thoracic Society consensus for Duchenne myopathy respiratory care, are need for daytime ventilation with inefficacy of non-invasive methods, or high ventilator-dependency and bulbar dysfunction with need for aspiration despite adequate cough assistance [6, 10]. Tracheostomy is thus no longer the first-line of treatment but must still be

considered as an option for full-time ventilation when non-invasive ventilation is inefficient [30].

Mortality and complications

There was no significant link between the method of ventilation (IV or NIV) and the risk of death at 5 years. This shows that it is appropriate to carry out tracheostomy when non-invasive ventilation is inefficient in patients who are, on average, older and have more severe symptoms at initiation of HMV [27, 35, 35].

In the present study, the highest rate of mortality was found in the DM1 group (33 %). This is the most common adult myopathy, with high morbidity and mortality mostly from respiratory causes [15, 16]. Non-invasive ventilation (NIV) can improve signs of chronic respiratory failure (daytime sleepiness, fatigue, headache, blood gas abnormalities etc.) [17]. However, the effect of NIV depends highly on compliance. Anecdotal evidence suggests that compliance with NIV is frequently poor in patients with DM1 [18, 19, 20]. However, little data are currently available regarding the impact of ventilation on survival, morbidity and quality of life. Studies are also required to assess the relationship between compliance with ventilation and survival.

We found an increase in the risk of death with age at initiation of ventilation in patients with neuromuscular disease. This is related to the disease progression, which is not changed by HMV. HMV compensates for respiratory muscle dysfunction and, in some diseases, increases life expectancy [28]. Age at initiation of HMV is good predictor of risk of death, but should not be used as criterion for the initiation of ventilation. Raphael et al. found that survival was decreased in patients with DMD who began early nocturnal nasal mechanical ventilation without a formal indication, and who had a VC between 20 and 50% of predicted VC [5]. Conversely, in ALS

survival is positively related to early initiation of HMV [36]. Overall, age by itself is a poor criterion for initiation of HMV because it only weakly reflects the clinical and functional status of patients.

Risk of death was also linked to a low vital capacity ratio. Low vital capacity is strongly associated with mortality in many neuromuscular diseases [34, 36]. Among patients with Duchenne muscular dystrophy, a low VC is systematically associated with cardiac dysfunction, which is the main cause of death in these patients [30].

At the 5-year follow-up, we found a gradual deterioration of functional status accompanied by a decrease in vital capacity in surviving patients. Thirty one percent of these patients switched from a non-invasive interface to tracheostomy during the five years. This was accompanied by an increase in ventilation time with a significant improvement in hypercapnia and total CO₂ during disconnection from the ventilator, as well as a reduction in sleep disturbances, diurnal sleepiness and morning headaches. This is consistent with other studies [10, 14, 17, 18] and underlines the effectiveness of ventilation in improving respiratory symptoms, whatever the method of ventilation.

Limits and Perspectives

The main limit of this study is its single-centre setting, which limits the generalizability of the findings. The shift in ventilation practices identified does, however, reflect a similar trend worldwide. It would be appropriate to compare current ventilation practices on a national scale and to evaluate the effectiveness of cough assistance techniques for both invasive and non-invasive ventilation.

Our data support the need for more precise specification of criteria for the initiation ventilation as a function of the aetiology, pathological process of respiratory

insufficiency, rate of progression, clinical signs and patient symptoms. Given the rarity of many NMD and their slow progression, long-term prospective cohorts must be studied, particularly for DM1, as has already been done in ALS [34, 36] and DMD [14, 35], in order to further refine indications for ventilation and to investigate the impact of ventilation and other components of care on survival, social integration and quality of life.

Author contributions

Gh. Boussaïd, S. Bahrami, S. Chevret, D. Annane Djilali, B. Estournet Brigitte, F. Lofaso, H. Prigent and D. Orlikowski designed the study

D. Orlikowski, D. Annane Djilali, B. Estournet Brigitte, F. Lofaso and H. Prigent are investigators of non-invasive ventilation

Gh. Boussaïd, S. Chevret collected the data.

Gh. Boussaïd, S. Bahrami, and D. Orlikowski analyzed the data, wrote the manuscript, and are the guarantors of the paper.

All authors critically revised the manuscript

Acknowledgements

The study was funded by a grant from the French Myopathy Association (AFM). The funder had no role in the study design, data collection and analysis, interpretation of the data, decision to publish, or preparation of the manuscript.

References

1. Annane D, Orlikowski D, Chevret S. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 13;12:CD001941.
2. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu J-M. Predictors of Survival in Patients Receiving Domiciliary Oxygen Therapy or Mechanical Ventilation A 10-Year Analysis of ANTADIR Observatory. *Chest*. 1996;109(3):741-9.
3. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, Escarabill J, Farre R, Fauroux B, Robert D, Schoenhofer B, Simonds AK, Wedzicha JA. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J*. 2005 Jun;25(6):1025-31.
4. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguía C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ; Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):345-55.
5. Raphael J-C, Chevret S, Chastang C, Bouvet F. Randomised trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1994 Jun 25;343(8913):1600-4
6. Esteban A, Anzueto A, Alía I, Gordo F, Apezteguía C, Pálizas F, Cide D, Goldwaser R, Soto L, Buggedo G, Rodrigo C, Pimentel J, Raimondi G, Tobin MJ. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May;161(5):1450-8.
7. Lofaso F, Prigent H, Tiffreau V, Menoury N, Toussaint M, Monnier AF, Stremler N, Devaux C, Leroux K, Orlikowski D, Mauri C, Pin I, Sacconi S, Pereira C, Pépin JL, Fauroux B; Association Française Contre les Myopathies research group. Long-term mechanical ventilation equipment for neuromuscular patients: meeting the expectations of patients and prescribers. *Respir Care*. 2014 Jan;59(1):97-106.
8. Orlikowski D, Prigent H, Gonzalez J, Sharshar T, Raphael JC. [Long term domiciliary mechanical ventilation in patients with neuromuscular disease (indications, establishment and follow up)]. *Rev Mal Respir*. 2005 Dec;22(6 Pt1):1021-30.
9. 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 Aug;116(2):521-34.

10. Baydur A, Layne E, Aral H, Krishnareddy N, Topacio R, Frederick G, Bodden W. Long term non-invasive ventilation in the community for patients with musculoskeletal disorders: 46 year experience and review. *Thorax*. 2000 Jan;55(1):4-11.
11. Hurst J.M., DeHaven C.B., Branson R.D. Use of CPAP mask as the sole mode of ventilator support in trauma patients with mild to moderate respiratory insufficiency. *Trauma* 1985; 25:1065–1068.
12. Garner DJ, Berlowitz DJ, Douglas J, Harkness N, Howard M, McArdle N, Naughton MT, Neill A, Piper A, Yeo A, Young A. Home mechanical ventilation in Australia and New Zealand. *Eur Respir J*. 2013 Jan;41(1):39-45.
13. Laub M, Berg S, Midgren B. Symptoms, clinical and physiological findings motivating home mechanical ventilation in patients with neuromuscular diseases. *J Rehabil Med*. 2006 Jul;38(4):250-4.
14. Toussaint M, Chatwin M, Soudon P. Mechanical ventilation in Duchenne patients with chronic respiratory insufficiency: clinical implications of 20 years published experience. *Chron Respir Dis*. 2007;4(3):167-77.
15. McKim DA, Road J, Avendano M, Abdool S, Cote F, Duguid N, et-al. Home mechanical ventilation: a Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Can Respir J*. 2011;18:197-215.
16. De Die-Smulders CE, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, Chandler KE, Geraedts JP. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain*. 1998 Aug;121 (Pt 8):1557-63
17. Nugent AM, Smith IE, Shneerson JM. Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy. *Chest*. 2002 Feb;121(2):459-64.
18. Heatwole C, Bode R, Johnson N, Quinn C, Martens W, McDermott MP, Rothrock N, Thornton C, Vickrey B, Victorson D, Moxley R 3rd. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). *Neurology*. 2012 Jul 24;79(4):348-57.
19. Laberge L, Gagnon C, Dauvilliers Y. Daytime sleepiness and myotonic dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Apr;13(4):340.
20. Serra L, Silvestri G, Petrucci A, Basile B, Masciullo M, Makovac E, Torso M, Spanò B, Mastropasqua C, Harrison NA, Bianchi ML, Giacanelli M, Caltagirone C, Cercignani M, Bozzali M. Abnormal functional brain connectivity and personality traits in myotonic dystrophy type1. *JAMA Neurol*. 2014 May 1;71(5):603-11.
21. Phillips MF, Smith PE, Carroll N, Edwards RH, Calverley PM. Nocturnal oxygenation and prognosis in duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:198–202.
22. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax*. 2005 Dec;60(12):1019-24.
23. Janssens JP, Borel JC, Pépin JL; SomnoNIV Group. Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation. *Thorax*. 2011 May;66(5):438-45.
24. Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, De Muralt B, Fitting JW, Chevrolet JC, Rochat T. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest*. 2003 Jan;123(1):67-79.
25. Schonhofer B, Sortor-Leger S: Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2002, 20:1029-1036.

26. Robert D, Léger P, Gaussorgues P, Gérard M. Mechanical ventilation at home by tracheotomy of patients with chronic respiratory insufficiency. Medical conditions of indications and practical modalities of equipment. *Rev Prat.* 1987 Mar 21;37(17):1007-14.
27. Bach JR, Alba AS, Saporito LR. Intermittent positive pressure ventilation via the mouth as an alternative to tracheostomy for 257 ventilator users. *Chest.* 1993 Jan;103(1):174-82.
28. Toussaint M, Steens M, Wasteels G, Soudon P. Diurnal ventilation via mouthpiece: survival in end-stage Duchenne patients. *Eur Respir J* 2006;28:549–55.
29. Slutsky AS. Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest.* 1993 Dec;104(6):1833-59.
30. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, Kovesi T, Kravitz RM, Panitch H, Schramm C, Schroth M, Sharma G, Sievers L, Silvestri JM, Sterni L; American Thoracic Society. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Aug 15;170(4):456-65.
31. Gonzalez J, Sharshar T, Hart N, Chadda K, Raphaël JC, Lofaso F. Air leaks during mechanical ventilation as a cause of persistent hypercapnia in neuromuscular disorders. *Intensive Care Med.* 2003 Apr;29(4):596-602.
32. Klang B, Markström A, Sundell K, Barle H, Gillis-Haegerstrand C. Hypoventilation does not explain the impaired quality of sleep in postpolio patients ventilated noninvasively vs. invasively. *Scand J Caring Sci.* 2008 Jun;22(2):236-40.
33. Nardi J, Prigent H, Garnier B, Lebagry F, Quera-Salva MA, Orlikowski D, Lofaso F. Efficiency of invasive mechanical ventilation during sleep in Duchenne muscular dystrophy. *Sleep Med.* 2012 Sep;13(8):1056-65.
34. Dreyer P, Lorenzen CK, Schou L, Felding M. Survival in ALS with home mechanical ventilation non-invasively and invasively: A 15-year cohort study in west Denmark. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014 Mar;15(1-2):62-7.
35. Soudon P, Steens M, Toussaint M. A comparison of invasive versus noninvasive full-time mechanical ventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Chron Respir Dis.* 2008;5(2):87-93.
36. Lechtzin N, Scott Y, Busse AM, Clawson LL, Kimball R, Wiener CM. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007 Jun;8(3):185-8.

TABLES

Table 1. Characteristics of Patients

Characteristic	Value (N=255)
Age — yrs *	41.0 ± 16.0
Male gender — no. (%)	182 (71)
Diagnosis Groups — no. (%)	
†	
DM1	78 (31)
DMD	61 (24)
Nerve and spinal	36 (14)
Limb girdle	25 (10)
Other myopathy	22 (14)
SMA	11 (4)
Poliomyelitis	9 (4)
FSHD	7 (3)
Congenital	6 (2)

* The plus-minus value indicates mean ±SD.

† We have grouped some diseases based similar profiles—(see Supplementary Table 1)

SMA : Spinal Muscular Atrophy

DMD : Duchenne muscular dystrophy.

DM1 : Myotonic Dystrophy type 1

FSHD : Facioscapulohumeral myopathy

Table 2. Criteria for initiation of HMV

	Criteria *			
	Existence of at least one clinical sign	VC<50% of theory	PaCO ₂ ≥45 mmHg free breathing	Existence of a nocturnal desaturation
<i>Diagnosis Groups — no. (%)</i>				
DM1	73 (94)	38 (49)	57 (73)	58 (74)
DMD	35 (57)	60 (98)	44 (72)	15 (25)
Nerve and spinal	31 (86)	28 (78)	29 (81)	12 (33)
Limb girdle	24 (96)	22 (88)	23 (92)	11 (44)
Other myopathy	21 (95)	18 (82)	17 (77)	11 (50)
SMA	8 (73)	10 (91)	7 (64)	5 (45)
Poliomyelitis	8 (89)	9 (100)	9 (100)	3 (33)
FSHD	5 (71)	5 (71)	6 (86)	4 (57)
Congenital	6 (100)	5 (83)	3 (50)	2 (33)

* number of patients per diagnosis with criteria.

no. (%) : Number and percent

DMD : Duchenne muscular dystrophy.

SMA : Spinal Muscular Atrophy

DM1 : myotonic Dystrophy type 1

FSHD : Facioscapulohumeral myopathy.

VC: Vital capacity, PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood

Table 3. Initial respiratory status

Diagnosis groups—no. (%)	Clinical signs — no. (%)				Blood gases during free breathing					Vital capacity		
	Dyspnea at rest	Dyspnea on effort	morning headaches	Orthopnea	sleep disturbances	Diurnal sleepiness	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	pH	CO ₂ total (mmol/l)	Seated VC (%)	Supine VC (%)
DMI	8 (10)	54 (69)	27 (35)	23 (29)	43 (55)	57 (73)	76 ± 13	52 ± 14	7.4 ± 0.0	29 ± 3	53 ± 17	46 ± 18
DMD	10 (16)	22 (36)	10 (16)	20 (33)	14 (23)	10 (16)	83 ± 19	49 ± 13	7.4 ± 0.1	31 ± 10	18 ± 12	17 ± 13
Nerve and spinal	12 (33)	24 (67)	16 (44)	9 (25)	11 (31)	15 (42)	71 ± 16	54 ± 15	7.4 ± 0.1	32 ± 5	40 ± 18	38 ± 18
Limb girdle	4 (16)	20 (80)	13 (52)	15 (60)	15 (60)	14 (56)	76 ± 13	54 ± 14	7.4 ± 0.0	32 ± 6	31 ± 17	26 ± 13
Other myopathy	4 (18)	16 (73)	8 (36)	5 (23)	10 (45)	6 (27)	80 ± 27	47 ± 8	7.4 ± 0.1	30 ± 4	36 ± 19	32 ± 20
SMA	3 (27)	6 (55)	1 (9)	2 (18)	5 (45)	4 (36)	74 ± 19	49 ± 13	7.4 ± 0.0	30 ± 6	25 ± 15	26 ± 17
Poliomyelitis	1 (11)	6 (67)	3 (33)	3 (33)	3 (33)	5 (56)	71 ± 9	53 ± 13	7.4 ± 0.1	32 ± 5	34 ± 7	34 ± 8
FSHO	3 (43)	4 (57)	3 (43)	2 (29)	1 (14)	2 (29)	66 ± 11	59 ± 6	7.4 ± 0.1	35 ± 3	38 ± 15	36 ± 17
Congenital	2 (33)	5 (83)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	81 ± 12	48 ± 12	7.4 ± 0.1	30 ± 4	33 ± 12	30 ± 14

no. (%): number and percent. DMD: Duchenne muscular dystrophy. SMA: Spinal Muscular Atrophy. DMI: myotonic dystrophy type 1. FSMD: Facioscapulohumeral myopathy. VC: Vital capacity. PaO₂: oxygen tension in arterial blood, PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood, CO₂: carbon dioxide in arterial blood, pH: potential of hydrogen

Table 4. Logistic model: predictive factors for invasive ventilation

		Univariate model		Multivariate model	
		OR [IC95]	P value	OR [IC95]	P value
Age		1.01 [0.98 - 1.03]	NS	-	-
Male gender		1.15 [0.53 - 2.50]	NS	-	-
Diagnosis †					
	<i>DM1</i>	0.05 [0.01 - 0.25]		-	
	<i>DMD</i>	0.44 [0.17 - 1.14]		-	
	<i>Nerve and spinal</i>	1*		-	
	<i>Limb girdle</i>	0.17 [0.04 - 0.86]		1*	
	<i>Other myopathy</i>	0.44 [0.12 - 1.60]	0.02	-	NS
	<i>SMA</i>	0.20 [0.02 - 1.75]		-	
	<i>Poliomyelitis</i>	1.00 [0.21 - 4.71]		-	
	<i>FSHD</i>	0.80 [0.14 - 4.75]		-	
	<i>Congenital</i>	0.40 [0.04 - 3.82]		-	
Period					
	<i>[1997 - 2001]</i>	1*	-	1*	-
	<i>[2002 - 2005]</i>	0.30 [0.13 - 0.68]	0.004	-	NS
	<i>[2005 - 2009]</i>	0.05 [0.01 - 0.38]	0.02	-	NS
Functional Status†					
	<i>Can Walk</i>	1*		1*	
	<i>Manual wheelchair</i>	7.97 [2.63 - 24.12]	<0.0001	6.48 [1.92 - 21.81]	0.004
	<i>Electric wheelchair</i>	3.62 [1.36 - 9.66]		3.07 [1.08 - 8.71]	
	<i>Bedridden</i>	36.66 [7.32 - 183.7]		15.19 [2.54 - 90.83]	
Respiratory Status					
	<i>Dyspnea at rest</i>	3.77 [1.78 - 7.99]	< 0.001	-	NS
	<i>Dyspnea on effort</i>	1.24 [0.60 - 2.55]	NS	-	-
	<i>morning headaches</i>	1.16 [0.56 - 2.41]	NS	-	-
	<i>Orthopnea</i>	2.11 [1.05 - 4.24]	0.04	-	NS
	<i>sleep disturbances</i>	0.34 [0.15 - 0.77]	< 0.01	-	NS
	<i>Diurnal sleepiness</i>	0.61 [0.30 - 1.25]	NS	-	-
Decision					
	<i>Programmed</i>	1*		1*	-
	<i>during decompensation</i>	13.19 [5.91 - 29.43]	<0.0001	10.36 [4.47 - 24.00]	<0.0001
Criteria for initiation					
	<i>VC<50% of theoretical (yes*)</i>	2.44 [1.17 - 5.09]	0.02	-	NS
	<i>PaCO₂ ≥ 45 mmHg free breathing (yes*)</i>	0.99 [0.44 - 2.23]	NS	-	-
	<i>clinical signs (yes*)</i>	0.91 [0.37 - 2.22]	NS	-	-
	<i>Nocturnal arterial oxygen desaturation (yes*)</i>	0.17 [0.07 - 0.41]	<0.0001	-	NS

Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test :

Pr > χ^2 : 0.86

† Global Wald test, Duchenne muscular dystrophy. SMA: Spinal Muscular Atrophy, DM1: myotonic Dystrophy type 1, FSHD: Facioscapulohumeral myopathy. VC= Vital capacity, PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood
1*corresponds to the reference category ; NS :non-significant (p>0.25). The column Number IV/NIV is the ratio of patients on invasive ventilation and noninvasive ventilation. The adequacy test used is a Hosmer and Lemeshow Goodness-of-fit.

Table 5. Cox model stratified on Diagnosis groups: Adjusted Hazard ratio (HR) of survival in patients under HMV (Method of HVM is considered as a time-dependent variable).

	Unadjusted HR		P value		Unadjusted HR		P value	
	IC [95%]				IC [95%]			
Male gender	1.02 [0.55 - 1.88]		NS					
Age _ yrs								
≤ 25	1*		-		1*			
25 - 35	1.94 [0.57 - 6.56]		NS		1.86 [0.54 - 6.39]		NS	
35 - 45	3.80 [0.96 - 15.12]		0.06		3.60 [0.84 - 15.40]		0.08	
45 - 55	2.27 [0.50 - 10.27]		NS		1.78 [0.35 - 8.98]		NS	
≥ 55	30.17 [6.68 - 136.2]		<.0001		27.23 [5.68 - 130.6]		<.0001	
Period of initiation of HMV								
[1997 - 2001]	1*		-					
[2002 - 2005]	1.23 [0.66 - 2.29]		NS		NS			
[2005 - 2009]	1.28 [0.48 - 3.43]		NS					
Functional Status†								
Can Walk	1*		-					
Manual wheelchair	1.86 [0.77 - 4.54]		0.17					
Electric wheelchair	1.39 [0.54 - 3.61]		NS		NS			
Bedridden	2.09 [0.54 - 8.13]		NS					
Respiratory Status								
clinical signs of respiratory failure								
≤ 1	1*		-					
2 - 3	1.50 [0.74 - 3.03]		NS		0.16		NS	
≥ 4	2.13 [0.97 - 4.65]		0.06				NS	
PaCO ₂ >45 mmHg free breathing (yes*)	0.71 [0.38 - 1.31]		NS					
Vital capacity (%)								
≥ 50	1*		-					
30 - 50	1.56 [0.61 - 3.96]		NS		0.21		2.39 [1.10 - 5.18] 0.03	
≤ 30	1.94 [0.92 - 4.10]		0.08				2.69 [1.11 - 6.54] 0.03	
Decision								
Programmed	1*		-					
during a decompensation episode	0.80 [0.41 - 1.58]		NS					
Method of HMV — time-dependent	0.96 [0.45 - 2.12]		NS				- NS	

HMV, Home mechanical ventilation; HR, hazard ratios; IC, interval of confidence; 1* corresponds to the reference category; NS: non-significant (p>0.25). VC, vital capacity is calculated based on the percentage of theory, ≥ 50=normal, 30 – 50=restrictive syndrome ≤ 30 =severe restrictive syndrome; PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood.

Figure Legends

Figure 1: Moving averages (2 years) of method and mode of mechanical ventilation at home, over time.

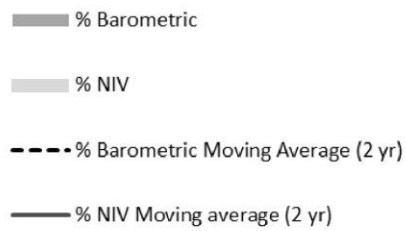
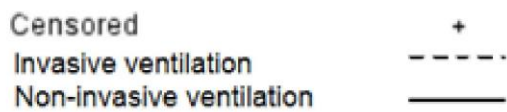


Figure 2:

A) Kaplan–Meier curve of the survival time according to ventilation method (Log-rank=0.93, Non-significant).



B) Survival curve, adjusted with Cox regression model of the survival time according to diagnosis groups.

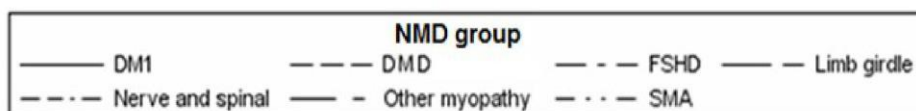


Figure 1

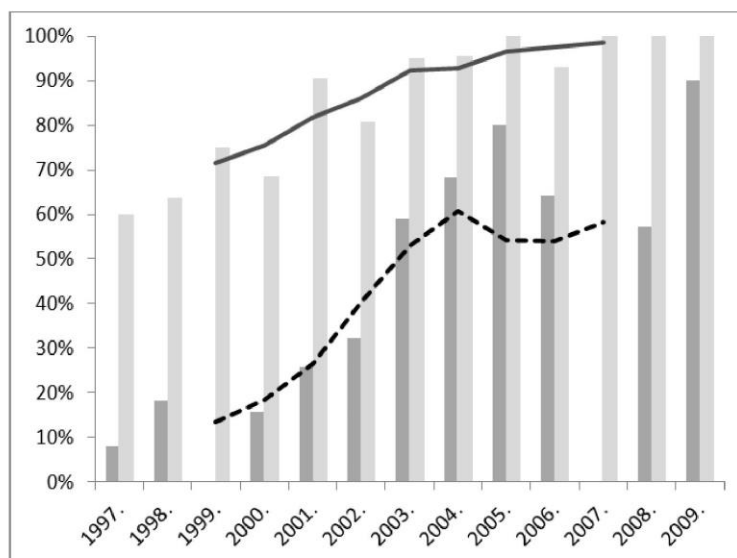


Figure 2.A

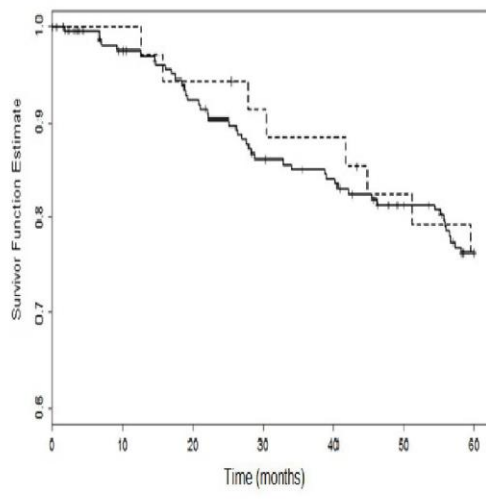
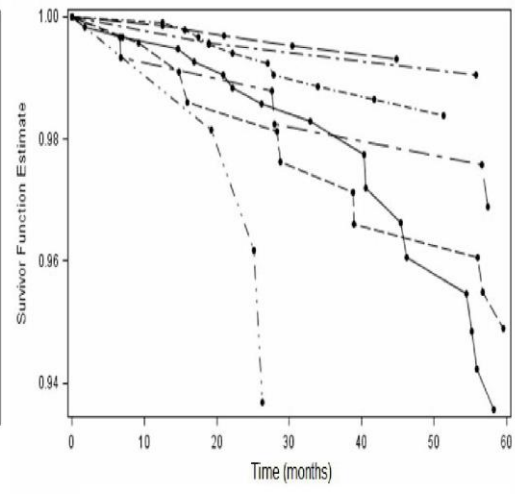


Figure 2.B



Online supplement

Annex 1. Supplementary, table 1. Diagnosis groups

Diagnosis Groups — no. (%) †	Population n=255
Duchenne Muscular Dystrophy	61 (24)
Congenital	6 (2)
<i>Congenital Muscular Dystrophy</i>	3 (1)
<i>Congenital Myopathy</i>	3 (1)
Other myopathy	22 (8)
<i>Mitochondrial Myopathy</i>	6 (2)
<i>other myopathy</i>	16 (6)
Nerve and spinal cord	36 (14)
<i>CIDP</i>	2 (1)
<i>Amyotrophic lateral Sclerosis</i>	8 (3)
<i>Chronic Myasthenia</i>	7 (3)
<i>Neuromuscular Unlabeled</i>	8 (3)
<i>Spinal Cord Injury</i>	3 (1)
<i>Spinal Cord Injury Traumatic</i>	8 (3)
Poliomyelitis	9 (4)
<i>Squeal of Poliomyelitis</i>	9 (4)
SMA	11 (4)
<i>Spinal Muscular Atrophy</i>	11 (4)
Limb girdle	25 (10)
<i>Acid Maltase Deficiency</i>	11 (4)
<i>Limb Girdle Muscular Dystrophy</i>	14 (5)
DM1	78 (31)
<i>myotonic Dystrophy type 1</i>	78 (31)
FSHD	7 (3)
<i>Facioscapulohumeral myopathy</i>	7 (3)

SMA: Spinal Muscular Atrophy
DM1: myotonic dystrophy type 1
FSHD: Facioscapulohumeral dystrophy
CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating
Polyneuropathy

Annex 2. Supplementary, table 1. Characteristics of 5-year survivors

Characteristic	Patients (N=85)
Age — yrs *	33.6 ± 13.9
Male gender — no. (%)	67 (79)
Diagnosis Groups — no. (%) †	
DM1	24(28)
DMD	35(41)
Nerve and spinal	6(7)
Limb girdle	10(12)
Other myopathy	5(6)
SMA	1(1)
Poliomyelitis	3(4)
FSHD	1(1)
Congenital	0(0)

* The plus-minus value indicates mean ±SD.

† We have grouped some diseases based on similar profiles for more power.

SMA : Spinal Muscular Atrophy

DMD : Duchenne muscular dystrophy.

DM1 : myotonic Dystrophy type 1

FSHD : Facioscapulohumeral myopathy

2) Les facteurs influençant l'observance de la ventilation non invasive des patients atteints de dystrophie myotonique de type 1.

Nous rappelons que la dystrophie myotonique de type 1 est une pathologie multi-systémique caractérisée par une myotonie associée à une dysfonction des muscles squelettiques et des muscles lisses. Cette maladie peut entraîner également un dysfonctionnement des yeux, du cœur, du système endocrinien, nerveux, digestif et de la fonction respiratoire (Mladenovic, Pekmezovic et al. 2006, Heatwole, Bode et al. 2012). La ventilation non invasive (VNI) peut améliorer les symptômes de l'insuffisance respiratoire chronique (comme la somnolence diurne, fatigue et les céphalées) et aider à normaliser les gaz du sang (Nugent, Smith et al. 2002). L'efficacité de la VNI est fortement tributaire de l'observance. La littérature et la clinique suggèrent que l'observance à la ventilation mécanique est faible dans cette population (Gamez, Calzada et al. 2000, M.-A. Hamon 2007). L'éducation thérapeutique est donc recommandée à l'initiation de la VNI (Laffont, Julia et al. 2010), en particulier chez les patients chez qui on prévoit une mauvaise observance. Toutefois, il n'existe aucun article traitant des facteurs influençant l'observance de ces patients. Le but de cette étude était tout d'abord de déterminer les facteurs influençant l'observance à la VNI chez les patients DM1 et ensuite d'analyser les facteurs prédictifs d'arrêt de la ventilation non invasive à 5 ans. 128 patients atteints d'une DM1 ont été inclus dans cette étude. L'observance à la VNI au cours de la première année de traitement était plus élevée lorsque les symptômes de l'hypercapnie étaient initialement présent et plus faible dans le cas d'une défaillance respiratoire aiguë. Egalement, une observance plus élevée à long terme a été associée à des symptômes de l'hypercapnie et à la présence d'une désaturation en oxygène artériel nocturne. L'arrêt de la ventilation était plus fréquent dans le cas de fuites excessives, ou d'un dysfonctionnement du ventilateur nécessitant l'intervention en urgence d'un technicien de la boîte de prestation fournissant le matériel ou un haut indice de masse corporelle.

Toutefois, l'arrêt de la ventilation était moins fréquent chez les patients ayant une activité professionnelle ou en formation professionnelle.

Les résultats de cette étude ont démontré que l'observance de la VNI devait être abordée dès l'initiation de la VNI et devait comporter un programme d'éducation thérapeutique sur l'équipement et les raisons de son utilisation. Cette étude a permis de cibler les patients sédentaires ne disposant pas d'une activité professionnelle comme population à risque d'arrêter la ventilation, et chez qui une surveillance accrue est essentielle au cours des premiers mois de ventilation.

Ce travail a également soulevé la question de l'impact de l'observance sur la mortalité de ces patients, et l'importance de la prendre en compte dans l'évaluation des effets de la ventilation non invasive à long terme sur la survie des patients DM1.

Manuscript Details

Manuscript number	NMD_2016_194
Title	Factors influencing compliance with non-invasive ventilation in patients with myotonic dystrophy type 1: a prospective cohort
Article type	Research paper

Abstract

This study evaluated compliance with non-invasive ventilation in patients with myotonic dystrophy type 1 and identified predictors of cessation at 5 years in a cohort of patients followed in a specialist center for Neuromuscular Diseases in France. Factors predicting relative compliance were identified using multivariate linear regressions. Cox proportional-hazards regression was used to estimate hazard ratios associated with risk of cessation. One hundred and twenty-eight patients were included. Compliance during the first year was higher when symptoms of hypercapnia were initially present (+25%, $p < 0.003$) and lower in the case of acute respiratory failure (-29%, $p < 0.003$). Long-term compliance was associated with symptoms of hypercapnia (+52%, $p < 0.0001$) and nocturnal arterial oxygen desaturation (+23%, $p < 0.007$). Cessation was more frequent in the case of excessive leaks (HR=7.81, IC [1.47– 41.88], $p < 0.01$), ventilator dysfunction requiring emergency technical intervention (HR=12.58, IC [1.22–129.69], $p < 0.03$) or high body mass index ($p < 0.02$). Cessation was less frequent for patients with a professional occupation or undergoing professional training (HR=0.11, IC [0.02–0.77], $p < 0.02$). Compliance with non-invasive ventilation is poor in patients with no subjective symptoms of hypercapnia. It may be improved with appropriate education and follow-up.

Keywords	Myotonic dystrophy, Respiratory care, Non-invasive Ventilation, prospective cohort, compliance.
Corresponding Author	ghilas boussaïd
Corresponding Author's Institution	Hospital Raymond Poincaré AP-HP, INSERM
Order of Authors	ghilas boussaïd, Frederic Lofaso, Dante Brasil Santos, Isabelle Vaugier, Sandra Pottier, Helene PRIGENT, David Orlikowski, Stéphane Bahrami
Suggested reviewers	Antonia Quera silva, Pascal Laforêt, Jean louis Pepin

Submission Files Included in this PDF

File Name [File Type]

Cover Letter.docx [Cover Letter]

Authors Agreement.docx [Author Agreement]

supporting file.docx [Supporting File]

Highlights.docx [Highlights]

response_review_V2.docx [Response to Reviewers]

main_document.docx [Manuscript File]

main_document_with_marked.docx [Revised Manuscript with Changes Marked]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

Cover Letter

Dear Editor,

Please find enclosed our manuscript entitled “Factors influencing compliance with non-invasive ventilation in patients with myotonic dystrophy type 1: a prospective cohort” written by Ghilas Boussaïd, Frédéric Lofaso, Dante B Santos, Isabelle Vaugier, Sandra Pottier, Hélène Prigent, David Orlikowski, Stéphane Bahrami. We hope you will consider it for publication in ‘Neuromuscular Disorders’.

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is one of the most common forms of adult myopathy, and death usually occurs as a result of cardiopulmonary complications. Non-invasive ventilation (NIV) is prescribed to improve the respiratory symptoms of patients with DM1. However, the potential impact of NIV is closely dependent on compliance with prescribed ventilation time. There are very few descriptions of the characteristics of NIV compliance in DM1 patients.

We evaluated compliance with home NIV in 128 patients with DM1 followed over five years in our specialist center for respiratory evaluation and management of neuromuscular disorders.

This is the first detailed description of compliance with non-invasive ventilation in patients with DM1. The study also provides information on factors which predict NIV cessation, which we evaluated during a five-year follow-up.

The results revealed that compliance was lower when ventilation was initiated during an episode of acute respiratory failure compared with initiation in the presence of symptoms of hypercapnia.

We showed that the overall risk of NIV cessation was associated with excessive leaks, ventilator dysfunctions requiring emergency technical intervention and a higher body mass index. Risk of cessation was lower in patients with an occupation or undergoing professional training.

We thank you for the consideration you will give to our manuscript Best regards

Pr David Orlikowski

Authors Agreement

Confirmation of authors' agreement

I, the corresponding author of this paper, here by confirm that all coauthors have read and approved this submission.

Title of paper: Factors influencing compliance with non-invasive ventilation in patients with myotonic dystrophy type 1: a prospective cohort

Date: April 25th, 2015

Corresponding author name: Ghilas Boussaïd

Checklist

PAPER CHECKLIST for Neuromuscular Disorders

Please ensure that your paper conforms to the following guidelines.

Title: No abbreviations in Title Authors' names Authors' affiliations/addresses Address including fax number and email address of corresponding author Abstract: max. 200 words; No abbreviations in abstract Continuous text with no subheadings Pages: numbered Keywords Font size 12pt Single-column printout Double-spaced text Figures: Acceptable line quality	Must fit on a portrait page Consent for recognisable figures provided (if applicable) Figure legends: Separate list provided Tables Must fit on a portrait page References: Language: Spelling checked Grammar checked Author Agreement: It is the corresponding author's responsibility to ensure that all co-authors have read and agreed the contents of a paper, on initial submission and on any revisions or subsequent resubmissions
--	--

Highlights

- Compliance with non-invasive ventilation is poor in patients with no subjective symptoms of hypercapnia.
- Cessation is more frequent in the case of excessive leaks, ventilator dysfunction, or high body mass index.
- Cessation is less frequent for patients with a professional occupation.

-

Decision

Ref: NMD_2016_194

Title: Factors influencing compliance with non-invasive ventilation in patients with myotonic dystrophy type 1: a prospective cohort

Journal: Neuromuscular Disorders

Dear Dr. Boussaïd,

Thank you for your revised manuscript which we referred back to the referee who had expressed the greater concerns originally.

He is now satisfied with the amendments you have made, and Professor Dubowitz is pleased to accept your paper for publication now.

Thank you for submitting your work to Neuromuscular Disorders. We hope you consider us again for future submissions.

Yours sincerely,

Jane Miller

on behalf of

Victor Dubowitz

Editor-in-Chief

Neuromuscular Disorders

In press.

Article: Factors influencing compliance with non-invasive ventilation at long-term in patients with myotonic dystrophy type 1: a prospective cohort

Corresponding author: Mr Ghilas Boussaïd

E-mail address: boussaid.gh@gmail.com

Journal: Neuromuscular Disorders

Our reference: NMD3228

PII: S0960-8966(16)30202-4

DOI: 10.1016/j.nmd.2016.07.014

Factors influencing compliance with non-invasive ventilation at long-term in patients with myotonic dystrophy type 1: a prospective cohort

Running title: NIV compliance in DM1

Ghilas Boussaïd, PT, MSc;^{1, 2} Frédéric Lofaso, MD, PhD;^{2, 6} Dante Brasil Santos, PT, MSc;^{2, 6} Isabelle Vaugier, MSc;¹ Sandra Pottier, MSc;¹ Hélène Prigent, MD, PhD;^{2, 6} David Orlikowski, MD, PhD;^{1, 2, 5} Stéphane Bahrami, MD, PhD;^{1, 3, 5}.

¹ CIC 1429, INSERM, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches, France.

² Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, INSERM U1179, France

³ Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, EA 4047, France

⁴ Pôle de ventilation à domicile, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches, France.

⁵ Service de Santé Publique, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches, France.

⁶ Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches, France.

Corresponding Author:

Ghilas Boussaïd

Address: Centre investigation Clinique 1429, CHU - Hôpital Raymond Poincaré - 104, Boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, France.

Phone: +33 147 107 777

Faxe : +33 147 104 633

E-mail: boussaid.gh@gmail.com

None of the authors have any conflicts of interest regarding this article.

Abbreviation List

BIPAP, Biphasic Intermittent Positive Airway Pressure

BMI, body mass index

CO₂, carbon dioxide in arterial blood

CTG, cytosine-thymine-guanine

DM1, Dystrophia myotonica type 1

HMV, Home mechanical ventilation

HR, Hazard ratios

MmHg, millimeters of mercury

Mmol/l, millimol per liter

NIV, non-invasive ventilation

PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide

PaO₂, partial pressure of arterial oxygen

Q-Q plots, Quantile-quantile plots

S/T, spontaneous/timed

VC, vital capacity

Abstract

This study evaluated compliance with non-invasive ventilation in patients with myotonic dystrophy type 1 and identified predictors of cessation at 5 years in a cohort of patients followed in a specialist center for Neuromuscular Diseases in France. Mechanical ventilation in these patients poses a very strong challenge to caregivers.

Factors predicting relative compliance were identified using multivariate linear regressions. Cox proportional-hazards regression was used to estimate hazard ratios associated with risk of cessation. One hundred and twenty-eight patients were included. Compliance during the first year was higher when symptoms of respiratory failure were initially present (+25%, $p<0.003$) and lower in the case of acute respiratory failure (-29%, $p<0.003$). Long-term compliance was associated with symptoms of respiratory failure (+52%, $p<0.0001$) and nocturnal arterial oxygen desaturation (+23%, $p<0.007$). Cessation was more frequent in the case of excessive leaks (HR=7.81, IC [1.47–41.88], $p<0.01$), ventilator dysfunction requiring emergency technical intervention (HR=12.58, IC [1.22–129.69], $p<0.03$) or high body mass index ($p<0.02$). Cessation was less frequent for patients with a professional occupation or undergoing professional training (HR=0.11, IC [0.02–0.77], $p<0.02$). Compliance with non-invasive ventilation is poor in patients with no subjective symptoms of respiratory failure. It may be improved with appropriate education and follow-up.

Key words: Myotonic dystrophy, Respiratory care, Non-invasive Ventilation, prospective cohort, compliance.

1. Introduction

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a hereditary autosomal dominant disorder caused by the expansion of a CTG trinucleotide repeat on chromosome 19q13.3 [1]. It is the most common type of adult muscular dystrophy, with a worldwide prevalence of 1 to 35 per 100,000 [2, 3]. DM1 is a multisystem disorder characterized by myotonia with dysfunction of skeletal and smooth muscle, as well as dysfunction of the eyes, heart and the endocrine, nervous, digestive and respiratory systems [4, 5]. The main cause of death is cardiopulmonary failure at a median age of 54 years [6 - 9].

Non-invasive ventilation (NIV) can improve the symptoms of chronic respiratory failure (such as daytime sleepiness, fatigue, and headache) and help to normalize blood gases [10]. The effectiveness of NIV is highly dependent on compliance. Patients usually need to use NIV for at least 4-6 hours each night [10, 11]. Anecdotal evidence suggests that compliance is poor in patients with DM1 [11, 12]. Therapeutic education is thus recommended at the initiation of NIV [13], especially in patients in whom poor compliance is expected. However, data supporting this approach are lacking.

The aim of this study was first to determine compliance with NIV in patients with DM1, and second to analyze the predictors of non-compliance and cessation of NIV in initially compliant patients, over 5 years.

2. Population and Methods

2.1 Study design and setting

We conducted an observational prospective cohort study of patients with DM1 followed in the Home Ventilation department of Raymond Poincare Hospital, a specialist center for neuromuscular diseases in France.

2.2 Population

Patients with DM1 for whom NIV was initiated between 1997 and 2010 were eligible for this study. They were followed for up to five years, and the study ended in January 2015.

2.3 NIV Protocol

Long-term ventilation was either initiated as part of the patient's management plan, or during an episode of respiratory decompensation. Initiation of NIV was planned when the following consensus criteria were met [14]: symptoms suggestive of respiratory failure (dyspnea at rest and on effort, morning headaches, orthopnea, sleep disturbances, diurnal sleepiness); and alveolar hypoventilation ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg), or nocturnal arterial oxygen desaturation ($\text{SaO}_2 \leq 88\%$ for five consecutive minutes), or restrictive lung disease (vital capacity below 50% of predicted VC). In addition, as patients with DM1 frequently underestimate their symptoms, NIV was initiated with no complaint of subjective symptoms when at least two of the above objective criteria were present, along with the clinical impression that the patient would benefit from NIV. In our clinical practice, non-invasive ventilation is prescribed nocturnally (8 hours/day) to treat sleep-related breathing disorders and hypoventilation [15]. If a patient requires daytime NIV (i.e. for a nap), the prescription is increased to 10-12 hours/day. For patients who remain hypercapnic during the daytime, NIV is extended to more than 16 hours/day [16]. Nasal masks or nasal pillows are the first choice of interface [17]. A chin strap can be added to reduce mouth leakage when necessary [18] and if it does

not work, a nasal-oral or full face mask is proposed [19]. We usually initiate ventilation with the pressure support mode and preferentially Biphasic Intermittent Positive Airway Pressure (BIPAP) in spontaneous/timed (S/T) triggers, since pressure targeted ventilation modes are better tolerated by patients with DM1 [20]. A leakage circuit is included to prevent the rebreathing of CO₂, with a Positive End-Expiratory Pressure (4 to 5 cm H₂O).

2.4 Data collection

Data were collected at initiation of NIV and during annual follow-up visits, until the fifth year after initiation of NIV or death, cessation of use of NIV or loss to follow-up. We recorded baseline characteristics, including gender, age at diagnosis, height, weight, age at initiation of ventilation, symptoms of respiratory failure, blood gases (PaCO₂, PaO₂, pH, Total CO₂, Bicarbonate, arterial oxygen saturation), nocturnal arterial oxygen desaturation and vital capacity. Symptoms of respiratory failure were measured during the clinical evaluation. Slow vital capacity (VC) was measured according to standard guidelines [21]. Respiratory failure can be acute or chronic. In acute respiratory failure, the PaCO₂ is elevated above the upper limit of the reference range (ie, > 45 mmHg) with an accompanying acidemia (ie, pH < 7.35). In chronic respiratory failure, the PaCO₂ is elevated above the upper limit of the reference range, with a normal or near-normal pH secondary to renal compensation and an elevated serum bicarbonate levels (ie, >28 mmol/l) [22]. In addition, the following variables were recorded: functional autonomy (ability to walk), other complications relating to DM1 (swallowing, cardiac), mode of NIV and prescribed ventilation time.

During each follow-up visit, the following data were recorded: capacity to walk (yes/no), symptoms of respiratory failure, blood gases (during spontaneous breathing, room air

at least 2 hours after disconnection, as well as during NIV), vital capacity (VC) and compliance with prescribed NIV time. Patients were evaluated during a stable period (i.e. not during an episode of decompensation). Mean time of ventilation per day was collected from the machine's software by a technician from the healthcare company which provided the NIV equipment, at the patient's home before each visit.

In addition, the following data were recorded at follow-up for a subsample of the patients to investigate the determinants of ventilation cessation: life perception (satisfied/dissatisfied), activities or occupational status, and untoward events of NIV (irritation of the skin or mucosa, gastric dilatation, dryness of the mucosa, excessive leaks, ventilator failure, power outage, and dysfunctions which required emergency technical intervention).

2.5 Statistical Analysis

Descriptive statistics are presented as counts and percentages, or means and standard deviations, with skewed continuous data summarized as medians and interquartile ranges.

2.5.1 Relative Compliance

Relative compliance was defined as the ratio of actual NIV time on prescribed NIV time, expressed as a percentage. Predictive factors influencing NIV compliance were identified using multivariate linear regression analysis. The multivariate model was adjusted for gender, age at initiation of NIV and a selection of other factors which had a p-value <0.25 in the univariate analysis identified by stepwise forward selection. Q-

Q plots of the residuals, the residuals versus the fitted values, and the residuals versus leverage were used to test the assumptions of linearity.

2.5.2 Cessation of NIV in initially compliant patients

Only patients with an initial compliance of more than 6 hours per day were included in this analysis. Time to NIV cessation was calculated from the date of initiation of NIV to the date of cessation. Cox proportional-hazards regression was used to estimate hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals. Covariates included were gender, age at initiation of NIV, and variables which had a p-value <0.25 in the univariate analysis identified by stepwise forward selection.

Statistical significance was set at 0.05 (two-tailed test). Analyses were carried out with SAS software version 9.3 for Windows and R software version 2.2.0.

Patients were informed about the study and they could oppose the use of their data. The study was performed in accordance with ethical and regulatory standards for clinical research.

3. Results

3.1 Population Characteristics (table 1)

From 1997 to 2010, 128 patients (50 women, 39%), were included in the cohort. Mean age at the time of diagnosis was 31 (± 16.2) years. Fifty percent of the patients were overweight (BMI >25). Ninety percent were able to walk at the time of NIV initiation. During the initial clinical examination, 90 (66%) patients had exertional dyspnea. Seventy-five percent had diurnal sleepiness and 76 (56%) had sleep disturbances.

3.2 Initiation of non-invasive ventilation (table 2)

One hundred and eleven patients (87%) fulfilled the criteria for NIV initiation [14]. Among them, 8 (7%) patients had acute respiratory failure, 42 (38%) had a VC < 50% of predicted VC associated with at least one symptom, 54 (49%) had a PaCO₂ > 45 mmHg associated with at least one symptom, and 7 (6%) met the nocturnal arterial oxygen desaturation criteria, associated with at least one symptom. Interestingly, 17 (13%) patients considered that they were asymptomatic despite having a PaCO₂ > 45 mmHg associated with a VC < 50% of predicted VC (5 (29%) patients), a PaCO₂ > 45 mmHg associated with nocturnal arterial oxygen desaturation (6 (35%) patients), or a VC < 50% of predicted VC associated with a nocturnal arterial oxygen desaturation (6 (35%) patients).

Ninety-nine patients (77%) used the pressure targeted mode of NIV. All these patients used a nasal mask with a chin strap to keep the mouth closed during sleep. The initial prescription of NIV was ≤ 10 hour/day for 106 (83%) patients and ≥ 12 hour/day for 23 (18%) patients, including one patient who was permanently ventilated with NIV.

3.3 Compliance with non-invasive ventilation (figures 1 and 2, tables 3 and 4)

There was a correlation between actual NIV time and prescribed NIV time ($R^2=0.57$; $P<0.0001$), one year after initiation (Figure 1.A).

One hundred and five patients were prescribed 8 hours of NIV/day. Of these, 30 (24%) used it for less than 4 hours/day, 17 (13%) of whom did not use it at all. Of the patients who were prescribed ≥ 12 hours/day, only one used NIV less than 6 hours/day.

However 17 (13%) patients had no symptoms, 5 (29%) of whom had a relative compliance above 80% during the first year of follow-up.

The stepwise regression analysis showed that symptoms of respiratory failure before NIV initiation were associated with a 25% higher relative compliance with NIV ($p<0.003$) whereas initiation during acute respiratory failure reduced the relative compliance by 29% ($p<0.003$). There was no correlation between the stages of respiratory failure and the symptoms of respiratory failure ($p=0.32$).

There was a significant correlation between the last measurement of actual NIV time and prescribed NIV time at the end of follow-up ($R^2=0.66$; $P<0.0001$) (Figure 1.B).

Compliance with NIV was recorded at the end of follow-up for 91 (71%) patients. Mean follow-up was $4.5 (\pm 2.8)$ years. Among the 66 (73%) patients who were prescribed 8 hours NIV/day, 38 (42%) used it for less than 4 hours, of which 25 (28%) did not use it at all. Of the patients who were prescribed ≥ 12 hours NIV/day, 5 (5%) used it less than 6 hours/day.

Ten (11%) patients increased NIV time over the follow-up whereas 41 (45%) patients reduced time.

The multivariate analysis showed that symptoms of respiratory failure at the last follow-up were associated with a 52% increase in NIV time ($p<0.0001$) and nocturnal arterial

oxygen desaturation at last follow-up was associated with a 23% increase in NIV time ($p<0.003$). There was no correlation between nocturnal arterial oxygen desaturation and the existence of symptoms of respiratory failure ($p=0.17$).

3.4 Untoward events of non-invasive ventilation (figure 3)

Additional data were collected for the 59 (46%) patients who had a relative compliance above 80% during the first year of follow-up. Eighteen percent subsequently experienced problems relating to the NIV. Twenty-eight percent had excessive leaks, 22% had irritation of the skin or mucosa, 5% had gastric inflation, 15% had dryness of the mucosa, 13% had a ventilator failure, 5% had a power outage and 8% had dysfunctions which required emergency technical intervention. Patients who had ceased NIV at 5-years had significantly more excessive leaks (57% vs 20%, $p<0.007$) than the patients who continued to comply 5 years after initiation (see Supplementary Figure 3 available on the website of this journal).

3.5 Cessation of NIV at 5 years and predictors of cessation (figure 4, table 5)

Among the 59 (46%) patients who had a relative compliance above 80% during the first year of follow-up, 15% ceased use of NIV during the first 3 years, and 37% during the 5 years. Among them, 2 patients were asymptomatic at initiation of NIV. Overall, risk of NIV cessation was associated with excessive leaks ($HR=7.81$, IC [1.47 – 41.88], $p<0.01$), dysfunctions which required emergency technical interventions ($HR=12.58$, IC [1.22 – 129.69], $p<0.03$) and an increase in body mass index ($p<0.02$). Risk of NIV cessation was lower in patients with a professional occupation or who were undergoing professional training ($HR=0.11$, IC [0.02 – 0.77], $p<0.02$).

4. Discussion

The results of this study showed large variations in compliance with NIV in patients with DM1. We identified several factors associated with poor compliance and cessation of use.

Potential reasons for poor compliance with NIV in patients with DM1 can be exogenous to treatment, i.e. relating to the patient or to his/her environment, or endogenous to treatment, i.e. relating to the ventilator or interface. Sometimes both exogenous and endogenous i.e. relating to the patient with his interface.

The results showed that compliance with NIV was significantly lower if it was initiated during an episode of acute respiratory failure. Patients with acute respiratory failure did not choose to begin mechanical ventilation, whereas patients with chronic respiratory failure consulted our department voluntarily and thus were already seeking some sort of intervention. Secondly, acute respiratory failure is generally reversible, particularly when the main cause is respiratory infection due to an accumulation of sputum with an ineffective cough. Improving clearance of secretions by increasing the effectiveness of the cough [23] may improve hypercapnia. It is thus likely that once the acute infection has subsided, patients no longer feel the need to use the NIV. It may be more appropriate not to initiate NIV during the acute episode but to wait until other signs and symptoms appear. Criteria for the initiation of ventilation should be precisely defined, particularly since the effect on mortality is uncertain.

In contrast, the presence of symptoms of respiratory failure before NIV initiation was associated with a 25% increase in relative compliance with NIV. Also, symptoms of respiratory failure and nocturnal arterial oxygen desaturation found at the last follow-

up visit were associated with increases in relative compliance of 52% and 22% respectively. Thus relative compliance was greater in patients who experienced symptoms of respiratory failure and chronic respiratory failure.

Overall risk of NIV cessation was associated with a greater body mass index. Overweightness (33%) and obesity (21–26%) are frequent in this population [24, 25] and obesity may have negative effects on pulmonary and muscle function as well as social participation [26]. Similarly, patients who did not have a professional occupation or who were not undergoing professional training had an increased risk of NIV cessation. Globally, these individuals have a behavior pattern that may make them prone to neglect their treatment as well as their weight control [27]. Specific support should be offered to patients who are at risk of NIV cessation.

The overall risk of NIV cessation was associated with excessive leaks. NIV is a ventilation technique with mandatory leaks. The quality of the interface between the patient and ventilator and the leakage value are key elements for the effectiveness of NIV [28, 29]. Excessive leaks may cause malfunction of the inspiratory trigger, a major patient-machine dysfunction that affects the quality of sleep [30, 31] and can reduce the effectiveness of the ventilation. Hypoventilation due to leakage might be partly compensated for by increasing insufflation pressure, but at the cost of an increased risk of gastric dilatation by gas insufflation as well as an increase in absolute leak size, and thus an increase leak-related untoward events, such as upper airway dryness, nasal obstruction, and ineffective triggering. Equally this compensation cannot be used for large leaks since the increased pressure will only increase the leaks and discomfort. Leaks during NIV may alter the effectiveness of the heat exchangers and moisture filters, which can induce nasal irritations or even epistaxis [28]. Moreover, if leaks occur in the upper part of the mask (nasal or face) they can cause conjunctivitis [32]. Facial

muscle weakness can also contribute to leaks. It is very important to take this into account in the choice of the interface, which should be adapted to facial morphology. However in our study, many patients refused the full face mask, which explains the high percentage of patients who experienced excessive leaks. If the patient perceives the ventilation to be ineffective, or if he/she experiences discomfort resulting from leaks, the risk of cessation increases. Major dysfunctions requiring emergency technical intervention also increase risk of cessation for these patients who are often not ventilator dependent. One priority is to improve masks to ensure a good seal and thus avoid mouth leakage [31] and/or to reduce insufflation pressure.

5 Limits and Perspectives

The main limit of this study is that it involved a single-center which restricts the generalizability of the findings. However, there are no data in the literature regarding compliance with NIV in patients with DM1. Therefore this study could be considered as a pilot study on which to base larger, multicenter studies.

Cessation of ventilation was studied in a subsample of initially compliant patients. It would also be interesting to study ventilation cessation in patients who do not comply fully with the initial prescription of NIV time. Cognitive dysfunction is frequent [33] in patients with DM1 and may influence compliance with NIV, along with NIV-related complications and poorly controlled symptoms [27], however this was not taken into consideration in the present study. Compliance is usually based on a threshold of 4 hours per day which is a recognized criterion for poor ventilation compliance [10, 11]. We chose to measure and analyze compliance as a continuous variable in order to unmask individual variations in compliance and increase statistical power.

Our study, does not give the proportion of patients who refused to be hospitalized in order to initiate mechanical ventilation. Because our patients were benefited of maximum 5 days duration of hospital stay to adapt the ventilator, and when the patient did not tolerate NIV, the adaptation continued at home with the home health care service specialized in mechanical ventilation adaptation. After, the patients were hospitalized between 1 and 3 months after mechanical ventilation initiation depending of the severity of the disease or order to appreciate the compliance to the treatment. Consequently patients who do not tolerate the NIV were considered only after 1 to 3 month of follow-up.

Unfortunately, the Epworth sleepiness scale was not systematically rated. It was only evaluated in patients who reported daytime sleepiness and those undergoing polysomnography. Daytime sleepiness was not used as an outcome measure of the effectiveness of mechanical ventilation in this study because available evidence suggests that DM1-related sleepiness is primarily caused by a central dysfunction of sleep regulation, rather than by sleep-related respiratory events. Moreover, excessive daytime sleepiness tends to persist in these patients, despite successful treatment of sleep-disordered breathing, which may explain the other hand, a poor compliance to NIV in these patients [34].

The results of this study demonstrated that compliance with NIV is multifactorial in patients with DM1. It may be not appropriate to initiate NIV in asymptomatic patients, because they have low compliance. Close monitoring of these patients may be more appropriate to reduce the risk of acute respiratory failure. In, addition they should be educated regarding the symptoms of chronic respiratory failure and the potential effectiveness of NIV in reducing these symptoms.

We propose that programs of therapeutic education should be developed to teach patients why they should use NIV, and how to use it appropriately. This is particularly important for sedentary patients who do not have a professional occupation to improve compliance and thus symptoms. Such a program could be carried out by general practitioners and paramedical staff. Further studies should evaluate the benefits of specific programs to increase compliance with NIV on symptoms, as well as quality of life and mortality.

Author contributions

Gh. Boussaïd, S. Bahrami, F. Lofaso and D. Orlikowski designed the study.

D. Orlikowski, F. Lofaso and H. Prigent are investigators of non-invasive ventilation

Gh. Boussaïd, DB. Santos, I. Vaugier, S. Pottier collected the data.

Gh. Boussaïd, S. Bahrami, F. Lofaso and D. Orlikowski analyzed the data, wrote the manuscript, and are the guarantors of the paper.

All authors critically revised the manuscript

Acknowledgments

The authors thank Dr. A. Ognà, and Dr. M-A. Quera Salva for their help collecting sleep data.

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.

Reference

1. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, Hunter K, Stanton VP, Thirion JP, Hudson T, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell*. 1992 Apr 17; 69(2):385.
2. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord*. 1991; 1(1):19-29.
3. Rakocevic Stojanovic V, Peric S, Paunic T, Pavlovic S, Cvitan E, Basta I, Peric M, Milicev M, Lavrnjic D. Cardiologic predictors of sudden death in patients with myotonic dystrophy type 1. *J Clin Neurosci*. 2013 Jul; 20(7):1002-6.
4. Mladenovic J, Pekmezovic T, Todorovic S, Rakocevic-Stojanovic V, Savic D, Romac S, Apostolski S. Survival and mortality of myotonic dystrophy type 1 (Steinert's disease) in the population of Belgrade. *Eur J Neurol*. 2006 May;13(5):451-4.
5. Heatwole C, Bode R, Johnson N, Quinn C, Martens W, McDermott MP, Rothrock N, Thornton C, Vickrey B, Victorson D, Moxley R 3rd. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). *Neurology*. 2012 Jul 24; 79(4):348-57.
6. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prevost C, Begin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology*. 1999 May 12; 52(8):1658-62.
7. Mladenovic J, Pekmezovic T, Todorovic S, Rakocevic-Stojanovic V, Savic D, Romac S, Apostolski S. Survival and mortality of myotonic dystrophy type (Steinert's disease) in the population of Belgrade. *Eur J Neurol*. 2006 May;13(5):451-4.
8. De Die-Smulders CE, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, Chandler KE, Geraedts JP. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain*. 1998 Aug;121 (Pt 8):1557-63.

9. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, Pourmand R, Otten RF, Bhakta D, Nair GV, Marashdeh MM, Zipes DP, Pascuzzi RM. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2688-97.
10. Nugent AM, Smith IE, Shneerson JM. Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy. *Chest*. 2002 Feb;121(2):459-64.
11. M.-A. Hamon, N. Meslier, F. Dubas, I. Péniisson-Besnier. Study of respiratory disorders in 64 patients with myotonic dystrophy type 1; neurological review, 2007 April, 163(4):7-273.
12. Gámez J, Calzada MD, Sampol G, Cervera C. [Non-compliance with home ventilation treatment in patients with Steinert's myotonic dystrophy (DM-1) who experience respiratory problems during sleep]. *Neurologia*. 2000 Oct;15(8):376-7.
13. Laffont I, Julia M, Tiffreau V, Yelnik A, Herisson C, Pelissier J. Aging and sequelae of poliomyelitis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2010 Feb;53(1):24-33.
14. 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 Aug;116(2):521-34.
15. American Thoracic Society/European Respiratory, S. (2002). "ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing." *Am J Respir Crit Care Med* 166(4): 518-624.
16. Weinberg, J., B. Klefbeck, J. Borg and E. Svanborg (2003). "Polysomnography in chronic neuromuscular disease." *Respiration* 70(4): 349-354.
17. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoret C, Nava S. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2000;28(6):1785-90.

18. Gonzalez J, Sharshar T, Hart N, Chadda K, Raphaël JC, Lofaso F. Air leaks during mechanical ventilation as a cause of persistent hypercapnia in neuromuscular disorders. *Intensive Care Med.* 2003 Apr;29(4):596-602.
19. Hess DR. Noninvasive ventilation in neuromuscular disease: equipment and application. *Respir Care* 2006;51(8):896-911; discussion 911-2.
20. Guilleminault C, Philip P, Robinson A. Sleep and neuromuscular disease: bilevel positive airway pressure by nasal mask as a treatment for sleep disordered breathing in patients with neuromuscular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(2):225-32.
21. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Symbols, abbreviations, and units. *Eur Respir J* 1993; 6: Suppl. 16,S85–S100.
22. Epstein SK, Singh N. Respiratory acidosis. *Respir Care.* 2001 Apr;46(4):366-83.
23. Benditt JO, Boitano LJ. Pulmonary issues in patients with chronic neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 May 15; 187(10):1046-55.
24. Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve.* 2007 Sep; 36(3):294-306.
25. Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, Brisson D, Gaudet D, Lavoie M, Leclerc N, Mathieu J. Prevalence of lifestyle risk factors in myotonic dystrophy type 1. *Can J Neurol Sci.* 2013 Jan;40(1):42-7.
26. Håkansson K, Kostic S, Lindberg C. Surgical treatment of obesity in DM1 a case report and a review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2015 May; 25(5):414-7.
27. Serra L, Silvestri G, Petrucci A, Basile B, Masciullo M, Makovac E, Torso M, Spanò B, Mastropasqua C, Harrison NA, Bianchi ML, Giacanelli M, Caltagirone C, Cercignani M, Bozzali M. Abnormal functional brain connectivity and personality traits in myotonic dystrophy type1. *JAMA Neurol.* 2014 May 1; 71(5):603-11.

28. Carrey Z, Gottfried SB, Levy RD. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest* 1990 ; 97 : 150-8.
29. Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med* 1994; 22 : 1253-61.
30. Calderini E, Confalonieri M, Puccio P, et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation: the role of expiratory trigger. *Intensive Care Med* 1999; 25: 662-7.
31. Gonzalez J, Sharshar T, Hart N, Chadda K, Raphael JC, Lofaso F. Air leaks during mechanical ventilation as a cause of persistent hypercapnia in neuromuscular disorders. *Intensive Care Med* 2003; 29:596–602.
32. Zandieh S, Katz ES. Retrograde lacrimal duct airflow during nasal positive pressure ventilation. *J Clin Sleep Med*. 2010 Dec 15;6(6):603-4.
33. Modoni A, Silvestri G, Vita MG, Quaranta D, Tonali PA, Marra C. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (DM1): a longitudinal follow-up study. *J Neurol*. 2008 Nov; 255(11):1737-42.
34. Dauvilliers YA, Laberge L. Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation. *Sleep Med Rev*. 2012 Dec;16(6):539-45.
35. Langmore SE, Terpenning MS, Schork A, Chen Y, Murray JT, Lopatin D, Loesche WJ. Predictors of aspiration pneumonia: how important is dysphagia? *Dysphagia*. 1998 Spring;13(2):69-81.
36. Masip J. Non-invasive ventilation. *Heart Fail Rev*. 2007 Jun;12(2):119-24.
37. Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med*. 1994 Aug;22(8):1253-61.

Figure Legends

Figure 1:

A) Relationship between first measurement of actual NIV time and initial prescribed NIV time ($R^2=0.57$, $p<0.0001$), expressed in hours per day ($n=128$).

B) Relationship between last measurement of actual NIV time and last prescribed NIV time ($R^2=0.66$, $p<0.0001$), expressed in hours per day ($n=91$).

Line of relative compliance at 100%

Line of relative compliance at 50% -----

Figure 2: Change in compliance with NIV over time in 91 patients with DM1, compliance is expressed as a percentage and time from NIV initiation is expressed in years.

Figure 3: Distribution of untoward events of NIV (%) during the five-year follow-up in 59 initially compliant patients. Physical untoward events of NIV (dryness of the mucosa, gastric dilatation, cutaneous or mucosa irritation) were measured during follow-up visits by doctors, and interface or ventilator untoward events (excessive leaks, ventilator failure, power outage, and dysfunctions requiring emergency technical intervention) were measured by machine's software.

1) Physical untoward events:

- Dryness of mucosa: congestion of the nose or irritation of the mouth associated with pain. Oral dryness may alter the oral flora, leading to an increased risk of aspiration pneumonia [35].
- Gastric dilatation: abdominal pain, bloating, and gas
- Cutaneous or mucosa irritation: irritations caused by rubbing of the interface.

2) Interface and ventilator untoward events:

- Cutaneous or mucosa irritation: irritations caused by rubbing of the interface.
- Excessive leaks: caused by a poor fit between the mask and the face or unexpected mouth opening. Excessive leaks may reduce alveolar ventilation and synchrony between the patient and the machine [36, 37].
- Ventilator failure: machine failures or software dysfunction.
- Power outage: failures of the electrical circuit or electrical power events.
- Technical intervention: emergency intervention by a technician from the healthcare company which provided the NIV equipment due to triggering of the ventilator alarm.

Figure 4: Kaplan Meier curve: risk of NIV cessation during the five-year follow-up in 59 initially compliant patients after NIV initiation, time is expressed in months.

Product-limit survival estimate with the number of subjects at risk is shown above the appropriate month labels on the axis.

TABLES

Table 1. Characteristics of patients with DM1 at initiation of non-invasive ventilation.

Characteristics	Patients (N=128)
Gender Male— no. (%)	78 (61)
Age at diagnosis — Years	
< 20	39 (30)
20 - 30	20 (16)
30 - 40	23 (18)
40 - 50	28 (22)
≥ 50	18 (14)
BMI— no. (%)	
< 18.5	8 (6)
18,5 – 24.9	41 (32)
25 – 29.9	42 (33)
≥ 30.0	37 (29)
Able to Walk— no. (%)	115 (90)
Initial respiratory status	
Blood gases*	
PaCO ₂ — mmHg	46.7 ± 6.6
PaO ₂ — mmHg	72.2 ± 16.2
pH	7.4 ± 0.0
CO ₂ total— mmol/l	28.7 ± 3.0
Bicarbonate— mmol/l	27.1 ± 2.6
Arterial oxygen saturation— no. (%)	92.9 ± 7.9
Vital capacity*	
Sitting VC	58.5 ± 17.7
Supine VC	50.5 ± 19.5
Symptoms of respiratory failure — no. (%)	
Dyspnea at rest	9 (7)
Exertional dyspnea	90 (66)
Morning headaches	39 (28)
Orthopnea	42 (31)
Sleep disturbances	76 (56)
Diurnal sleepiness	98 (72)

No. (%), Number and percentage; * The plus-minus value indicates mean ±SD; VC: vital capacity expressed in % of predicted value according to Quanjer et al. [21]; mmol/l, millimol per liter; mmHg millimeters of mercury; PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood; PaO₂: oxygen tension in arterial blood; CO₂: carbon dioxide in arterial blood, pH: potential of hydrogen; † BMI, Body Mass Index, < 18.5 = Underweight, 18.5 - 25 = Normal range, 25 - 30 = Overweight, ≥ 30 = Obese.

Table 2. Reasons for initiation of non-invasive ventilation in patients with DM1.

Variables	Patients (N=128)
Age at initiation of NIV — years	45.4 ± 11.0
Decision — no. (%)	
Elective	120 (94)
During an episode of decompensation	8 (6)
Indications— no. (%)	
Sitting vital capacity (VC)	
>50	80 (62)
30 - 50	42 (33)
≤ 30	6 (5)
PaCO ₂ ≥ 45 mmHg Spontaneous breathing, room air	79 (59)
Symptoms of respiratory failure	111 (87)
Nocturnal arterial oxygen desaturation	82 (64)
Mode — no. (%)	
Volume targeted	29 (23)
Pressure targeted	99 (77)

No. (%), Number and percentage; * the plus-minus value indicates mean ±SD; VC: vital capacity expressed in % of predicted value according to Quanjer et al. [21], > 50=normal, 30 – 50=restrictive syndrome ≤ 30 =severe restrictive syndrome; PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood.

Table 3. Linear regression: predictive factors for compliance with non-invasive ventilation in patients with DM1 after one year of treatment (n=128).

Variables		Univariate model		Multivariate model	
		β (SD)	P value	β (SD)	P value
Male gender		0.01 (0.07)	NS	-	NS
Age at initiation of NIV					
	< 35	1*		1*	
	35 – 45	0.08 (0.11)	NS	-	NS
	45 – 55	0.08 (0.10)		-	
	> 55	-0.12 (0.12)		-	
BMI					
	< 18.5	1*		-	
	18,5 – 24.9	0.15 (0.15)	NS	-	-
	25 – 29.9	0.25 (0.16)		-	
	≥ 30.0	0.24 (0.17)		-	
Able to Walk		0.10 (0.11)	NS	-	-
Respiratory state					
Clinical signs					
	Dyspnea at rest	0.02 (0.13)	NS	-	-
	Exertional dyspnea	0.01 (0.07)	NS	-	-
	Morning headaches	-0.14 (0.07)	NS	-	-
	Orthopnea	-0.11 (0.07)	NS	-	-
	Sleep disturbances	-0.05 (0.07)	NS	-	-
	Diurnal sleepiness	0.03 (0.08)	NS	-	-
Indications					
- Vital capacity (VC)					
	> 50	1*		-	
	30 – 50	-0.07 (0.07)	NS	-	-
	≤ 30	-0.09 (0.18)		-	
- Blood gases					
	<i>Normal</i>	1*	-	-	-
	<i>Acute respiratory failure</i>	-0.29 (0.09)	0.005	-0.29 (0.08)	0.003
	<i>Chronic respiratory failure</i>	-0.04 (0.05)	0.09	-	NS
- Clinical signs of respiratory failure		0.29 (0.07)	< 0.0001	0.25 (0.08)	0.003
- Nocturnal arterial oxygen desaturation		0.21 (0.07)	0.003	-	NS
Mode of ventilation					
	<i>Pressure targeted</i>	1*	-	-	-
	<i>Volume targeted</i>	-0.10 (0.08)	NS	-	-

NIV, non-invasive ventilation; β , coefficient of significance; SD, standard deviation. 1*, corresponds to the reference category; VC: vital capacity expressed in % of predicted value according to Quanjer et al. [21], > 50=normal, 30 – 50=restrictive syndrome ≤ 30 =severe restrictive syndrome; PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood. HMV, Home mechanical ventilation; BMI, Body Mass Index, < 18.5 = Underweight, 18.5 - 25 = Normal range, 25 - 30 = Overweight, ≥ 30 =Obese. Acute respiratory failure (PaCO₂ ≥ 45 mmHg and pH<7.38). Chronic respiratory failure (PaCO₂ ≥ 45 mmHg and bicarbonate>28 mmHg).

Table 4. Linear regression: predictive factors for compliance of the non-invasive ventilation in patients with DM1 at the end of follow-up (n=91).

Variables		Univariate model		Multivariate model	
		β (SD)	P value	β (SD)	P value
Follow-up		0.01 (0.01)	NS	-	NS
Male sex		-0.04 (0.09)	NS	-	NS
Age					
	35 – 45	1*	NS	1*	NS
	45 – 55	-0.12 (0.44)		-	
	> 55	0.02 (0.32)		-	
BMI					
	< 18.5	1*	NS	-	-
	18,5 – 24.9	0.21 (0.18)		-	
	25 – 29.9	-0.12 (0.18)		-	
	≥ 30.0	0.21 (0.18)		-	
Can Walk		0.04 (0.11)	NS	-	-
Respiratory state					
- Vital capacity (VC)					
	> 50	1*	NS	-	-
	30 – 50	0.05 (0.10)		-	
	≤ 30	0.01 (0.14)		-	
- Blood gases					
	<i>Normal</i>	1*	-	-	-
	<i>Acute respiratory failure</i>	0.01 (0.14)	NS	-	-
	<i>Chronic respiratory failure</i>	-0.12 (0.11)	NS	-	-
- Symptoms of respiratory failure		0.55 (0.09)	< 0.0001	0.52 (0.10)	< 0.0001
- Nocturnal arterial oxygen desaturation		0.27 (0.09)	0.003	0.23 (0.08)	0.007

NIV, non-invasive ventilation; β , coefficient of significance; SD, standard deviation. 1*, corresponds to the reference category; VC: vital capacity expressed in % of predicted value according to Quanjer et al. [21], > 50=normal, 30 – 50=restrictive syndrome ≤ 30 =severe restrictive syndrome; PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood. HMV, Home mechanical ventilation; BMI, Body Mass Index, < 18.5 = Underweight, 18.5 - 25 = Normal range, 25 - 30 = Overweight, ≥ 30 =Obese. Acute respiratory failure (PaCO₂ ≥ 45 mmHg and pH<7.38). Chronic respiratory failure (PaCO₂ ≥ 45 mmHg and bicarbonate>28 mmHg).

Table 5. Cox model: predictive factors of NIV cessation at 5 years in initially compliant patients (n=59).

Variables	Univariate model		Multivariate model	
	HR [IC]	P value	HR [IC]	P value
Male gender	0.66 [0.24 - 1.85]	NS	-	NS
Age at initiation of NIV				
< 35	1*		1*	
35 - 45	1.40 [0.32 - 6.01]	NS	-	NS
45 - 55	0.70 [0.17 - 2.81]		-	
> 55	1.52 [0.14 - 16.3]		-	
BMI				
18,5 - 24,9	1*		1*	
25 - 29,9	1.42 [0.45 - 4.74]	0.001	4.23 [0.79 - 22.7]	0.02
≥ 30,0	15.7 [3.49 - 70.3]		33.8 [2.63 - 433.7]	
Able to Walk	3.19 [0.68 - 15.0]	0.14	-	NS
Symptoms of respiratory failure	2.03 [0.21 - 4.23]	NS		
Vital capacity				
> 50	1*	NS		
30 - 50	0.53 [0.05 - 4.24]	NS	-	-
≤ 30	0.20 [0.02 - 2.01]		-	
Blood gases				
Normal	1*	-	-	-
Acute respiratory failure	2.11 [0.36 - 4.45]	NS	-	-
Chronic respiratory failure	1.27 [0.11 - 3.17]	NS	-	-
Other disorders				
Cardiac	1.11 [0.37 - 3.25]	NS	-	-
Swallowing	0.57 [0.07 - 4.52]	NS	-	-
Life perception — dissatisfied	1.01 [0.23 - 4.46]	NS	-	-
One or more leisure activities	1.68 [0.38 - 7.49]	NS	-	-
Working or professional training	0.79 [0.28 - 1.24]	0.13	0.11 [0.02 - 0.77]	0.02
Untoward events:				
incident with non-invasive ventilation	2.06 [0.70 - 6.10]	NS	-	-
Excessive leaks	3.01 [1.08 - 8.29]	0.03	7.81 [1.47 - 41.9]	0.01
cutaneous or mucosa irritation	1.25 [0.39 - 3.95]	NS	-	-
gastric dilatation	1.17 [0.15 - 9.04]	NS	-	-
dryness of the mucosa	0.34 [0.04 - 2.31]	NS	-	-
ventilator failure	2.61 [0.83 - 8.25]	NS	-	-
power outage	1.16 [0.15 - 9.93]	NS	-	-
Technical intervention	2.16 [0.60 - 7.81]	0.10	12.6 [1.22 - 129.7]	0.03

NIV, non-invasive ventilation; HR, hazard ratios; CI, confidence interval; 1*, corresponds to the reference category; NS, non-significant (p>0.25); VC: vital capacity expressed in % of predicted value according to Quanjer et al. [21], > 50=normal, 30 - 50=restrictive syndrome ≤ 30 =severe restrictive syndrome; PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood. HMV, Home mechanical ventilation; BMI, Body Mass Index, < 18.5 = Underweight, 18.5 - 25 = Normal range, 25 - 30 = Overweight, ≥ 30 =Obese. Acute respiratory failure (PaCO₂≥45 mmHg and pH<7.38). Chronic respiratory failure (PaCO₂≥45mmHg and bicarbonate>28mmHg).

Figure 1 A

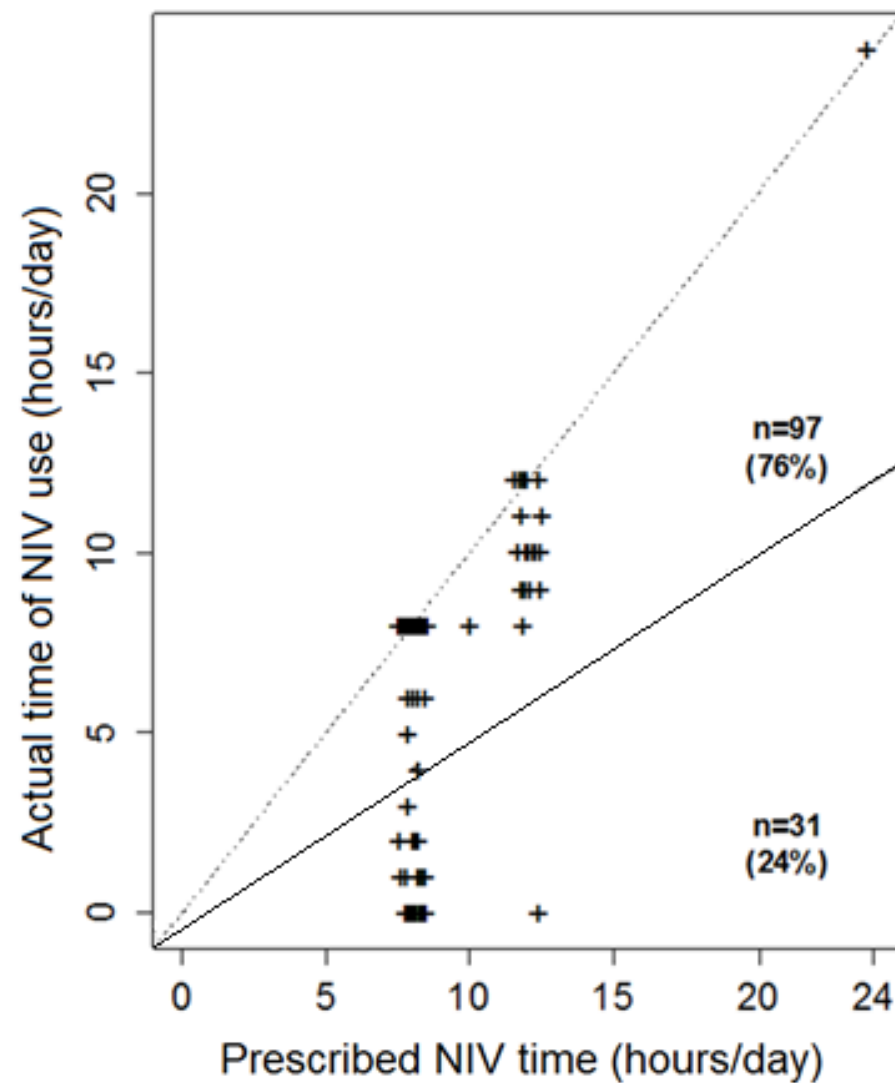


Figure 1 B

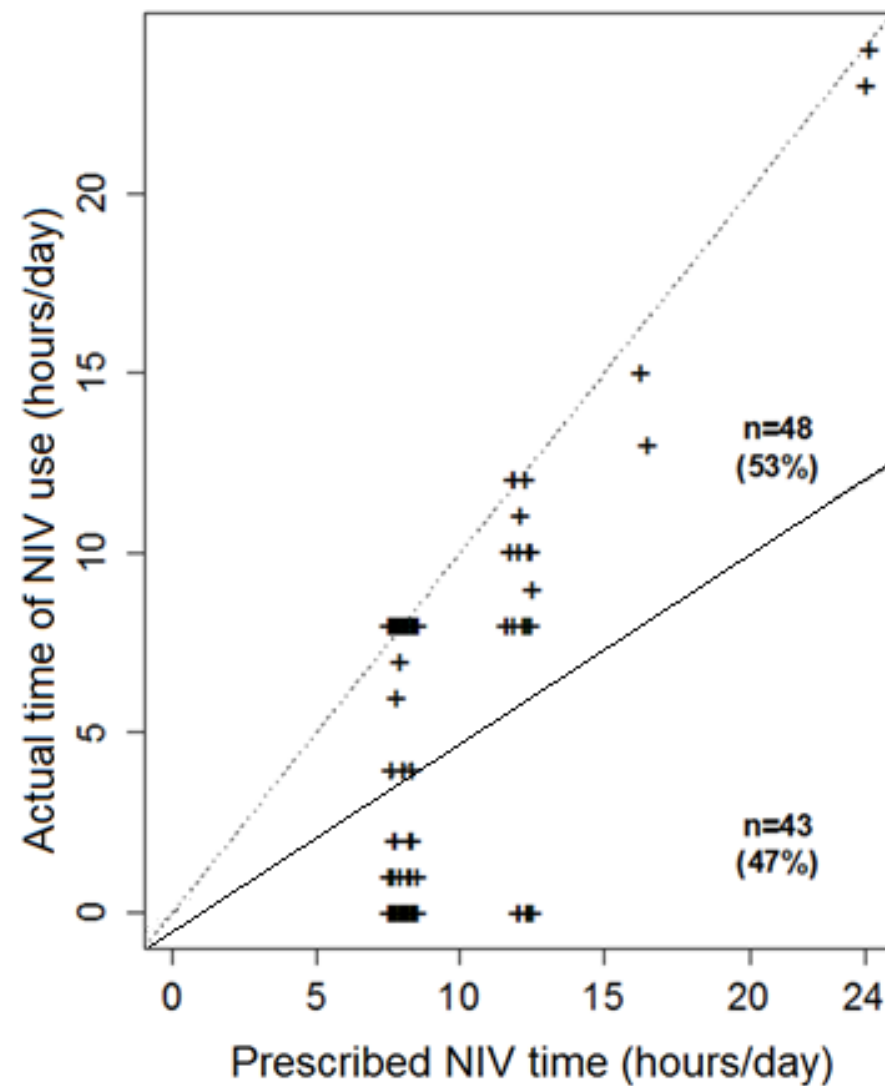


Figure 2

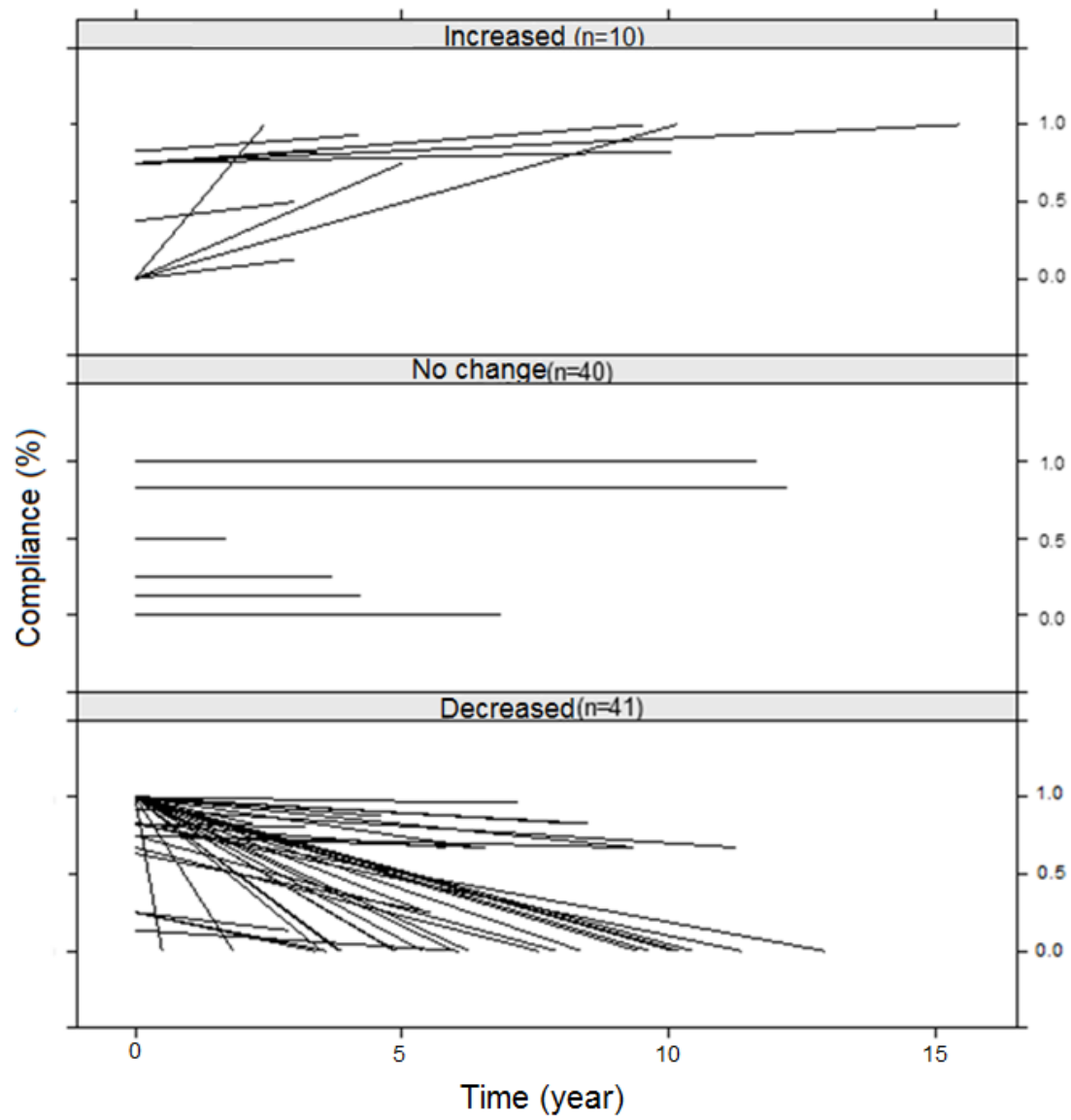


Figure 3

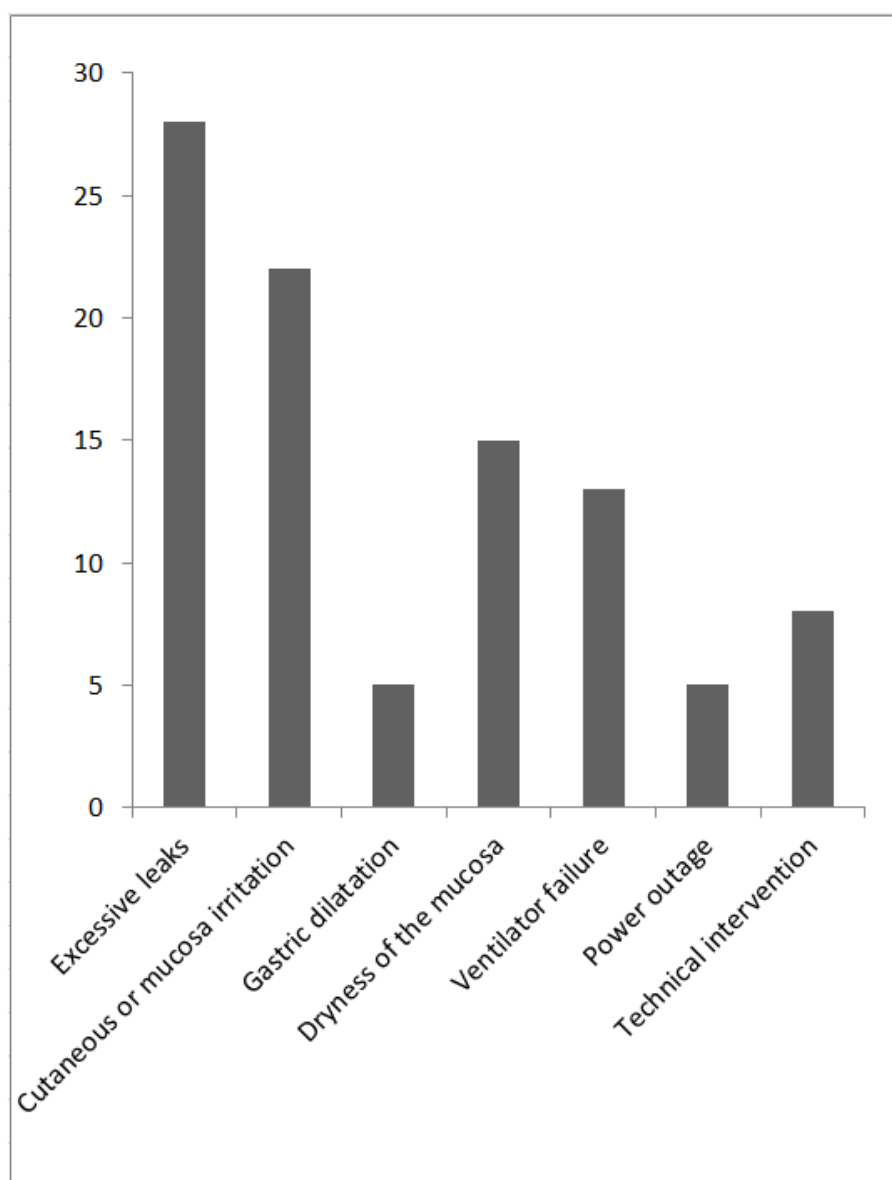
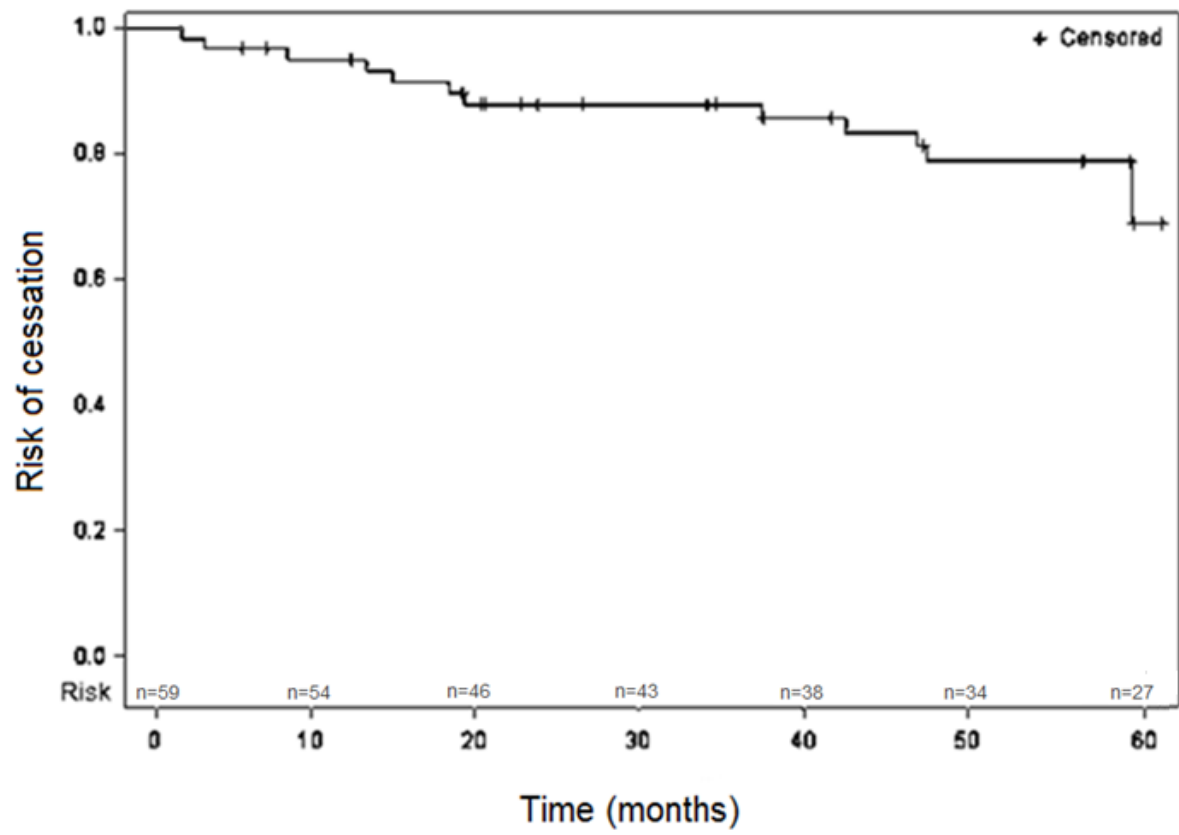


Figure 4



Online supplement

Supplementary figure 3: Comparison between patients who ceased NIV and patients with satisfactory compliance 5 years after initiation.

		Patients with satisfactory compliance 5 year after NIV initiation	Patients who ceased NIV at 5 years	
Untoward events	Total	n=45	n=14	P value ††
excessive leaks	17 (28)	9 (20)	8 (57)	0.007
cutaneous or mucosa irritation	13 (22)	9 (20)	4 (29)	NS
gastric dilatation	3 (5)	2 (4)	1 (7)	NS
dryness of the mucosa	9 (15)	8 (18)	1 (7)	NS
ventilator failure	8 (13)	4 (9)	4 (28)	0.15
power outage	3 (5)	2 (4)	1 (7)	NS
technical intervention	5 (8)	2 (4)	3 (21)	0.15

No. (%), Number and percentage; NIV, non-invasive ventilation; NS, non-significant ($p>0.25$); †† Mantel-Haenszel Chi-Square test or Fisher's exact test; Excessive leaks: leaks that render ventilation ineffective; Cutaneous or mucosa irritation: irritations due to rubbing of interface; Gastric dilatation: abnormal distention of the stomach due to accumulation of air in the gastric contents; Dryness of mucosa: congestion of the nose or irritation of the mouth and pain; Ventilator failure: machine failure or software dysfunction; Power outage: failure of the electrical circuit or electrical power events; Technical intervention: emergency intervention by a technician from the healthcare company which provided the NIV equipment due to triggering of ventilator alarm.

3) L'impact de l'observance de la ventilation non invasive sur la survie des patients atteints de dystrophie myotonique de type 1.

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est la plus fréquente des dystrophies musculaires chez l'adulte (Harley, Walsh et al. 1991). Cette myopathie héréditaire complexe provoque une morbi-mortalité considérable liée principalement à des complications cardio-vasculaires et respiratoires (de Die-Smulders, Howeler et al. 1998). L'insuffisance respiratoire est associée à l'aggravation de la faiblesse musculaire et s'accroît avec le temps (Begin, Mathieu et al. 1997). Elle est la principale cause de décès dans cette population (Mathieu, Allard et al. 1999). L'insuffisance respiratoire dans la DM1 est un processus complexe impliquant une faiblesse musculaire, la myotonie, et des troubles du contrôle respiratoire et des troubles du sommeil (Begin, Bureau et al. 1982, Jammes, Pouget et al. 1985, Gilmartin, Cooper et al. 1991, Guilleminault, Stoohs et al. 1992, Rimmer, Golar et al. 1993). Bien que de nombreux patients DM1 exigent une ventilation non invasive au long cours (Laub, Berg et al. 2006), peu d'études ont évalué l'impact de la ventilation à domicile dans cette population et aucune recommandation spécifique n'est disponible, contrairement à d'autres maladies neuromusculaires comme la dystrophie musculaire de Duchenne (Eagle, Baudouin et al. 2002, Finder, Birnkrant et al. 2004) ou la sclérose latérale amyotrophique (Bradley, Anderson et al. 2001). Une revue Cochrane suggère que des essais randomisés sont nécessaires chez les patients atteints de DM1 pour évaluer les effets bénéfiques à long terme de la ventilation mécanique nocturne sur la qualité de vie, la morbidité et la mortalité, ainsi que pour évaluer le rapport coût-bénéfice (Annane, Orlikowski et al. 2014). Cependant, les patients DM1 montrent une mauvaise observance du traitement (Gamez, Calzada et al. 2000, Nugent, Smith et al. 2002), ce qui peut constituer un obstacle majeur à la réalisation de ces études.

L'objectif de cet article était d'évaluer l'impact de la ventilation non invasive sur la survie à 10 ans. Nous avons répertorié 128 patients souffrant de DM1 chez qui une ventilation non invasive a été fournie à son domicile. Le risque global de décès a été associé à la présence d'une orthopnée marqueur de difficultés respiratoires graves et a une propension à une mauvaise observance plus élevée.

Notre étude suggère qu'une mauvaise observance de la ventilation non invasive chez les patients DM1 peut être associée à une vitesse de décès plus rapide. Nous confirmons la pertinence de la mise en place de la VNI chez ces patients et soulignons l'importance d'un suivi régulier, notamment chez les patients ayant une mauvaise observance. D'autres études sont nécessaires pour déterminer les indications et la tolérance de la ventilation à domicile dans le but d'améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients.

Impact of compliance with non-invasive ventilation on survival in patients with myotonic dystrophy type 1: adjusted propensity score.

Running title: Impact of NIV compliance on survival of DM1 patients

Ghilas Boussaïd, PT, MSc;^{1, 2} Stéphane Bahrami, MD, PhD;^{1, 3, 5} Dante Brasil Santos, PT, MSc;^{2, 6} Isabelle Vaugier, MSc;¹ Sandra Pottier, MSc;¹ Hélène Prigent, MD, PhD;^{2, 6} Frédéric Lofaso, MD, PhD;^{2, 6} David Orlikowski, MD, PhD^{1, 2, 5}.

¹ CIC 1429, INSERM, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches, France.

² Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, INSERM U1179, France

³ Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, EA 4047, France

⁴ Pôle de ventilation à domicile, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches, France.

⁵ Service de Santé Publique, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches, France.

⁶ Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches, France.

Corresponding Author:

Pr. David Orlikowski

Address: Centre investigation Clinique 1429, CHU - Hôpital Raymond Poincaré - 104, Boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, France.

Phone: +33 147 107 777

Faxe : +33 147 104 633

E-mail: david.orlikowski@rpc.aphp.fr

None of the authors have any conflicts of interest regarding this article.

Abbreviation List

BMI, body mass index

CO₂, carbon dioxide in arterial blood

CTG, cytosine-thymine-guanine

DM1, Dystrophia myotonica type 1

HMV, Home mechanical ventilation

HR, Hazard ratios

MmHg, millimeters of mercury

Mmol/l, millimol per liter

NIV, non-invasive ventilation

OR, odds ratio

PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide

pH, potential of hydrogen

PaO₂, partial pressure of arterial oxygen

VC, vital capacity

5. Introduction

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is the leading cause of muscular dystrophy in adults [1]. This complex inherited myopathy is a multisystem disease that causes considerable morbidity and mortality related chiefly to cardiovascular and respiratory complications [2]. Respiratory failure has been reported as the leading cause of death in this population [3] and the risk of respiratory impairment increases with muscle weakness severity and disease duration [4].

Respiratory failure in DM1 is a complex process involving muscle weakness, myotonia, and disorders in respiratory control and sleep [5-10]. Although many DM1 patients require home ventilation [11], few studies have assessed the impact of home ventilation in this population and no specific recommendations are available, in contrast to other neuromuscular diseases such as Duchenne muscular dystrophy [12, 13] or amyotrophic lateral sclerosis [14]. As suggested in a recent Cochrane review, large randomised trials are needed in patients with neuromuscular disease such as DM1 to assess the long-term beneficial effects of nocturnal mechanical ventilation on quality of life, morbidity, and mortality, as well as to assess the cost-benefit ratio [15]. However, DM1 patients show compliance poor with treatment [16, 17], which may constitute a major obstacle to the conduct of such studies.

In this study, we determined factors influencing the compliance with NIV in patients suffering from DM1, in order to assess his impact on 10-year survival.

6. Population and Methods

2.1 Study design and setting

We conducted an observational cohort study of patients with DM1 followed in the Home Ventilation department of Raymond Poincare Hospital, a specialist center for neuromuscular diseases in France.

2.2 Population

Patients with DM1 for whom NIV was initiated between 1997 and 2010 were eligible for this study. They were followed for up to ten years and the study ended in January 2015.

2.3 Data collection

Data were collected at initiation of NIV and during annual follow-up visits, until the tenth year after initiation of NIV or death, or loss to follow-up.

We recorded baseline characteristics, including gender, age at diagnosis, height, weight, age at initiation of ventilation, and the following symptomatic and physiological indications for NIV: symptoms suggestive of respiratory failure (dyspnea at rest and on effort, morning headaches, orthopnea, sleep disturbances, diurnal sleepiness), alveolar hypoventilation ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg), nocturnal arterial oxygen desaturation ($\text{SaO}_2 \leq 88\%$ for five consecutive minutes) and restrictive lung disease (vital capacity below 50% of predicted capacity) [18]. Respiratory failure characterized by alveolar

hypoventilation was separated into acute and chronic respiratory failure depending on pH level (<7.38 or $7.38 - 7.42$ respectively) and bicarbonate level (>28 mmHg or $28 - 24$ respectively). In addition, the following variables were recorded: functional autonomy (ability to walk), mode of NIV and prescribed ventilation time.

During each follow-up visit, the following data were recorded: capacity to walk (yes/no), symptoms of respiratory failure, blood gases (during free breathing at least 2 hours after disconnection as well as during NIV), vital capacity (VC) and compliance with prescribed NIV time. Patients were evaluated during a stable period (i.e. not during an episode of acute respiratory failure). Mean time of ventilation per day was collected from the machine's software by a technician from the healthcare company which provided the NIV equipment, at the patient's home before each visit.

2.4 Statistical Analysis

Descriptive statistics are presented as counts and percentages, or means and standard deviations.

2.4.1 Relative Compliance

Relative compliance was defined as the ratio of actual NIV time on prescribed NIV time, expressed as a percentage. Based on this definition, we identify two groups: patients with relative compliance above than 50% (good compliant) and those with relative compliance lower to 50% (poor compliant).

2.4.2 Propensity score at compliance poor

The propensity score is the probability of receiving treatment for a patient with specific prognostic factors [19 - 21]. It is a scalar summary of all observed confounders. Within propensity score strata, covariates in treated and control groups are similarly distributed, so that stratifying on propensity score strata removes more than 90% of the overt bias due to the covariates used to estimate the score [22].

We computed the propensity score at compliance poor by using logistic regression with the dependent variable being relative compliance with NIV lower to 50%, and the independent variables (covariates) being gender, age at initiation of NIV and a selection of other factors which had a p-value <0.25 in the univariate analysis identified by stepwise forward selection. Hosmer and Lemeshow adequacy test was used and area under the curve was plotted for test the fit of the model. Propensity score at compliance poor were categorized into three proportionally distributed ranks.

2.4.2 Survival outcome

Survival was calculated from the date of initial non-invasive ventilation to the date of death from any cause. Cox proportional-hazards regression was used to estimate hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals. Covariates included were diagnosis age, ranks of propensity at compliance poor and the variables which had a p-value <0.25 in the univariate analysis identified by stepwise forward selection.

Statistical significance was set at 0.05 (two-tailed test). Analyses were carried out with SAS software version 9.3 for Windows and R software version 2.2.0.

Patients were informed about the study and they could oppose the use of their data. The study was performed in accordance with ethical and regulatory standards for clinical research.

1. Results

3.1 Population Characteristics (table 1)

From 1997 to 2010, 128 patients (50 women, 39%), were included in the cohort. Mean age at the time of diagnosis was 31 (± 16.2) years. Fifty percent of the patients were overweight (BMI >25). Ninety percent were able to walk at the time of NIV initiation. During the initial clinical examination, 90 (66%) patients had exertional dyspnea. Seventy-five percent had diurnal sleepiness and 76 (56%) had sleep disturbances.

3.2 Initiation of non-invasive ventilation (table 2)

The most frequent criterion for the initiation of mechanical ventilation at home was nocturnal arterial oxygen desaturation (<88% during five minutes). The decision to initiate NIV was programmed in 94% of cases. Six percent of patients started NIV during an episode of acute respiratory failure. Ninety-nine patients (77%) used the barometric mode. The initial prescription of NIV was ≤ 10 hour/day for 106 (83%)

patients and ≥ 12 hour/day for 22 (17%) patients, including one patient who was permanently ventilated with NIV.

3.3 Relative compliance (table 3, figure 1, figure 2)

Thirty-one (21%) patients had compliance poor after one year of treatment, i.e. a relative compliance of less than 50%.

Compliance poor was associated with acute respiratory failure (OR = 5.81, IC[1.43 – 23.60], $p < 0.008$), whereas patients with symptoms of respiratory failure before NIV initiation, had 5 times less likely to have a compliance poor ($p < 0.007$). There was no correlation between the stages of respiratory failure and the symptoms of respiratory failure ($p=0.32$).

Propensity score at compliance poor was calculated with sex, age at initiation of NIV, Body mass index, blood gases, symptoms of respiratory failure, nocturnal arterial oxygen desaturation, and initial prescription. Results of adequacy test, indicate a good quality of the proposed model (Hosmer and Lemeshow adequacy test ($p=0.52$) and area under the curve =0.79).

3.4 Survival adjusted on propensity score at compliance poor (table 4, figure 3)

We observed at 5 years 20/75 (27%) of deaths in the population DM1 monitored and 35/54 (65%) of deaths at 10 years follow-up. Average age of deaths was equal to 56.7 (± 7.3) years for this series of patients.

Overall risk of death was associated with Orthopnea (2.37, IC [1.17 – 4.80], $p < 0.02$) and ranks of propensity at compliance poor higher ($p < 0.03$).

Discussion

We found a significantly higher rate of death in DM1 patients with a propensity score at compliance poor to the non-invasive ventilation higher. Also, a risk of death was associated with orthopnea marker of severe breathing difficulty.

DM1 is the most common muscular dystrophy in adults. The clinical presentation ranges from severe congenital forms to mild adult-onset forms depending on the number of trinucleotide repeats, whether transmission is from the mother or father, and age at symptom onset [23]. DM1 is a multisystem disease that may affect cardiac, respiratory, endocrine gland, and central nervous system functions. Involvement of these organs may contribute to excessive sleepiness, cognitive impairments and probably respiratory control abnormalities [24].

Respiratory failure is a multifactorial manifestation related to respiratory muscle weakness, myotonia, breathing dysregulation, and sleep-related breathing disorders. Alveolar hypoventilation is common and may require ventilatory assistance.

Furthermore, the presence of cognitive impairments may limit the ability of DM1 patients to understand, accept, and comply with ventilation or other treatments [25, 26]. Potential reasons for poor compliance with NIV in patients with DM1 can be relating to the patient or to his/her environment, and relating to the ventilator or interface. Our results showed that, acute respiratory failure significantly was associated with compliance poor at NIV. Acute respiratory failure is generally reversible, particularly when the main cause is respiratory infection due to an accumulation of sputum with an ineffective cough. Improving clearance of secretions by increasing the effectiveness of the cough [32] may improve hypercapnia. It is thus likely that once the acute infection has subsided, patients no longer feel the need to use the NIV. It may be more appropriate not to initiate NIV during the acute episode but to continue the respiratory monitoring. In contrast, the presence of symptoms of respiratory failure before NIV initiation was associated with a decrease of risk a compliance poor at NIV.

Compliance cannot be summarized in a simple variable but shall include a set of covariates to determine the ranks of patients potentially at risk of death. In this study, risk of death was associated with a propensity score at compliance poor to the non-invasive ventilation higher. This score was calculated with sex, age at initiation of NIV, Body mass index, blood gases, symptoms of respiratory failure, nocturnal arterial oxygen desaturation, and initial prescription.

The exact prevalence of respiratory function impairment in DM1 is poorly known but seems to increase with increasing muscle weakness and advancing age [4]. Respiratory complications (respiratory distress syndrome and pneumonia) are the

main postsurgical complications in DM1 patients, even those with normal respiratory function before surgery [27]. Mortality seems related to the severity of respiratory function impairment. In a study of 180 patients with adult-onset myotonic dystrophy and symptom onset before 50 years of age, life expectancy was only 60 years in men and 59 years in women [2]. Only 18% of patients survived to 65 years, compared to 78% of individuals in the general population. The leading cause of death was pneumonia, followed by cardiac arrhythmia [2]. A 10-year follow-up study of 367 DM1 patients showed that the relative risk of death was 7.3 compared to an age-matched control population [3]. The risk of death was influenced by age at disease onset and muscle weakness severity. The ratio of observed to expected deaths was increased to 56.6 for death from respiratory diseases, 4.9 for cardiovascular death, and 2.5 for death from malignancies [3].

Also, cardiac rhythm and conduction disturbances constitute a source of morbidity and mortality in DM1 patients [33]. Our results are consistent with these earlier data; we found that the risk of death was associated with orthopnea. It is often a late finding in patients with a usually severe functional impairment due to peripheral muscle weakness [29]. Its occurrence in decubitus is very specific with severe diaphragmatic failure [30] and is often considered suggestive of left heart failure [31]. Monitoring is key during the first year of ventilation, and cardiac function evaluations systematic are to be proposed especially for patients present a orthopnea.

Conclusion

In conclusion, despite several limitations (uncontrolled and observational) this study suggests that failure to comply with home ventilation in DM1 patients who meet international criteria for this treatment modality may be associated with accelerating the velocity of death. Compliance is multifactorial and varied unpredictably over time, indicating a need for regular follow-up and repeated information about the benefits of home ventilation. Studies are needed to determine the indications and tolerance of home ventilation, as well as compliance with this treatment modality, with the goal of improving survival and quality of life in patients with DM1.

Author contributions

Gh. Boussaïd, S. Bahrami, and D. Orlikowski designed the study.

D. Orlikowski, F. Lofaso and H. Prigent are investigators of non-invasive ventilation

Gh. Boussaïd, DB. Santos, I. Vaugier, S. Pottier collected the data.

Gh. Boussaïd, S. Bahrami, and D. Orlikowski analyzed the data, wrote the manuscript, and are the guarantors of the paper.

All authors critically revised the manuscript

Acknowledgments

The authors thank Dr. A. Ognà, and Dr. M-A. Quera Salva for their help collecting sleep data.

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.

Reference

- 1 Harley HG, Walsh KV, Rundle S, et al., Localisation of the myotonic dystrophy locus to 19q13.2-19q13.3 and its relationship to twelve polymorphic loci on 19q. *Hum Genet* 1991;87:73-80.
- 2 de Die-Smulders CE, Howeler CJ, Thijs C, et al., Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain* 1998;121 (Pt 8):1557-63.
- 3 Mathieu J, Allard P, Potvin L, et al., A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999;52:1658-62.
- 4 Begin P, Mathieu J, Almirall J, et al., Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:133-9.
- 5 Begin R, Bureau MA, Lupien L, et al., Pathogenesis of respiratory insufficiency in myotonic dystrophy: the mechanical factors. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:312-8.
- 6 Begin R, Bureau MA, Lupien L, et al., Control and modulation of respiration in Steinert's myotonic dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:281-9.
- 7 Gilmartin JJ, Cooper BG, Griffiths CJ, et al., Breathing during sleep in patients with myotonic dystrophy and non-myotonic respiratory muscle weakness. *Q J Med* 1991;78:21-31.
- 8 Guilleminault C, Stoohs R and Quera-Salva MA, Sleep-related obstructive and non-obstructive apneas and neurologic disorders. *Neurology* 1992;42:53-60.
- 9 Jammes Y, Pouget J, Grimaud C, et al., Pulmonary function and electromyographic study of respiratory muscles in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 1985;8:586-94.
- 10 Rimmer KP, Golar SD, Lee MA, et al., Myotonia of the respiratory muscles in myotonic dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1018-22.
- 11 Laub M, Berg S and Midgren B, Symptoms, clinical and physiological findings motivating home mechanical ventilation in patients with neuromuscular diseases. *J Rehabil Med* 2006;38:250-4.
- 12 Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, et al., Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord* 2002;12:926-9.
- 13 Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al., Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:456-65.
- 14 Bradley WG, Anderson F, Bromberg M, et al., Current management of ALS: comparison of the ALS CARE Database and the AAN Practice Parameter. The American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;57:500-4.
- 15 Annane D, Orlikowski D, Chevret S, et al., Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001941.
- 16 Gamez J, Calzada MD, Sampol G, et al., [Non-compliance with home ventilation treatment in patients with Steinert's myotonic dystrophy (DM-1) who experience respiratory problems during sleep]. *Neurologia* 2000;15:376-7.
- 17 Nugent AM, Smith IE and Shneerson JM, Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy. *Chest* 2002;121:459-64.

- 18 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.
- 19 D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med*. 1998;17:2265-2281
- 20 Rosenbaum PR. Discussing hidden bias in observational studies. *Ann Intern Med*. 1991;115:901-905
- 21 Braitman LE, Rosenbaum PR. Rare outcomes, common treatments: analytic strategies using propensity scores. *Ann Intern Med*. 2002;137:693-695
- 22 Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc*. 1984;79:516-524
- 23 Harley HG, Rundle SA, MacMillan JC, et al., Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* 1993;52:1164-74.
- 24 Ono S, Kurisaki H, Sakuma A, et al., Myotonic dystrophy with alveolar hypoventilation and hypersomnia: a clinicopathological study. *J Neurol Sci* 1995;128:225-31.
- 25 Gagnon C, Mathieu J and Noreau L, Measurement of participation in myotonic dystrophy: reliability of the LIFE-H. *Neuromuscul Disord* 2006;16:262-8.
- 26 Laberge L, Veillette S, Mathieu J, et al., The correlation of CTG repeat length with material and social deprivation in myotonic dystrophy. *Clin Genet* 2007;71:59-66.
- 27 Mathieu J, Allard P, Gobeil G, et al., Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology* 1997;49:1646-50.
- 28 Pepin JL, Krieger J, Rodenstein D, et al., Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1124-9.
- 29 Wilcox PG, Pardy RL. Diaphragmatic weakness and paralysis. *Lung*. 1989;167(6):323-41.
- 30 Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Moxham J, Green M. Assessment of diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Apr;137(4):877-83.
- 31 Maitre B, Similowski T, Derenne JP. Physical examination of the adult patient with respiratory diseases: inspection and palpation. *Eur Respir J*. 1995 Sep;8(9):1584-93.
32. Benditt JO, Boitano LJ. Pulmonary issues in patients with chronic neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 May 15; 187(10):1046-55.
33. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, Pourmand R, Otten RF, Bhakta D, Nair GV, Marashdeh MM, Zipes DP, Pascuzzi RM. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2688-97.

TABLES

Table 1. Characteristics of patients with DM1 at initiation of non-invasive ventilation.

Characteristics	Patients (N=128)
Gender Male— no. (%)	78 (61)
Age at diagnosis — Years	
< 20	39 (30)
20 - 30	20 (16)
30 - 40	23 (18)
40 - 50	28 (22)
≥ 50	18 (14)
BMI— no. (%)	
< 18.5	8 (6)
18,5 – 24.9	41 (32)
25 – 29.9	42 (33)
≥ 30.0	37 (29)
Able to Walk— no. (%)	115 (90)
Initial respiratory status	
Blood gases*	
PaCO ₂ — mmHgH	46.7 ± 6.6
PaO ₂ — mmHgH	72.2 ± 16.2
pH	7.4 ± 0.0
CO ₂ total— mmol/l	28.7 ± 3.0
Bicarbonate— mmol/l	27.1 ± 2.6
Arterial oxygen saturation— no. (%)	92.9 ± 7.9
Vital capacity*	
Seated VC	58.5 ± 17.7
Supine VC	50.5 ± 19.5
Symptoms of respiratory failure — no. (%)	
Dyspnea at rest	9 (7)
Exertional dyspnea	90 (66)
Morning headaches	39 (28)
Orthopnea	42 (31)
Sleep disturbances	76 (56)
Diurnal sleepiness	98 (72)

No. (%), Number and percentage; * The plus-minus value indicates mean ±SD; VC, vital capacity was calculated as a percentage of the theoretical norm; mmol/l, millimol per liter; mmHg millimeters of mercury; PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood; PaO₂: oxygen tension in arterial blood; CO₂: carbon dioxide in arterial blood, pH: potential of hydrogen; † BMI, Body Mass Index, < 18.5 = Underweight, 18.5 - 25 = Normal range, 25 - 30 = Overweight, ≥ 30 = Obese.

Table 2. Reasons for initiation of non-invasive ventilation in patients with DM1.

Variables	Patients (N=128)
Age at initiation of NIV — years	45.4 ± 11.0
Decision — no. (%)	
Programmed	120 (94)
During an episode of decompensation	8 (6)
Indications— no. (%)	
Vital capacity (VC)	
≥ 50	43 (34)
30 - 50	79 (62)
≤ 30	6 (5)
PaCO ₂ ≥ 45 mmHg free breathing	79 (59)
Symptoms of respiratory failure	93 (72)
Nocturnal arterial oxygen desaturation	82 (64)
Mode — no. (%)	
Volumetric	29 (23)
Barometric	99 (77)
Initial prescription (hour/day) — no. (%)	
≤ 10	106 (83)
≥ 12	22 (17)

No. (%), Number and percentage; * the plus-minus value indicates mean ±SD; VC, vital capacity was calculated as a percentage of the theoretical norm, ≥ 50=normal, 30 – 50=restrictive syndrome ≤ 30 =severe restrictive syndrome; PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood.

Table 3. Logistic regression: predictive factors for poor compliance with non-invasive ventilation in patients with DM1 after one year of treatment (n=128).

Variables	Univariate model		Multivariate model	
	OR [CI]	P value	OR [CI]	P value
Male gender	1.22 [0.52 – 2.83]	NS	0.75 [0.26 – 2.17]	NS
Age at initiation of NIV				
< 35	1*		1*	
35 – 45	0.61 [0.17 – 2.24]	NS	1.48 [0.30 – 7.29]	NS
45 – 55	0.61 [0.19 – 1.94]		1.49 [0.34 – 6.39]	
> 55	2.18 [0.60 – 7.90]		3.83 [0.76 – 19.36]	
BMI				
< 18.5	1*		1*	
18,5 – 24.9	0.46 [0.10 – 2.15]	0.05	0.31 [0.05 – 1.92]	NS
25 – 29.9	0.24 [0.05 – 1.15]		0.31 [0.05 – 2.06]	
≥ 30.0	0.19 [0.04 – 0.99]		0.18 [0.02 – 1.36]	
Able to Walk (yes*)	1.45 [0.41 – 5.08]	NS	-	-
Respiratory state				
Clinical signs				
Dyspnea at rest	0.37 [0.05 – 3.09]	NS	-	-
Exertional dyspnea	0.94 [0.40 – 2.19]	NS	-	-
Morning headaches	0.82 [0.33 – 2.04]	NS	-	-
Orthopnea	1.36 [0.58 – 3.19]	NS	-	-
Sleep disturbances	1.37 [0.60 – 3.12]	NS	-	-
Diurnal sleepiness	0.94 [0.39 – 2.30]	NS	-	-
Indications				
Vital capacity (VC)				
≥ 50	1*		-	
30 – 50	0.66 [0.07 – 6.33]	NS	-	-
≤ 30	1.12 [0.47 – 2.67]		-	
Blood gases				
Normal	1*	-	1*	-
Acute respiratory failure	4.46 [1.44 – 13.81]	0.009	5.81 [1.43 – 23.60]	0.008
Chronic respiratory failure	1.26 [0.49 – 3.20]	NS	1.89 [0.57 – 5.22]	NS
Symptoms of respiratory failure (yes*)	0.15 [0.06 – 0.37]	0.0001	0.20 [0.06 – 0.64]	0.007
Nocturnal arterial oxygen desaturation (yes*)	0.24 [0.10 – 0.57]	0.001	0.59 [0.18 – 1.88]	NS
Initial prescription (hour/day)				
≤ 10	1*		1*	
≥ 12	0.11 [0.02 – 0.88]	0.03	0.16 [0.02 – 1.32]	0.08

NIV, non-invasive ventilation; OR odds ratio, CI confidence interval. VC, vital capacity was calculated based on the percentage of theory, ≥ 50=normal, 30 – 50=restrictive syndrome ≤ 30 =severe restrictive syndrome; PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood. HMV, Home mechanical ventilation; BMI, Body Mass Index, < 18.5 = Underweight, 18.5 - 25 = Normal range, 25 - 30 = Overweight, ≥ 30 =Obese. Acute respiratory failure (PaCO₂ ≥ 45 mmHg and pH<7.38). Chronic respiratory failure (PaCO₂ ≥ 45 mmHg and bicarbonate>28 mmHg).

Table 4. Cox Model: predictive factors of risk survival at 10 years patients with MD1 adjusted on propensity score at compliance poor.

Variables		Univariate model		Multivariate model	
		HR [CI]	P value	HR [CI]	P value
Ranks of propensity at compliance poor (%)					
	0 – 10	1*		1*	
	10 – 25	1.45 [0.63 – 3.35]	0.16	2.81 [1.08 – 7.28]	0.03
	≥ 25	2.05 [0.90 – 4.68]		3.26 [1.32 – 8.04]	
Diagnosis age					
	< 20	1*		1*	
	20 - 30	1.86 [0.65 – 5.30]		1.64 [0.56 – 4.79]	
	30 - 40	1.96 [0.57 – 6.70]	0.05	1.39 [0.39 – 4.88]	0.10
	> 40	3.33 [1.38 – 8.05]		3.13 [1.21 – 8.10]	
Able to Walk (yes*)		0.44 [0.18 – 1.07]	0.07	0.44 [0.16 – 1.20]	0.11
Respiratory state					
Symptoms of respiratory failure					
	Dyspnea at rest	0.40 [0.05 – 2.90]	NS	-	-
	Exertional dyspnea	0.79 [0.40 – 1.58]	NS	-	-
	Morning headaches	1.05 [0.52 – 2.12]	NS	-	-
	Orthopnea	2.50 [1.29 – 4.87]	0.007	2.37 [1.17 – 4.80]	0.02
	Sleep disturbances	1.03 [0.53 – 2.01]	NS	-	-
	Diurnal sleepiness	1.30 [0.59 – 2.86]	NS	-	-
Vital capacity (VC)					
	≥ 50	1*		-	
	30 – 50	1.70 [0.76 – 3.77]	0.13	0.31 [0.05 – 1.85]	NS
	≤ 30	3.71 [0.98 – 14.09]		1.34 [0.52 – 3.50]	

Propensity score is the probability that an individual has a relative compliance lower than 50% during the first year of follow-up, conditionally to all covariates estimated by logistic model. NIV, non-invasive ventilation; HR, hazard ratios; CI, confidence interval; 1* corresponds to the reference category; NS: non-significant ($p > 0.25$). VC, vital capacity was calculated as a percentage of the theoretical norm, ≥ 50 =normal, $30 - 50$ =restrictive syndrome ≤ 30 =severe restrictive syndrome.

Legends figures

Figure 1: ROC curve of the selected model: area under the curve = 0.78

Figure 2: Box plot of ranks of propensity at compliance poor (%): three proportionally distributed ranks.

Figure 3: Kaplan–Meier curve of the survival time according to ranks of propensity at compliance poor (Log-rank=0.15, Non-significant).

Ranks of propensity at compliance poor (%)

—————	0 - 10
- - - - -	10 - 25
— — — —	≥ 25
+	Censored

Figure 1

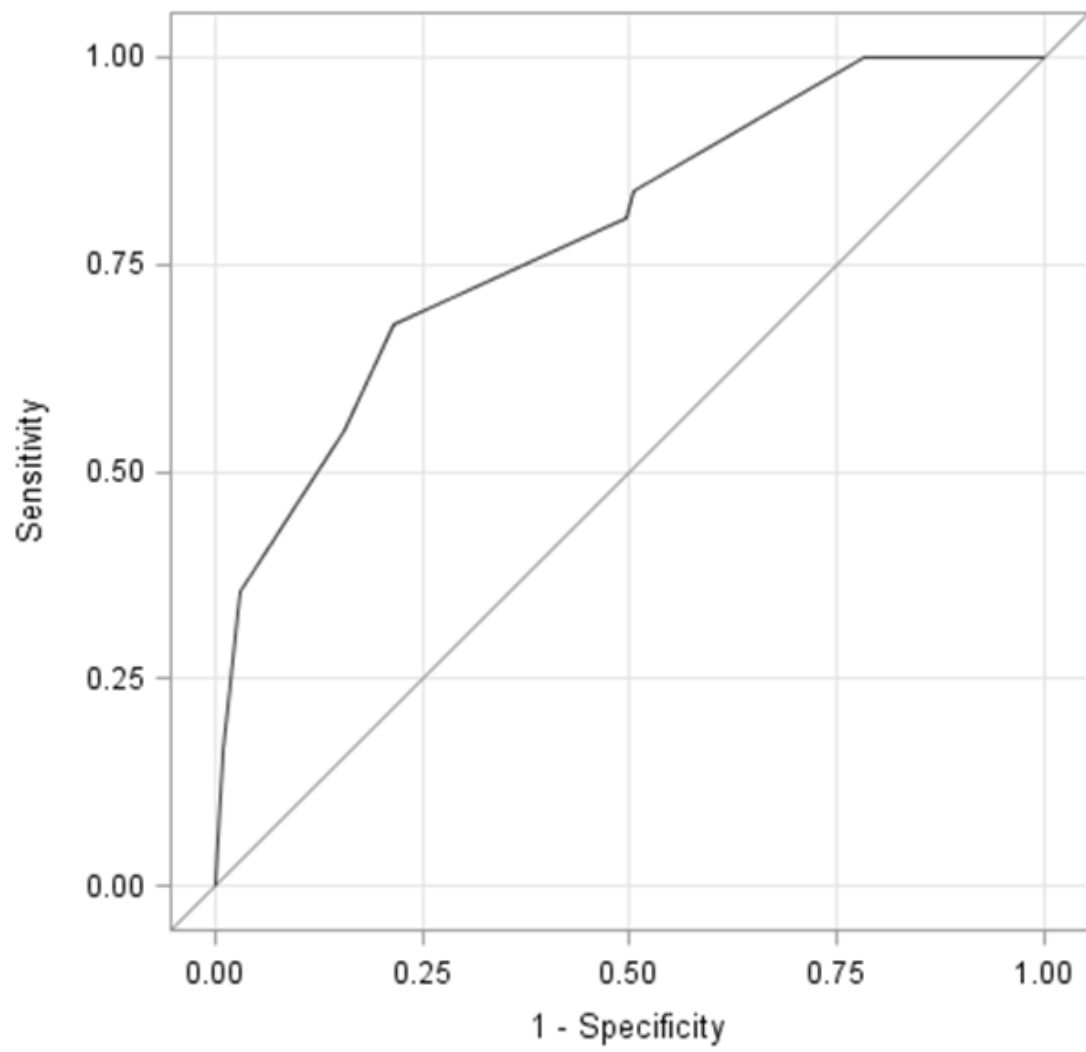


Figure 2

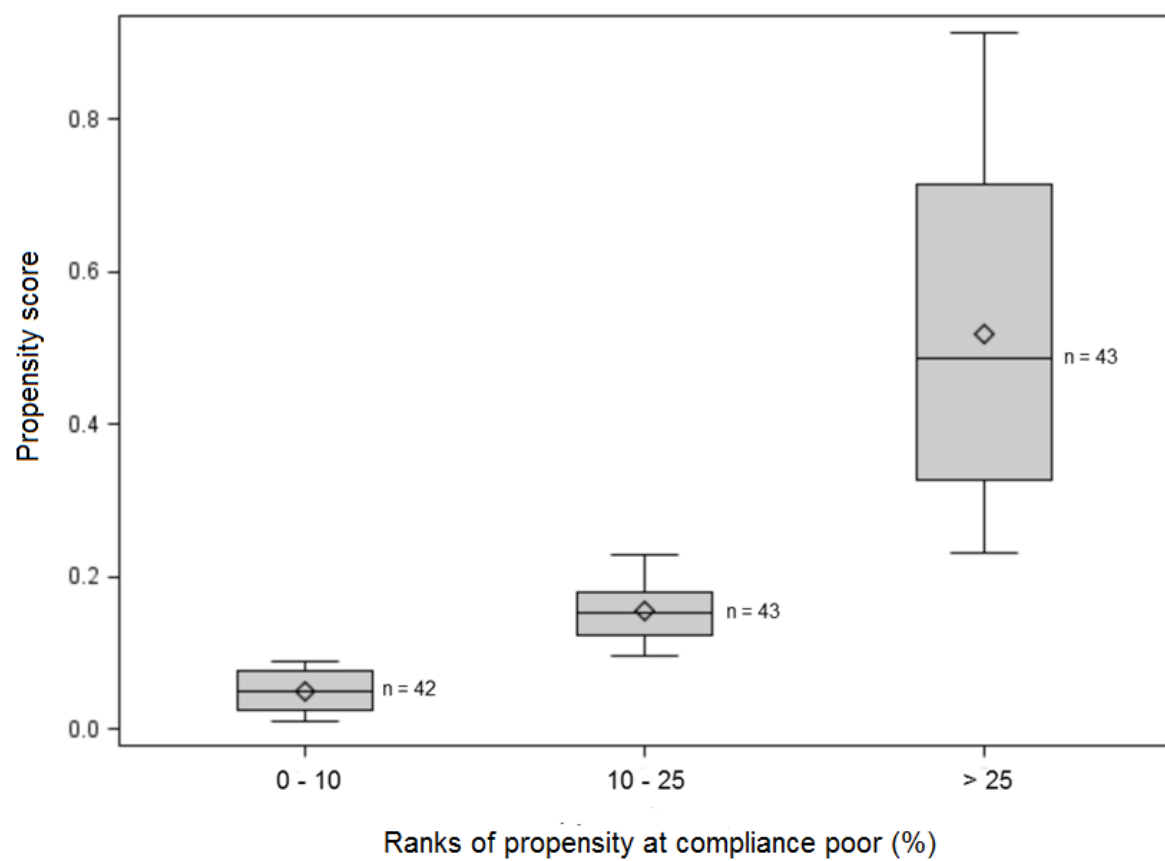
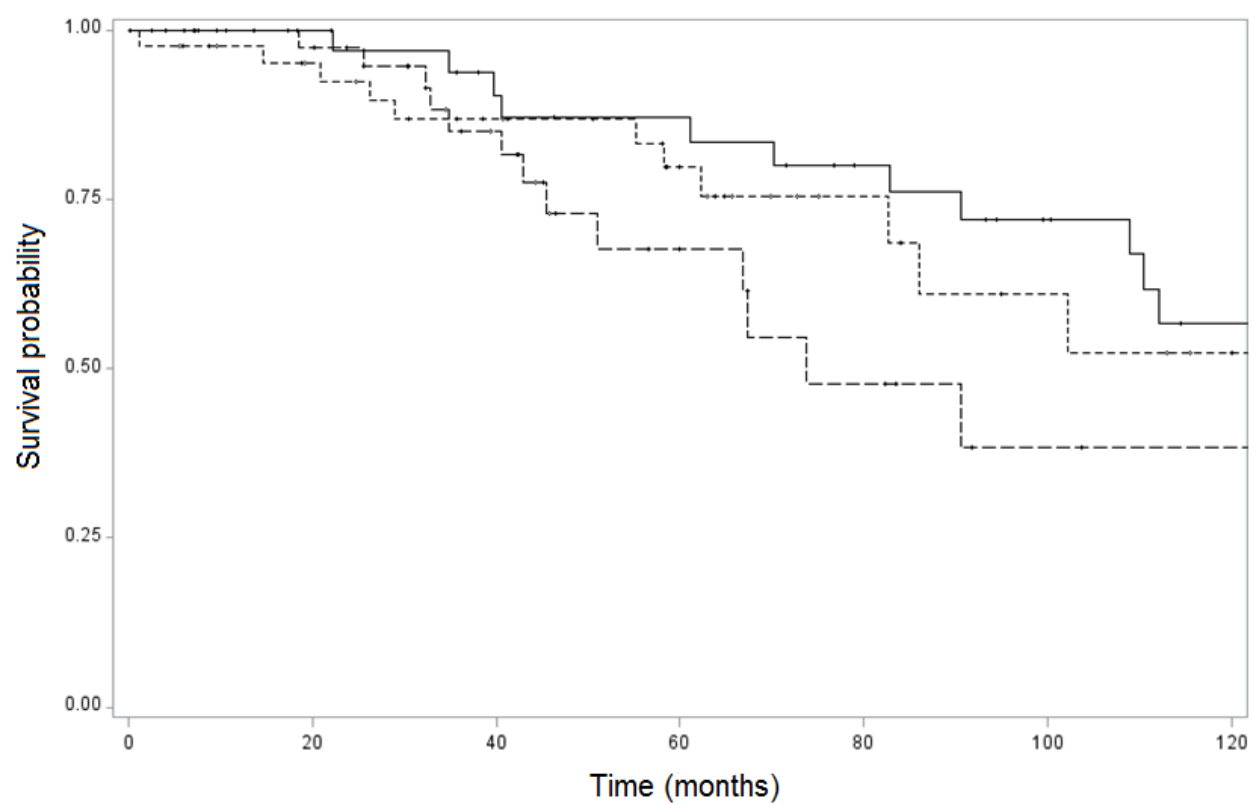


Figure 3



4) L'impact de la ventilation invasive sur la survie des patients atteints de Myopathie de Duchenne lorsque les méthodes non invasives sont inefficaces

La place des différentes techniques de ventilation non invasive et invasive comme la trachéotomie reste controversée sur la survie des patients atteints d'une myopathie de Duchenne. Il existe en effet un débat dans la littérature sur l'intérêt des techniques invasives.

La ventilation non invasive est généralement initiée la nuit pour traiter les troubles respiratoires liés au sommeil et l'hypoventilation, fréquentes chez ces patients (Barbe, Quera-Salva et al. 1994). Avec l'amélioration des méthodes de ventilation et des interfaces, ces techniques non invasives peuvent être proposées à des patients totalement dépendants à la ventilation, avec une aide à la toux systématique (Bach 1993, Toussaint, Steens et al. 2006, McKim, Griller et al. 2013). Par exemple, Toussaint et al ont montré qu'une ventilation non-invasive 24/24 était associée à une espérance de vie allant jusqu'à 31 ans chez les patients atteints d'une myopathie de Duchenne avec atteinte respiratoire à un stade avancé (Nardi, Prigent et al. 2012). Toutefois, les patients peuvent « switchés » vers une ventilation invasive lorsque les techniques non-invasives sont inefficaces ou si les patients sont fortement tributaires du ventilateur et ont un dysfonctionnement bulbaire, nécessitant une toilette bronchique malgré une aide à la toux adéquate (ex : Cough assist) (Raphael, Chevret et al. 1994, Finder, Birnkrant et al. 2004).

Cependant, la trachéotomie est associée à certaines complications telles qu'une hémorragie ou des surinfections respiratoires ou une sténose trachéale (Stauffer, Olson et al. 1981). Ainsi, le pronostic des patients atteints de dystrophie de Duchenne sous ventilation invasive est potentiellement mis en jeu.

Le but de cette étude prospective était d'évaluer l'impact de la ventilation invasive lorsque la ventilation non invasive était inefficace ou non tolérée, sur la survie à 12 ans des patients atteints

de dystrophie de Duchenne ventilés. 150 patients souffrant de dystrophie musculaire de Duchenne ventilés ont été inclus dans notre centre. L'utilisation initiale de la ventilation invasive a été associée à un épisode d'insuffisance respiratoire aigu et à un état clinique sévère. Le risque de décès a été associé à des troubles de la déglutition et une insuffisance cardiaque sévère (stades de fraction d'éjection ventriculaire gauche), mais pas à la ventilation invasive.

Face à une VNI inefficace, la ventilation invasive fournit une option adéquate pour la prise en charge respiratoire du patient DMD. Les facteurs de risque de décès étaient liés à la sévérité des troubles de la déglutition et de la fonction cardiaque.



Impact of invasive ventilation on survival when non-invasive ventilation is ineffective in patients with Duchenne muscular dystrophy: A prospective cohort



Ghilas Boussaïd^{a, b, d, *}, Frédéric Lofaso^{b, d, f}, Dante Brasil Santos^{b, d, f}, Isabelle Vaugier^{a, d}, Sandra Pottier^{a, d}, Hélène Prigent^{b, d, f}, Stéphane Bahrami^{a, c, d, e}, David Orlikowski^{a, b, d, e}

^a CIC 1429, INSERM, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380, Garches, France

^b Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, INSERM U1179, France

^c Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, EA 4047, France

^d Pôle de ventilation à domicile, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380, Garches, France

^e Service de Santé Publique, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380, Garches, France

^f Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380, Garches, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 February 2016

Received in revised form

15 April 2016

Accepted 17 April 2016

Available online 20 April 2016

Keywords:

Duchenne muscular dystrophy

Respiratory care

Mechanical ventilation

Prospective cohort

ABSTRACT

Background: Many patients with DMD undergo tracheostomy. Tracheostomy is associated with certain complications, however its effect on prognosis is not known.

Methods: The relationship between type of mechanical ventilation and survival at 12 years was evaluated in a prospective cohort of patients with Duchenne muscular dystrophy followed in a French reference center for Neuromuscular Diseases. Cox proportional-hazards regressions were used to estimate the hazard ratios associated with risk of switching from non-invasive to invasive ventilation, and with risk of death.

Results: One hundred and fifty patients were included. Initial use of invasive ventilation was associated with an episode of acute respiratory failure ($p < 0.0001$) and with a severe clinical status ($p < 0.05$). Risk of death was associated with swallowing disorders (2.51, IC [1.12–5.66], $p < 0.03$) and cardiac failure ($p < 0.05$) but not with type of mechanical ventilation.

Conclusion: Switching to invasive ventilation is appropriate when non-invasive ventilation is ineffective.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a severe hereditary myopathy caused by mutation of the DMD gene, which is located on the X chromosome (at. Xp21.2). This gene encodes a protein called dystrophin [1].

DMD is the most common myopathy in children, affecting 1 in every 3500 male births [2]. In 2009, the overall prevalence of patients with DMD with a confirmed genetic diagnosis reached 3.9 per 100,000 inhabitants in France [3]. DMD is characterized by a loss of integrity of the muscle cell membrane, followed by degeneration of muscle tissue due to a lack of dystrophin [4].

The main cause of death is heart failure [5], however, if

ventilatory assistance is not provided, progressive weakness of the respiratory muscles also leads to early death [6]. The life expectancy of patients has doubled (from 15 to 30 years) since the introduction of mechanical ventilation (MV) and cardiac care in the 1960s [7–11].

MV is indicated when vital capacity drops below 20% of the theoretical value, or PaCO_2 level is above or equal to 45 mmHg [6,12]. Noninvasive ventilation is usually initiated nocturnally to treat sleep-related breathing disorders and hypoventilation, which are frequent in these patients [13].

Currently, mechanical ventilation is usually initiated with noninvasive ventilation. Since methods of noninvasive ventilation and interfaces such as mouthpieces have improved, NIV can now be extended to daytime for patients who are completely dependent on mechanical ventilation with systematic cough assistance [11,14,15]. However, when non-invasive ventilation becomes ineffective or poorly tolerated due to severe bulbar dysfunction, or because the

* Corresponding author. Centre investigation Clinique 1429, CHU - Hôpital Raymond Poincaré - 104, Boulevard Raymond Poincaré, 92380, Garches, France.
E-mail address: boussaid.gh@gmail.com (G. Boussaïd).

Abbreviation list

BMI	body mass index
CO ₂	carbon dioxide in arterial blood
DMD	Duchenne muscular dystrophy
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen
IV	invasive ventilation
IC	interval of confidence
HR	Hazard ratios
LVEF	left ventricular ejection fraction
MV	mechanical ventilation
MmHg	millimeters of mercury
Mmol/l	millimol per liter
NIV	non-invasive ventilation
OR	Odds Ratio
PaCO ₂	arterial pressure of carbon dioxide
PH	potential of hydrogen
PaO ₂	oxygen tension in arterial blood
VC	vital capacity

cough assistance is insufficient and the patient requires frequent tracheal aspiration through tracheotomy, it is necessary to switch to invasive ventilation [6,16,17].

Tracheostomy is associated with certain complications such as stomal hemorrhage and infection, or tracheal stenosis [18]. However, it is not known if tracheostomy is associated with a worse prognosis in patients with DMD.

The aim of this prospective cohort study of patients with Duchenne muscular dystrophy, who switched to IV because NIV was ineffective or not tolerated, was to assess the relationship between the method of MV and survival at 12 years.

2. Population and methods

2.1. Study design and setting

We conducted a prospective observational cohort study of patients followed-up in the MV department of Raymond Poincaré Hospital, one of 14 reference centers for neuromuscular diseases in France, between January 1997 and September 2015.

2.2. Population

Male patients with Duchenne muscular dystrophy for whom home mechanical ventilation had been initiated for at least 6 h per day between 1997 and 2014, were eligible for this study.

2.3. Data collection

Data were collected at initiation of MV and during annual follow-up visits, until the twelfth year after initiation, death or loss to follow-up. Baseline characteristics were recorded, including age at diagnosis, height, weight, age at initiation of MV and respiratory status (PaCO₂, PaO₂, pH, Total CO₂, vital capacity). The following criteria for NIV initiation were also recorded: clinical signs suggestive of hypercapnia (dyspnea at rest and on exertion i.e. dyspnea when speaking, eating or simply sitting in the wheelchair, morning headaches, orthopnea, sleep disturbances, diurnal sleepiness), alveolar hypoventilation (PaCO₂ ≥ 45 mmHg), nocturnal arterial oxygen desaturation (SaO₂ ≤ 88% for five consecutive minutes) and restrictive lung disease (vital capacity below 20% of predicted

capacity) [6,12]. In addition, the following variables were recorded: functional autonomy, mode, type of MV and interface, and prescribed ventilation time. Finally, two other typical complications of DMD were recorded: swallowing disorders and cardiac disorders. Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) was classified in four levels: normal (≥55%) mild (45–54%), moderate (30–44%) and severe (<30%) [19].

During each follow-up visit, the following data were recorded: blood gases (during free breathing at least 2 h after disconnection), fraction of inspired oxygen, vital capacity (VC), prescribed ventilation time and left ventricular ejection fraction. Assessments were carried out when the patients were stable (i.e. not during an acute episode of respiratory failure).

2.4. Statistical analysis

Descriptive statistics are presented as counts and percentages, or means and standard deviations, with skewed continuous data summarized as medians and interquartile ranges.

Patients were grouped according to the type of ventilation used at initiation of MV, and compared. A student test (equal variance) or Welch–Satterthwaite *t*-test (unequal variance) was used to analyze quantitative variables, a Mantel–Haenszel Chi-Square test was used to analyze qualitative variables and Fisher's exact test was used when the sample sizes were small (<5).

Survival was calculated from the date of initial ventilation to the date of death from any cause. A Cox proportional-hazards model was used to estimate hazard ratios (HR) for death associated with both types of MV, after adjustment for risk factors. Covariates included were age at diagnosis, age at onset of MV, and variables which had a *p*-value below 0.25 in the univariate analysis, identified by stepwise forward selection. Kaplan–Meier curves and adjusted survival curves with a Cox regression model were plotted to assess survival time as a function of type of ventilation.

Statistical significance was set at 0.05 (two-tailed test). All statistical calculations were performed using SAS 9.3 software for Windows, and R software version 2.2.0.

Patients were informed about the study and could oppose the use of their data. The study was performed in accordance with ethical and regulatory standards for clinical research.

3. Results

3.1. Characteristics of the population (Table 1)

Between 1997 and 2014, 150 patients were included in the cohort (Table 1). Mean age at the time of diagnosis was 5.6 (±3.9) years. At initiation of ventilation, 96 (64%) patients were underweight (BMI < 18.5). All used an electric wheelchair. One hundred and forty-four (96%) patients could get out of their homes using a powered wheelchair and 6 (4%) were confined to bed. One hundred and twenty-eight (82%) patients had cardiac disorders, of whom 64 (50%) had left ventricular dysfunction with a mean LVEF of 43.5% (±8.2), and 16 (11%) had swallowing disorders. 25% of the patients had orthopnea and 48 (32%) had exertional dyspnea.

The respiratory status of patients, who initiated MV with IV, because they did not tolerate NIV, was significantly more severe than that of patients on NIV. One hundred percent of patients on IV had orthopnea compared with 20% of patients on NIV (*p* < 0.0001). Dyspnea at rest (45% vs 16%, *p* < 0.05) and exertional dyspnea (55% vs 26%, *p* < 0.05) were also significantly more prevalent in patients on IV.

Table 1
Baseline characteristics of patients with DMD on mechanical ventilation.

Characteristics	Patients (N = 150)	NIV (N = 119)	IV (N = 31)
Age at diagnosis—yrs*	5.6 ± 3.9	5.3 ± 3.6	6.9 ± 3.6
BMI — no. (%)**			
<18.5	96 (64)	77 (65)	19 (62)
18.5–25	34 (23)	28 (23)	6 (19)
25–30	17 (11)	13 (11)	4 (13)
≥ 30	3 (2)	1 (1)	2 (6)
Functional state			
Power wheelchair	144 (96)	115 (97)	29 (94)
Confined to bed	6 (4)	4 (3)	2 (6)
Initial respiratory status			
Clinical signs of respiratory failure — no. (%)			
Dyspnea at rest†	33 (22)	19 (16)	14 (45)
Exertional dyspnea†	48 (32)	31 (26)	17 (55)
Morning headaches	25 (17)	18 (15)	7 (23)
Orthopnea††	55 (37)	24 (20)	31 (100)
Sleep disturbances	24 (16)	20 (17)	4 (13)
Diurnal sleepiness	15 (10)	13 (11)	2 (6)
Blood gases*			
PaCO ₂ — mmHg	45.5 ± 9.5	45.1 ± 8.4	47.1 ± 12.8
PaO ₂ — mmHg	87.9 ± 22.0	88.1 ± 20.7	87.4 ± 27.2
pH	7.4 ± 0.3	7.4 ± 0.3	7.4 ± 0.1
CO ₂ total— mmol/l	28.9 ± 7.2	28.8 ± 7.6	29.1 ± 5.4
Vital capacity	18.6 ± 7.8	19.1 ± 7.6	16.8 ± 8.5
Complications of DMD			
Cardiac (yes*) — no. (%)	128 (85)	99 (83)	29 (94)
Normal LVEF	64 (43)	50 (42)	14 (45)
Mild LVEF	25 (17)	20 (17)	5 (16)
Mod LVEF	33 (22)	26 (22)	7 (23)
Severe LVEF	6 (4)	3 (3)	3 (10)
Swallowing (yes*) — no. (%)	16 (11)	12 (10)	4 (13)

No. (%), Number and percentage. * The plus-minus value indicates the mean ± SD; VC, vital capacity was calculated based on the percentage of the theoretical value; mmol/l, millimol per liter; mmHg millimeters of mercury; PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood; PaO₂: oxygen tension in arterial blood; CO₂: carbon dioxide in arterial blood; pH: potential of hydrogen; ** BMI, Body Mass Index, < 18.5 = Underweight, 18.5–25 = Normal range, 25–30 = Overweight, ≥ 30 = Obese; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction. †† Mantel-Haenszel Chi-Square test or Fisher's exact test < 0.0001 and † < 0.05. †† Student test or Satterthwaite t-test < 0.0001 and † < 0.05.

Bold correspond at total of patients.

3.2. Mechanical ventilation (Table 2, Table 3, Fig. 1)

Mean age at initiation of ventilation was 20.8 (±4.5) years. The most frequent objective criterion associated with initiation of mechanical ventilation at home was a VC below 20% of the theoretical value (n = 120). One hundred and seventeen (78%) patients had a PaCO₂ above or equal to 45 mmHg during free breathing. The decision to initiate ventilation had been programmed for 98 (65%) patients. One hundred and forty six (97%) patients used volumetric mode MV. Fifty percent of these patients were prescribed more than 8 h of ventilation per day, and 30 (20%) were prescribed more than 16 h per day.

The prescription of MV changed over the course of the study period. Initiation of MV became more based on a PaCO₂ level above or equal to 45 mmHg and nocturnal oxygen arterial desaturation.

One hundred and nineteen (79%) patients were initially prescribed non-invasive ventilation while 31 (21%) patients began with invasive ventilation. Initial use of IV was associated with an episode of acute respiratory failure (p < 0.0001), with greater ventilation requirements (p < 0.0001) and a severe clinical status (p < 0.05).

Fifty-three patients (44%) patients who were initially prescribed NIV switched to IV during the course of their follow-up, due to lack of efficiency of NIV. Mean time from initiation of NIV to switch to invasive ventilation was 3.4 (±2.3) years. Overall risk of NIV failure was associated with a VC below 20% of the theoretical VC

Table 2
Home mechanical ventilation at initiation.

Characteristics	Total (N = 150)	NIV (N = 119)	IV (N = 31)
Age — yrs*	20.8 ± 4.5	21.1 ± 4.3	21.3 ± 4.4
Decision — no. (%)††			
Programmed	98 (65)	94 (79)	4 (13)
during an episode of decompensation	52 (35)	25 (21)	27 (87)
Indications — no. (%)			
VC ≤ 20% of theoretical VC	120 (80)	94 (79)	26 (84)
PaCO ₂ ≥ 45 mmHg free breathing	117 (78)	92 (77)	25 (81)
Clinical signs of respiratory failure**†	72 (48)	51 (43)	21 (68)
Nocturnal arterial oxygen desaturation	33 (22)	29 (24)	4 (13)
Mode — no. (%)			
Barometric	4 (3)	4 (4)	—
Volumetric	146 (97)	115 (96)	31 (100)
Prescribed ventilation time — (hour/Day)††			
< 8	77 (51)	73 (61)	4 (13)
8–16	43 (29)	36 (30)	7 (23)
> 16	30 (20)	10 (9)	20 (64)

IV: invasive ventilation, NIV, non-invasive ventilation. No. (%), Number and percentage. * The plus-minus value indicated the mean ± SD; VC, vital capacity was calculated based on the percentage of the theoretical value; ≤ 20 = very severe restrictive syndrome; PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood; Prescribed ventilation time is expressed in hours per day. **Clinical signs of respiratory failure: dyspnea at rest, exertional dyspnea, morning headaches, Orthopnea, sleep disturbances, diurnal sleepiness.

††Mantel-Haenszel Chi-Square test or Fisher's exact test < 0.0001 and † < 0.05. Student test or Satterthwaite t-test †† test < 0.0001 and † < 0.05.

Bold correspond at total of patients.

(HR = 3.07, IC [1.34–7.01], p < 0.008), a PaCO₂ above or equal to 45 mmHg during free breathing (3.50 [1.30–9.43], p < 0.01), requirement of increased ventilation time (p < 0.02) and a severe clinical state (p < 0.04) at initiation of NIV.

Over the course of the study period, MV was increasingly initiated with NIV: from 64% in 1997 to 100% in 2014. There was also an increase in the use of NIV in ventilator-dependent patients i.e. those who required both nocturnal and daytime ventilation.

3.3. Death (Fig. 2A and B, Table 4)

At the 6-year follow-up, 14/94 (15%) deaths had occurred and at the 12-year follow-up, 32/78 (41%) deaths had occurred. Twenty patients (62%) died of cardiac causes, 11 (35%) of respiratory causes, and 1 (3%) died following a bowel obstruction. The mean age of death was 29.0 (±6.1) years.

Overall risk of death was associated with swallowing disorders (2.51, IC [1.12–5.66], p < 0.03) and cardiac failure (p < 0.05). There was no significant link between the method of ventilation and the risk of death at 12-years. There was no correlation between tracheostomy and swallowing disorders (p = 0.65).

4. Discussion

The results of this study showed that the use of invasive ventilation in patients with DMD who had severe respiratory impairments and who did not tolerate NIV, or for whom NIV was ineffective, was not associated with an increased risk of death.

4.1. Choice of ventilation method

At initiation of ventilation, 79% patients were prescribed non-invasive ventilation. NIV was the first-line treatment since it is considered to be safer and to cause fewer complications than tracheostomy [18]. In addition, an improvement in interfaces and machines has led to an increase in the effectiveness of NIV, which

Table 3

Cox model: predictors of NIV failure at 12 years in patients who initiated MV with NIV (n = 119).

	Unadjusted HR IC [95%]	P value	Adjusted HR IC [95%]	P value
Diagnosis age - years	1.01 [0.93–1.01]	NS	0.95 [0.87–1.04]	NS
BMI (Kg/m ²)				
< 18.5	1.73 [0.77–3.90]	NS	—	—
18.5–25	1*		—	—
25–30	1.05 [0.27–4.06]		—	—
Respiratory state				
Clinical signs of respiratory failure**				
1	1*	0.02	1*	0.04
2–3	1.30 [0.69–2.43]		1.51 [0.80–2.83]	
≥ 4	4.78 [1.65–13.91]		4.51 [1.34–15.19]	
VC ≤ 20% of theoretical VC	3.42 [1.61–7.26]	0.001	3.07 [1.34–7.01]	0.008
PaCO ₂ > 45 mmHg free breathing	3.52 [1.38–9.01]	0.008	3.50 [1.30–9.43]	0.01
Nocturnal oxygen arterial desaturation	0.92 [0.43–1.99]	NS	—	—
Complications of DMD				
Cardiac disorders				
No	1*	0.09	1*	0.18
Normal LVEF	1.10 [0.46–2.61]		0.96 [0.38–2.40]	
Mild LVEF	2.08 [1.10–7.15]		2.31 [0.84–6.37]	
Mod LVEF	1.76 [0.71–4.37]		0.98 [0.34–2.81]	
Severe LVEF	1.35 [0.17–11.06]		3.13 [0.35–28.39]	
Swallowing (yes*)	1.12 [0.44–2.85]	NS	—	—
Age at initiation of MV	0.99 [0.92–1.06]	NS	0.99 [0.92–1.07]	NS
Planning of MV initiation				
Programmed	1*	—	—	—
During a decompensation episode	1.89 [1.01–3.49]	0.04	1.61 [0.79–3.29]	NS
Prescribed ventilation time—hours/day				
< 8	1*	0.002	1*	0.02
8–16	1.09 [0.56–2.12]		1.07 [0.53–2.17]	
> 16	3.87 [1.76–8.53]		2.91 [1.25–6.78]	

HR, hazard ratios- IC, interval of confidence- 1* corresponds to the reference category- NS: non-significant (p > 0.25). VC, vital capacity is calculated based on the percentage of the theoretical, ≥ 60 = normal, 30–60 = restrictive syndrome ≤ 30 = severe restrictive syndrome- PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood. MV, mechanical ventilation- BMI, Body Mass Index, < 18.5 = Underweight, 18.5–25 = Normal range, 25–30 = Overweight, ≥ 30 = Obese. **Clinical signs of respiratory failure: dyspnea at rest, dyspnea efforts morning headaches, Orthopnea, sleep disturbances, diurnal sleepiness. Ventilation time is expressed in hour per day- LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction. Bold correspond significant variables (with p < 0.05).

can now be administered to highly ventilator-dependent patients [7–11]. At the same time, improvements in nocturnal respiratory monitoring, including measurement of parameters such as transcutaneous PaCO₂ [20,21], have improved the detection of sleep-related disordered breathing and hypoventilation [13], therefore the effectiveness of NIV can be more closely monitored.

4.2. Switch to invasive ventilation

In the present study, IV was generally initiated during an episode of acute respiratory failure. Such episodes may occur when the patient is in a critical condition [22], however a critical state is not a criterion for the initiation of IV because emergency tracheotomy may increase the risk of complications [18,23].

Tracheostomy may be performed when NIV becomes ineffective. According to the indications determined by the consensus conference of the American College of Chest Physicians, and more recently by the American Thoracic Society consensus for Duchenne myopathy respiratory care, switching to invasive ventilation is appropriate when non-invasive ventilation is ineffective or poorly tolerated due to severe bulbar dysfunction. Another indication to switch to IV is ineffectiveness of the cough assistance provided by NIV, with a need for frequent tracheal aspiration through a tracheotomy [6,16,17].

The results of the present study showed that overall risk of NIV failure was associated with a VC below 20% of the theoretical VC, a PaCO₂ above or equal to 45 mmHg during free breathing, a need for increased ventilation time, and a severe clinical state at initiation of NIV. This highlights the increased use of NIV in highly ventilator-

dependent patients [11,24]. In these patients, when NIV becomes inefficient, the vital prognosis is reduced, thus transition to IV is crucial.

4.3. Decannulation of NIV

If IV is initiated in an emergency because of an acute episode of respiratory failure, once the patient's respiratory state has stabilized it may be possible to return to non-invasive ventilation [14,25]. This requires thorough evaluation of the benefit-risk balance, since a further episode of respiratory distress could lead to death [26,27]. Moreover, few authors have evaluated the physiological consequences of decannulation. Chadda et al. [28] showed an increase of at least 30% of the work of breathing secondary to an increase in dead space, in patients with neuromuscular diseases. They suggested that particular caution should be taken in the case of restrictive respiratory failure. Eighty-four percent of the patients in the present study who began MV with IV, had a VC below 20% of the theoretical norm. Additionally, initiation of IV was strongly associated with a severe clinical status. This is consistent with other studies which recommend tracheostomy for patients with DMD and bulbar involvement [29,30].

4.4. Mortality of patients with DMD

There was no relationship between the type of ventilation (IV or NIV) and the risk of death at 12 years. This suggests that the respiratory care provided for tracheotomized patients with DMD was effective, despite their more severe clinical profile at initiation of

Table 4

Cox model: hazard ratios associated with death at 12 years (switch is considered as a time-dependent variable).

	Unadjusted HR IC [95%]	P value	Adjusted HR IC [95%]	P value
Age at diagnosis - years	1.03 [0.95–1.11]	NS	1.08 [0.99–1.18]	0.08
BMI (Kg/m ²)				
< 18.5	0.75 [0.34–1.66]	NS	—	—
18.5–25	1*	—	—	—
25–30	1.09 [0.37–3.15]	—	—	—
Respiratory status				
Clinical signs of respiratory failure**				
1	1*	NS	—	—
2–3	1.02 [0.53–1.99]	—	—	—
≥ 4	2.18 [0.73–6.54]	—	—	—
VC ≤ 20% of theoretical VC	1.26 [0.62–2.58]	NS	—	—
PaCO ₂ ≥ 45 mmHg free breathing	0.87 [0.44–1.75]	NS	—	—
Nocturnal oxygen arterial desaturation	1.49 [0.71–3.12]	NS	—	—
Complications of DMD				
Cardiac disorders				
No	1*	0.03	1*	0.05
Normal LVEF	1.46 [0.32–6.61]	—	1.75 [0.38–8.09]	—
Mild LVEF	1.82 [0.37–8.89]	—	1.37 [0.27–6.98]	—
Mod LVEF	4.18 [1.04–18.07]	—	4.30 [1.01–16.86]	—
Severe LVEF	2.76 [0.45–17.07]	—	4.53 [0.65–31.73]	—
Swallowing disorders (yes*)	2.43 [1.15–5.11]	0.02	2.51 [1.12–5.66]	0.03
Age at initiation of MV	0.96 [0.89–1.03]	0.23	0.94 [0.87–1.02]	0.12
Planning of MV initiation				
Programmed	1*	—	—	—
During a decompensation episode	0.98 [0.53–1.91]	NS	—	—
Methods				
Tracheostomy (yes*)	0.83 [0.42–1.66]	NS	1.14 [0.44–2.95]	NS
Switch from NIV to IV — time-dependent	1.09 [0.59–2.04]	0.17	1.83 [0.77–4.33]	0.17
Prescribed ventilation time-hours/day				
< 8	1*	NS	—	—
8–16	1.70 [0.80–3.60]	—	—	—
> 16	1.36 [0.61–3.02]	—	—	—

HR, hazard ratios; CI, confidence interval; 1* corresponds to the reference category; NS: non-significant ($p > 0.05$); PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood. VC, vital capacity was calculated based on the percentage of the theoretical value: ≥ 60 = normal, 30 – 60 = restrictive syndrome ≤ 30 = severe restrictive syndrome; PaCO₂: carbon dioxide tension in arterial blood. MV, mechanical ventilation; BMI, Body Mass Index, < 18.5 = Underweight, 18.5 – 25 = Normal range, 25 – 30 = Overweight, ≥ 30 = Obese. **Clinical signs of respiratory failure: dyspnea at rest, exertional dyspnea, morning headaches, orthopnea, sleep disturbances, diurnal sleepiness. Ventilation time is expressed in hours per day- LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction. Bold correspond significant variables (with $p < 0.05$).

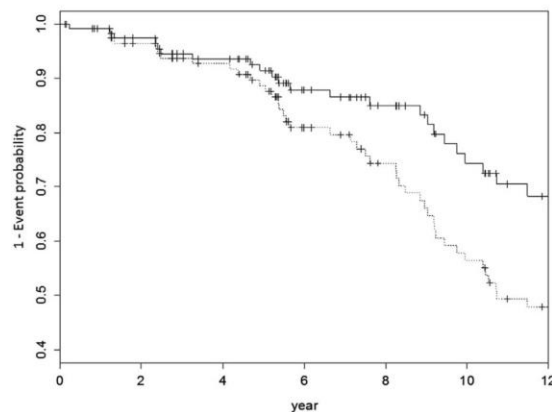


Fig. 1. Survival curve of patients who initiated MV with NIV ($n = 119$), as a function of type of event (death vs death or switch to IV).

Censored +
Event is death or switch to IV - - - - -
Event is death ———

MV. These results are similar to those of other studies of survival in patients with DMD [14,15,31,32].

Risk of death was significantly associated with the presence of swallowing disorders. This is explained by the progressive worsening of respiratory muscle function [6,16,17].

Swallowing disorders associated with a deficient cough are aggravating factors of respiratory failure [6]. They can cause aspiration, airway congestion, respiratory infections, pneumonia, and atelectasis [33,34].

Risk of death was also associated with a decrease in left ventricular ejection fraction. Florian et al. [35] showed that impairment of LV systolic function (LVEF $> 45\%$) is predictive of adverse cardiac events in patients with DMD. Since respiratory disorders are now well managed by the provision of appropriate ventilation, the major causes of death in this population are cardiac. A non-ischemic, myocarditis-like pattern of left ventricular (LV) myocardial fibrosis leads to non-ischemic dilated cardiomyopathy, progressive heart failure and arrhythmias [36–38].

5. Limits and perspectives

This study was single-center, thus the generalizability of the findings is limited. Nevertheless, it was carried out in one of the largest centers for the respiratory care of patients with DMD in France.

The results showed no link between tracheostomy and the risk

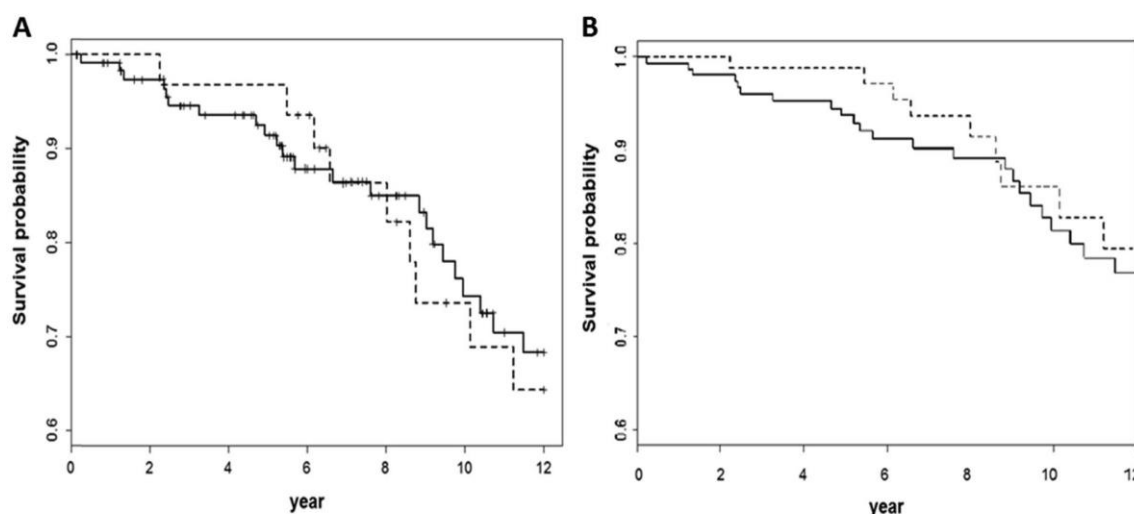


Fig. 2. A) Kaplan–Meier curve of survival time as a function of type of ventilation (Log-rank = 0.59, Non-significant). B) Survival curve, adjusted with Cox regression model of the survival time as a function of type of ventilation ($p = 0.87$, Non-significant).

Censored +
Invasive ventilation - - - - -
Non-invasive ———

of death, which is similar to all studies of survival in patients with DMD [14,15,31,32]. All the data were reviewed retrospectively. They had been collected in a busy outpatient environment in which conditions could not be controlled. However, there were very few missing data. Although a prospective approach would also improve the evidence, a randomized study would be complicated to perform. It is not possible in practice to propose a controlled trial since that the majority of the patients would likely refuse tracheostomy given that a non-invasive alternative is available.

Finally, ineffectiveness of NIV does not appear to be a risk factor for death since invasive mechanical ventilation provides an adequate solution. The risk factors for death were more related to the severity of swallowing disorders and cardiac function. It would be appropriate to compare current ventilation practices in patients with DMD on a national scale. Such a study should include the impact of cough assistance techniques associated with NIV in order to improve their effectiveness, since ineffective cough is a clear indication to switch from NIV to invasive ventilation [39].

Author contributions

Gh. Boussaïd, S. Bahrami, F. Lofaso and D. Orlikowski designed the study.

D. Orlikowski, F. Lofaso and H. Prigent are investigators of mechanical ventilation.

Gh. Boussaïd, DB. Santos, I. Vaugier, S. Pottier collected the data.

Gh. Boussaïd, S. Bahrami, F. Lofaso and D. Orlikowski analyzed the data, wrote the manuscript, and are the guarantors of the paper. All authors critically revised the manuscript.

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.

Conflicts of interest

None of the authors have any conflicts of interest regarding this article.

Acknowledgments

The authors thank Dr. A. Ogna for her help collecting sleep data.

References

- [1] P.N. Ray, B. Belfall, C. Duff, C. Logan, V. Kean, M.W. Thompson, J.E. Sylvester, J.L. Gorski, R.D. Schmickel, R.G. Worton, Cloning of the breakpoint of an X-21 translocation associated with Duchenne muscular dystrophy, *Nature* 318 (6047) (1985 Dec 19–1986 Jan 1) 672–675.
- [2] A.E. Emery, Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey, *Neuromuscul. Disord.* 1 (1) (1991) 19–29.
- [3] S. Tuffery-Giraud, C. Bérout, F. Leturcq, R.B. Yaou, D. Hamroun, L. Michel-Calemard, M.P. Moizard, R. Bernard, M. Cossée, P. Boisseau, M. Blayau, I. Creveaux, A. Guiochon-Mantel, B. de Martinville, C. Philippe, N. Monnier, E. Bieth, P. Khau Van Kien, F.O. Desmet, V. Humbertclaude, J.C. Kaplan, J. Chelly, M. Claustres, Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: a model of nationwide knowledgebase, *Hum. Mutat.* 30 (6) (2009 Jun) 934–945.
- [4] E. Bonilla, C.E. Samitt, A.F. Miranda, A.P. Hays, G. Salvati, S. DiMauro, L.M. Kunkel, E.P. Hoffman, L.P. Rowland, Duchenne muscular dystrophy: deficiency of dystrophin at the muscle cell surface, *Cell* 54 (4) (1988 Aug 12) 447–452.
- [5] T. Matsumura, T. Tamura, S. Kuru, Y. Kikuchi, M. Kawai, Carvedilol can prevent cardiac events in Duchenne muscular dystrophy, *Intern. Med.* 49 (14) (2010) 1357–1363.
- [6] 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, American Thoracic Society, Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement, *Am. J.*

- Respir. Crit. Care Med. 170 (4) (2004 Aug 15) 456–465.
- [7] A.K. Simonds, F. Muntoni, S. Heather, S. Fielding, Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy, *Thorax* 53 (11) (1998 Nov) 949–952.
 - [8] 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 (10) (2002 Dec) 926–929.
 - [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 (10) (2003 Dec) 804–812.
 - [10] M. Kohler, C.F. Clarenbach, C. Bahler, T. Brack, E.W. Russi, K.E. Bloch, Disability and survival in Duchenne muscular dystrophy, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80 (3) (2009 Mar) 320–325.
 - [11] M. Toussaint, M. Steens, G. Wasteels, P. Soudon, Diurnal ventilation via mouthpiece: survival in end-stage Duchenne patients, *Eur. Respir. J.* 28 (3) (2006 Sep) 549–555.
 - [12] J.-C. Raphael, S. Chevret, C. Chastang, F. Bouvet, Randomised trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy, *Lancet* 343 (8913) (1994 Jun 25) 1600–1604.
 - [13] F. Barbé, M.A. Quera-Salva, C. McCann, P. Gajdos, J.C. Raphael, J. de Lattre, A.G. Agustí, Sleep-related respiratory disturbances in patients with Duchenne muscular dystrophy, *Eur. Respir. J.* 7 (8) (1994 Aug) 1403–1408.
 - [14] J.R. Bach, A.S. Alba, L.R. Saporito, Intermittent positive pressure ventilation via the mouth as an alternative to tracheostomy for 257 ventilator users, *Chest* 103 (1) (1993 Jan) 174–182.
 - [15] D.A. McKim, N. Griller, C. LeBlanc, A. Woolnough, J. King, Twenty-four hour noninvasive ventilation in Duchenne muscular dystrophy: a safe alternative to tracheostomy, *Can. Respir. J.* 20 (1) (2013 Jan-Feb) e5–9.
 - [16] A.S. Slutsky, Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference, *Chest* 104 (6) (1993 Dec) 1833–1859.
 - [17] K. Bushby, R. Finkel, D.J. Birnkrant, L.E. Case, P.R. Clemens, L. Cripe, et al., Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. Part 2: implementation of multidisciplinary care, *Lancet Neurol.* 9 (2) (2010) 177–189.
 - [18] J.L. Stauffer, D.E. Olson, T.L. Petty, Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. A prospective study of 150 critically ill adult patients, *Am. J. Med.* 70 (1981) 65–76.
 - [19] M. Mehmood, K.N. Hor, H.R. Al-Khalidi, D.W. Benson, J.L. Jefferies, M.D. Taylor, G.F. Egnaczyk, S.V. Raman, S.K. Basu, L.H. Cripe, J. Germann, W. Mazur, Comparison of right and left ventricular function and size in Duchenne muscular dystrophy, *Eur. J. Radiol.* 84 (10) (2015 Oct) 1938–1942.
 - [20] S. Ward, M. Chatwin, S. Heather, A.K. Simonds, Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia, *Thorax* 60 (12) (2005 Dec) 1019–1024.
 - [21] J.P. Janssens, J.C. Borel, J.L. Pépin, SomnoNIV Group, Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation, *Thorax* 66 (5) (2011 May) 438–445.
 - [22] D. Orlikowski, H. Prigent, J. Gonzalez, T. Sharshar, J.C. Raphael, Long term domiciliary mechanical ventilation in patients with neuromuscular disease (indications, establishment and follow up), *Rev. Mal. Respir.* 22 (6 Pt1) (2005 Dec) 1021–1030.
 - [23] P. Soudon, M. Steens, M. Toussaint, A comparison of invasive versus noninvasive full-time mechanical ventilation in Duchenne muscular dystrophy, *Chron. Respir. Dis.* 5 (2) (2008) 87–93.
 - [24] A. Florian, A. Ludwig, M. Engelen, J. Waltenberger, S. Rösch, U. Sechtem, A. Yilmaz, Left ventricular systolic function and the pattern of late-gadolinium-enhancement independently and additively predict adverse cardiac events in muscular dystrophy patients, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 16 (2014 Sep 25) 81.
 - [25] J.R. Bach, M. Goncalves, Ventilator weaning by lung expansion and decannulation, *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 83 (7) (2004 Jul) 560–568.
 - [26] K.L. Christopher, Tracheostomy decannulation, *Respir. Care* 50 (2005) 538–541.
 - [27] A. Demoule, E. Girou, J.C. Richard, S. Taille, L. Brochard, Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation, *Intensive Care Med.* 32 (11) (2006 Nov) 1756–1765.
 - [28] K. Chadda, B. Louis, L. Benaïssa, D. Annane, P. Gajdos, J.C. Raphaël, et al., Physiological effects of decannulation in tracheostomized patients, *Intensive Care Med.* 28 (2002) 1761–1767.
 - [29] 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 (3) (2007) 167–177.
 - [30] J. Nardi, H. Prigent, B. Garnier, F. Lebarry, M.A. Quera-Salva, D. Orlikowski, F. Lofaso, Efficiency of invasive mechanical ventilation during sleep in Duchenne muscular dystrophy, *Sleep. Med.* 13 (8) (2012 Sep) 1056–1065.
 - [31] D.R. Hess, The growing role of noninvasive ventilation in patients requiring prolonged mechanical ventilation, *Respir. Care* 57 (6) (2012 Jun), 900-18-918-20.
 - [32] M. Villanova, B. Brancalion, A.D. Mehta, Duchenne muscular dystrophy: life prolongation by noninvasive ventilatory support, *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 93 (7) (2014 Jul) 595–599.
 - [33] M. Pane, I. Vasta, S. Messina, D. Sorletti, A. Aloysius, F. Sciarra, M. Mangiola, F. Kinali, E. Ricci, E. Mercuri, Feeding problems and weight gain in Duchenne muscular dystrophy, *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 10 (5–6) (2006 Sep-Nov) 231–236.
 - [34] K. Hanayama, M. Liu, Y. Higuchi, T. Fujiwara, T. Tsuji, K. Hase, T. Ishihara, Dysphagia in patients with Duchenne muscular dystrophy evaluated with a questionnaire and video fluorography, *Disabil. Rehabil.* 30 (7) (2008) 517–522.
 - [35] A. Florian, A. Ludwig, M. Engelen, J. Waltenberger, S. Rösch, U. Sechtem, A. Yilmaz, Left ventricular systolic function and the pattern of late-gadolinium-enhancement independently and additively predict adverse cardiac events in muscular dystrophy patients, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 16 (2014 Sep 25) 81.
 - [36] 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 (1) (2011 Jan) 47–51.
 - [37] W. Mazur, K.N. Hor, J.T. Germann, R.J. Fleck, H.R. Al-Khalidi, J.P. Wansapura, E.S. Chung, M.D. Taylor, J.L. Jefferies, D.W. Benson, W.M. Gottliebson, Patterns of left ventricular remodeling in patients with Duchenne muscular dystrophy: a cardiac MRI study of ventricular geometry, global function, and strain, *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 28 (1) (2012 Jan) 99–107.
 - [38] F. Stehling, C. Dohna-Schwake, U. Mellies, J. Große-Onnebrink, Decline in lung volume with Duchenne muscular dystrophy is associated with ventilation inhomogeneity, *Respir. Care* 60 (9) (2015 Sep) 1257–1263.
 - [39] M. Toussaint, K. Pernet, M. Steens, J. Haan, N. Sheers, Cough augmentation in subjects with Duchenne muscular dystrophy: comparison of air stacking via a resuscitator bag versus mechanical ventilation, *Respir. Care* 61 (1) (2016 Jan) 61–67.

CHAPITRE IV.

DISCUSSION GENERALE

Ce travail de thèse a permis des avancées significatives dans la compréhension de l'observance à la ventilation et de son impact chez les patients atteints de Dystrophie Myotonique de type 1. Il a également permis de confirmer la place de la ventilation invasive par trachéotomie comme technique suppléante à la ventilation non invasive sans risques à long terme sur la survie des patients neuromusculaires.

Toutefois, il comporte quelques biais inhérents à sa mise en place et à la qualité des données enregistrées dont il est important de discuter l'impact sur les conclusions des différents articles publiés.

Un biais de sélection

Les patients effectivement observés au cours de ces études ont été suivis à l'hôpital Raymond Poincaré, un établissement spécialisé dans la prise en charge respiratoire des patients neuromusculaires. Bien que nous ayons bien défini les critères d'inclusion des patients, la population cible étudiée ne concerne que les patients avec des troubles respiratoires.

Par conséquent, cet échantillon ne constitue pas un groupe représentatif de l'ensemble des populations étudiées et ne permet pas de généraliser les résultats et/ou d'extrapoler l'espérance de vie. Effectivement, la survie de ces patients est plus altérée donc avec un risque de décès plus accru que chez d'autres patients sans atteintes respiratoires : on aura tendance à sous-estimer la survie au sein de chaque population. Nous pouvons prendre l'exemple de la dystrophie musculaire de Duchenne, où dans notre étude, nous avons calculé une espérance de vie égale à 29 ans, alors que la littérature rapporte une espérance de vie avoisinant les 40 ans. Ce résultat est imputable au fait que les patients DMD présentant une insuffisance respiratoire

précoce auront une moins bonne survie que les patients ne présentant une insuffisance respiratoire que plus tardivement. Toutefois ce biais n'impact pas l'interprétation des facteurs associés à la survie de cette sous population, qui reste les mêmes que ceux rapportés par la littérature.

Etude mono-centrique dans un contexte d'hétérogénéité des pratiques en France

Ces études ont été menées en mono-centrique c'est-à-dire dans un seul établissement sur les quatorze centres de référence français des maladies neuromusculaires. Cependant, en France, les pratiques de prise en charge de la dépendance ventilatoire peuvent varier d'une équipe médicale à l'autre.

Effectivement, certaines équipes proposent au patient une trachéotomie dès qu'une dépendance ventilatoire permanente apparaît au risque d'entraîner des complications inhérentes à la trachéotomie, comme les pneumopathies récidivantes favorisées par les aspirations trachéales répétées.

Alors que pour, d'autres équipes, la proposition d'une ventilation continue non-invasive par défaut est devenue systématique car plus facilement réversible et gérable à domicile. Ces équipes sont alors parfois amenées à proposer plus tardivement la trachéotomie dans l'évolution de la maladie, alors qu'une aggravation insidieuse de l'état général du patient, souvent marquée par une perte de poids, peut rendre ce geste chirurgical très à risque de complications précoces, comme l'érosion du tronc artériel brachiocéphalique facilitée par la surinfection et la dénutrition entraînant un défaut de cicatrisation.

Au final l'indication d'une trachéotomie n'est donc pas sans risque et donc l'éviter ou la retarder pourrait paraître raisonnable si la ventilation non-invasive est efficace. Mais proposer une trachéotomie trop tardivement pourrait mettre en jeu le pronostic vital du patient du fait d'un état général plus altéré, parfois associé à une décompensation aiguë due à des problèmes intercurrents (aspiration bronchique, pneumonie, atélectasie, distension gastro-intestinale aiguë etc.).

D'autre part, une enquête administrative effectuée par l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris (APHP) en 2015, a décrit plusieurs cas d'hémorragies trachéales ayant entraîné le décès chez des patients myopathes dans les suites post-opératoires de la trachéotomie. Les conclusions de cette enquête étaient de revoir les modalités (précautions à prendre) de la trachéotomie.

Des recommandations de bonnes pratiques dans ce domaine devraient être élaborées dans la mesure où la prise en charge n'est pas homogène en France et que les choix thérapeutiques semblent modifier le pronostic vital des patients.

L'effet des techniques d'aides à la toux sur la survie

L'insuffisance respiratoire et la pneumonie sont les principales causes de mortalité et de comorbidité dans de nombreux NMDs. Au cours des infections respiratoires aiguës, les patients souffrant de NMDs développent une dyspnée, une hypercapnie et une réduction de la force musculaire respiratoire et de la fonction pulmonaire. Bien que la ventilation mécanique soit un élément essentiel de la gestion respiratoire, les techniques d'aide à la toux manuelle et ou

mécanique sont un élément stratégique essentiel pour les soins respiratoires des personnes atteintes de NMDs (Trebbia, Lacombe et al. 2005, Benditt and Boitano 2013). La littérature souligne que les difficultés à éliminer les sécrétions bronchiques représentent la principale cause de mortalité et de mobilité dans les troubles musculaires congénitaux (Esteban, Anzueto et al. 2002, Lloyd-Owen, Donaldson et al. 2005, Bellani, Laffey et al. 2016).

L'aide à la toux proximale est une technique qui vise à éliminer les sécrétions des voies aériennes centrales et qui est souvent décrite comme technique d'augmentation de la toux, qui soutient ou imite la toux. Le but principal est d'éliminer le mucus des voies respiratoires supérieures en augmentant (aidant) le débit expiratoire maximal pendant une manœuvre de toux. Le débit expiratoire maximal engendré par la toux peut être mesuré et on lui donne le terme de pic de toux ou « Peak flow » (PCF) (Lofaso, Prigent et al. 2005). La PCF est la mesure de résultat la plus courante et les valeurs de référence sont disponibles pour les enfants et les adultes.

En outre, les lignes directrices destinées à la prise en charge des enfants suggèrent que l'utilisation de diverses techniques d'aides à la toux réduit les séjours en unités de soins intensifs, améliorent la SpO₂, font reculer l'utilisation de techniques invasives pour l'élimination du mucus, et permettent de diminuer le travail respiratoire. Les études n'ont pas fait état de la mortalité, de la morbidité, de la qualité de vie, des événements indésirables graves. Les contre-indications de ces techniques comprennent le barotraumatisme, l'emphysème, ou l'hyperréactivité bronchique. A ce jour, il n'existe pas de publications contredisant les rapports d'efficacité ou décrivant des complications significatives sur l'utilisation d'aide à la toux (Benditt and Boitano 2013).

Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec précaution car ils mesurent les effets immédiats des interventions, c'est-à-dire réalisées à court terme (deux jours ou moins) et non pas sur du long terme.

De plus, l'efficacité est mesurée en milieu aigu des unités de soins intensifs. Des études de cohortes complémentaires, au domicile des patients permettraient de comparer et de mesurer l'impact de ces techniques à long terme sur la qualité de vie, et sur la survie de ces patients.

En outre, ce traitement essentiel n'est pas offert ou n'est pas efficace dans certains hôpitaux. Il n'existe à ce jour aucun consensus sur la norme minimale de soins aux patients atteints de NMDs. Effectivement la gestion des sécrétions chez les personnes atteintes d'autres NMDs, doit être discutée. Et dans ce continuum des soins respiratoires, il est essentiel d'avoir un consensus sur la prise en charge des enfants et des adultes neuromusculaires.

Il est également primordial que tous les membres de l'équipe multidisciplinaire aient une compréhension de la pathophysiologie respiratoire et des modes efficaces d'aides à la toux chez les patients atteints de NMDs. Mais également, organiser des programmes d'éducatifs thérapeutiques dans l'objectif d'une délégation des soins aux familles et/ou aux aidants qui accompagnent le patient au cours de sa vie quotidienne.

Une surestimation de l'observation à la ventilation

L'Organisation Mondiale de la Santé définit l'observance, ou adhérence (anciennement compliance) comme «la mesure selon laquelle le comportement d'une personne, la prise de médicaments, le suivi d'un régime, et/ou l'exécution de changement de style de vie, correspond aux recommandations d'un professionnel de santé» (OMS, 2003). Nous parlons ici

d'observance à la ventilation c'est-à-dire le ratio de la ventilation effective sur la ventilation prescrite. Chez le patient atteint de dystrophie Myotonique de type 1, cette observance est multifactorielle et par conséquent difficilement mesurable.

D'autre part, les données sur la ventilation effective sont relevées de manière hebdomadaire ou mensuelle au domicile du patient par un technicien spécialisé en ventilation. La machine calcule à partir de ces chiffres une moyenne arithmétique c'est-à-dire la somme des valeurs d'observance journalière divisée par le nombre de jours suivis. Cette méthode de calcul ne tient pas compte de la variabilité de l'observance par le patient, en d'autres termes elle surestime la qualité d'observance. Ce qui explique en partie que notre échantillon avait une bonne observance au cours de la première année. Pour tenir compte de cette variabilité d'observance, il serait intéressant que les prestataires tiennent compte de celle-ci, à l'aide d'air sous la courbe et non plus avec des méthodes de moyennes arithmétiques. Cela nous donnerait une vision réelle de l'observance chez ces patients et nous permettrait d'étudier pourquoi une telle variabilité survient au cours du temps.

L'impact de la corticothérapie sur la survie des patients neuromusculaires.

Les maladies neuromusculaires se caractérisent par une faiblesse musculaire progressive, entraînant parfois une perte de la marche conduisant à une dépendance en fauteuil roulant associée ou non à des complications respiratoires et/ou cardiaques.

A ce jour, l'arsenal thérapeutique mis en place reste essentiellement symptomatique : appareillage ventilatoire, orthopédique, traitement des infections respiratoires, et prise en charge des répercussions cardiaques.

Néanmoins, depuis environ 30 ans, les pays Anglo-Saxons notamment les Etats-Unis et le Canada utilisent des corticoïdes chez ces patients, en particulier chez ceux atteints d'une dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).

La corticothérapie permet de ralentir la dégradation des fonctions motrices en permettant une prolongation de la marche, un maintien des paramètres ventilatoires et avec un effet probablement protecteur sur le myocarde (Schram G, 2013).

En effet, une récente étude canadienne, a évalué l'impact de la corticothérapie (initialement prescrite pour son action sur la motricité) sur la fonction cardiaque et plus spécifiquement sur la mortalité chez des patients atteints d'une myopathie de Duchenne (Schram G, 2013). Effectivement, chez les patients recevant une corticothérapie, la mortalité, s'est avérée significativement inférieure à celle du le groupe non traité. D'autre part, l'étude a mis en évidence un lien significatif entre le traitement par corticothérapie et la réduction de l'apparition d'une atteinte cardiaque.

Plusieurs autres essais contrôlés, randomisés ont également montré un effet bénéfique à court-terme (6 à 2 ans), des corticoïdes, sur la force musculaire et sur la perte de la marche (repousser de 1 à 3 ans) chez les patients DMD.

Nous n'avons pas pris en compte l'effet de la corticothérapie dans ce travail, pour plusieurs raisons fondamentales.

En France, l'introduction de corticoïdes dans la DMD s'est popularisée depuis seulement une dizaine d'année, à l'aide d'un observatoire créé en 2005. Ce projet avait comme objectif de

proposer un protocole de traitement et de suivi chez des patients DMD sous corticoïdes afin de faciliter et uniformiser les pratiques sur le territoire français.

En conséquence, pour évaluer l'effet des corticoïdes sur la survie de nos patients, il serait nécessaire d'avoir un suivi plus long des patients ayant bénéficié de ce type de traitement.

D'autre part, les études ont été réalisées uniquement chez des patients DMD, son effet est à nuancer en fonction de la clinique et reste à démontrer dans d'autres pathologies.

Enfin, bien que le protocole classique, le plus utilisé, soit la posologie de 0,75 mg/kg/jour de prednisone (Griggs RC, 2013), il est important de souligner l'extrême diversité des autres protocoles, tant en Europe qu'en Amérique du Nord, et qu'il serait difficile, dans ces conditions, de juger de leur impact respectif, sans passer par une standardisation.

D'autres stratégies thérapeutiques issues de la connaissance des gènes (saut d'exon, Trans lecture de codons stop, surexpression de l'utrophine...), apparaîtront dans les prochaines années et devront être prises en compte pour mesurer l'impact de l'ensemble de la prise en charge globale sur la survie des patients neuromusculaires.

CHAPITRE V.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre travail a permis d'éclaircir la littérature sur les facteurs influençant l'observance de la ventilation non invasive des patients atteints de la Dystrophie myotonique de type 1. Les conclusions de cette analyse ont permis de proposer une surveillance ciblée et/ou de mettre en place des programmes d'éducation thérapeutique. Nous avons également mise en évidence un lien probable entre l'observance à la ventilation et la mortalité à 10 ans chez ces patients. Toutefois, l'introduction de la mise en route de la ventilation mécanique chez ces patients est mal définie et doit être spécifiée.

L'utilisation de la ventilation invasive comme technique de ventilation chez les patients atteints de maladies neuromusculaires s'inscrit dans un faux débat. Effectivement, nos différentes études nous ont permis de mettre en évidence l'absence de lien entre le décès et l'utilisation d'une trachéotomie comme méthode de ventilation. D'autre part, chez les patients atteints d'une maladie neuromusculaire dépendant au ventilateur et où la ventilation non invasive est inefficace, le pronostic vital est engagé, de sorte que la transition vers une ventilation invasive est cruciale pour maintenir en vie le patient.

Toutefois, le moment de son indication reste à démontrer. Son utilisation précoce, n'est pas recommandée tant qu'il n'y pas d'échec des techniques non invasives. Cependant son utilisation tardive multiplie les risques de complications, comme l'observation d'une déformation de la trachée dans certaines pathologies telle que la Dystrophie de Duchenne (Baydur and Kanel 2003), rendant le risque d'hémorragie accru et nécessitant une surveillance en soins intensifs, tout en provoquant un inconfort chez le patient. De plus, dans le cadre d'une mise en place

d'urgence de la trachéotomie, le risque de décès est multiplié. Ces observations nécessiterait d'approfondir nos réflexions sur des pistes d'évaluations de la fonction trachéale et de son stade de détérioration pour établir un consensus sur la mise en place idéale d'une trachéotomie.

Nos données confirment la nécessité d'une spécification plus précise des critères d'initiation à la ventilation en fonction de l'étiologie, du processus pathologique, de l'insuffisance respiratoire, du taux de progression, des signes cliniques et des symptômes du patient. L'intégration sociale et la qualité de vie de ces patients doivent être étudiées.

La survie des patients neuromusculaires est difficilement modélisable. Leur complexité et leur hétérogénéité imputables en grande partie à la rareté de ces pathologies demanderait des efforts supplémentaires sur la collecte des données et donc une analyse plus fine de la survie, en incluant des données épigénétiques, sociologiques, et psychométriques.

BIBLIOGRAPHIE

(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.

Akman, H. O., C. Karadimas, Y. Gyftodimou, M. Grigoriadou, H. Kokotas, A. Konstantinidou, H. Anninos, E. Patsouris, H. M. Thaker, J. B. Kaplan, I. Besharat, K. Hatzikonstantinou, S. Fotopoulos, S. Dimauro and M. B. Petersen (2006). "Prenatal diagnosis of glycogen storage disease type IV." Prenat Diagn **26**(10): 951-955.

Albert, T., J. F. Ravaud and g. Tetrafigap (2005). "Rehabilitation of spinal cord injury in France: a nationwide multicentre study of incidence and regional disparities." Spinal Cord **43**(6): 357-365.

Alberti, C., J. F. Timsit and S. Chevret (2005). "[Survival analysis - the log rank test]." Rev Mal Respir **22**(5 Pt 1): 829-832.

Alberti, C., J. F. Timsit and S. Chevret (2005). "[Survival analysis: how to manage censored data? The Kaplan-Meier's method]." Rev Mal Respir **22**(2 Pt 1): 333-337.

Allen, S. M., B. Hunt and M. Green (1985). "Fall in vital capacity with posture." Br J Dis Chest **79**(3): 267-271.

Alluaume, R. (1951). "[Pulmotor; apparatus for assisted or controlled respiration]." Anesth Anal **8**(1): 42-46.

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

Ammendola, E., V. Russo, L. Politano, L. Santangelo and R. Calabro (2006). "Is heart rate variability a valid parameter to predict sudden death in patients with Becker's muscular dystrophy?" Heart **92**(11): 1686-1687.

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.

Argon, M., Y. Secil, U. Duygun, I. Aydogdu, K. Kocacelebi, H. Ozkilic and C. Ertekin (2004). "The value of scintigraphy in the evaluation of oropharyngeal dysphagia." Eur J Nucl Med Mol Imaging **31**(1): 94-98.

Ausems, M. G., J. Verbiest, M. P. Hermans, M. A. Kroos, F. A. Beemer, J. H. Wokke, L. A. Sandkuijl, A. J. Reuser and A. T. van der Ploeg (1999). "Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling." Eur J Hum Genet **7**(6): 713-716.

Aydogdu, I., C. Ertekin, S. Tarlaci, B. Turman, N. Kiylioglu and Y. Secil (2001). "Dysphagia in lateral medullary infarction (Wallenberg's syndrome): an acute disconnection syndrome in premotor neurons related to swallowing activity?" Stroke **32**(9): 2081-2087.

Azulay, J. P. (2006). "[The diagnosis of chronic axonal polyneuropathy: the poorly understood chronic polyradiculoneuritides]." Rev Neurol (Paris) **162**(12): 1292-1295.

Azulay, J. P. (2006). "[The extent of the clinical manifestations of chronic polyradiculoneuropathy]." Rev Neurol (Paris) **162**(4): 518-521.

Bach, J. R. (1993). "A comparison of long-term ventilatory support alternatives from the perspective of the patient and care giver." Chest **104**(6): 1702-1706.

Bach, J. R. (1995). "Management of post-polio respiratory sequelae." Ann N Y Acad Sci **753**: 96-102.

Bach, J. R., C. Bianchi, J. Finder, T. Fragasso, M. R. Goncalves, Y. Ishikawa, A. K. Ramlall, D. McKim, E. Servera, A. Vianello, M. Villanova and J. C. Winck (2007). "Tracheostomy tubes

are not needed for Duchenne muscular dystrophy." Eur Respir J **30**(1): 179-180; author reply 180-171.

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., V. Niranjan and B. Weaver (2000). "Spinal muscular atrophy type 1: A noninvasive respiratory management approach." Chest **117**(4): 1100-1105.

Badrising, U. A., M. Maat-Schieman, S. G. van Duinen, F. Breedveld, P. van Doorn, B. van Engelen, F. van den Hoogen, J. Hoogendijk, C. Howeler, A. de Jager, F. Jennekens, P. Koehler, H. van der Leeuw, M. de Visser, J. J. Verschuuren and A. R. Wintzen (2000). "Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study." Neurology **55**(9): 1385-1387.

Barbe, F., M. A. Quera-Salva, C. McCann, P. Gajdos, J. C. Raphael, J. de Lattre and A. G. Agusti (1994). "Sleep-related respiratory disturbances in patients with Duchenne muscular dystrophy." Eur Respir J **7**(8): 1403-1408.

Baydur, A. and G. Kanel (2003). "Tracheobronchomalacia and tracheal hemorrhage in patients with Duchenne muscular dystrophy receiving long-term ventilation with uncuffed tracheostomies." Chest **123**(4): 1307-1311.

Baydur, A., E. Layne, H. Aral, N. Krishnareddy, R. Topacio, G. Frederick and W. Bodden (2000). "Long term non-invasive ventilation in the community for patients with musculoskeletal disorders: 46 year experience and review." Thorax **55**(1): 4-11.

Becker, P. E. and F. Kiener (1955). "[A new x-chromosomal muscular dystrophy]." Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr **193**(4): 427-448.

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.

Begin, R., M. A. Bureau, L. Lupien, J. P. Bernier and B. Lemieux (1982). "Pathogenesis of respiratory insufficiency in myotonic dystrophy: the mechanical factors." Am Rev Respir Dis **125**(3): 312-318.

Bellani, G., J. G. Laffey, T. Pham, E. Fan, L. Brochard, A. Esteban, L. Gattinoni, F. van Haren, A. Larsson, D. F. McAuley, M. Ranieri, G. Rubenfeld, B. T. Thompson, H. Wrigge, A. S. Slutsky, A. Pesenti, L. S. Investigators and E. T. Group (2016). "Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries." JAMA **315**(8): 788-800.

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.

Bernatsky, S., L. Joseph, C. A. Pineau, P. Belisle, J. F. Boivin, D. Banerjee and A. E. Clarke (2009). "Estimating the prevalence of polymyositis and dermatomyositis from administrative data: age, sex and regional differences." Ann Rheum Dis **68**(7): 1192-1196.

Böhmer (1912). "Theorie der unabhängigen Wahrscheinlichkeiten Rapports." Mémoires et procès verbaux du 7ème congrès international d'actuares. Amsterdam **2**: 327 – 343.

Bourke, S. C., R. E. Bullock, T. L. Williams, P. J. Shaw and G. J. Gibson (2003). "Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life." Neurology **61**(2): 171-177.

Bourke, S. C., M. Tomlinson, T. L. Williams, R. E. Bullock, P. J. Shaw and G. J. Gibson (2006). "Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial." Lancet Neurol **5**(2): 140-147.

Bradley, W. G., F. Anderson, M. Bromberg, L. Gutmann, Y. Harati, M. Ross, R. G. Miller and A. C. S. Group (2001). "Current management of ALS: comparison of the ALS CARE Database and the AAN Practice Parameter. The American Academy of Neurology." Neurology 57(3): 500-504.

Braitman, L. E. and P. R. Rosenbaum (2002). "Rare outcomes, common treatments: analytic strategies using propensity scores." Ann Intern Med 137(8): 693-695.

Brook, J. D., M. E. McCurrach, H. G. Harley, A. J. Buckler, D. Church, H. Aburatani, K. Hunter, V. P. Stanton, J. P. Thirion, T. Hudson and et al. (1992). "Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member." Cell 69(2): 385.

Bushby, K. M. and J. S. Beckmann (1995). "The limb-girdle muscular dystrophies--proposal for a new nomenclature." Neuromuscul Disord 5(4): 337-343.

Bushby, K. M., M. Thambyayah and D. Gardner-Medwin (1991). "Prevalence and incidence of Becker muscular dystrophy." Lancet 337(8748): 1022-1024.

Cacoub, P., A. Sbai, B. Wechsler, T. Maisonobe, P. Pariser and J. C. Piette (1999). "[Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy and hepatitis C virus]." Rev Med Interne 20(12): 1146-1147.

Carter, G. T., R. T. Abresch, W. M. Fowler, Jr., E. R. Johnson, D. D. Kilmer and C. M. McDonald (1995). "Profiles of neuromuscular diseases. Hereditary motor and sensory neuropathy, types I and II." Am J Phys Med Rehabil 74(5 Suppl): S140-149.

Carter, G. T., R. T. Abresch, W. M. Fowler, Jr., E. R. Johnson, D. D. Kilmer and C. M. McDonald (1995). "Profiles of neuromuscular diseases. Spinal muscular atrophy." Am J Phys Med Rehabil 74(5 Suppl): S150-159.

Centers for Disease, C. and Prevention (2009). "Prevalence of Duchenne/Becker muscular dystrophy among males aged 5-24 years - four states, 2007." MMWR Morb Mortal Wkly Rep **58**(40): 1119-1122.

Chailleux, E., B. Fauroux, F. Binet, B. Dautzenberg and J. M. Polu (1996). "Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory." Chest **109**(3): 741-749.

Chen, Y. S., H. H. Shih, T. H. Chen, C. H. Kuo and Y. J. Jong (2012). "Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in spinal muscular atrophy types II and III." J Pediatr **160**(3): 447-451 e441.

Chevret, S. (2001). "Logistic or Cox model to identify risk factors of nosocomial infection: still a controversial issue." Intensive Care Med **27**(10): 1559-1560.

Chopin (2007). "L'histoire de la ventilation mécanique : des machines et des hommes." Réanimation **16**: 4-12.

Costabel, U. and G. W. Hunninghake (1999). "ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders." Eur Respir J **14**(4): 735-737.

Cox, D. (1972). "Regression model and life tables (with discussion)." J Roy Stat Soc B **34**: 187 – 220.

D'Agostino, R. B., Jr. (1998). "Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group." Stat Med **17**(19): 2265-2281.

Dalakas, M. C. (1991). "Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis." N Engl J Med **325**(21): 1487-1498.

de Die-Smulders, C. E., C. J. Howeler, C. Thijs, J. F. Mirandolle, H. B. Anten, H. J. Smeets, K. E. Chandler and J. P. Geraedts (1998). "Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy." Brain **121** (Pt 8): 1557-1563.

Desquilbet, L. and L. Meyer (2005). "[Time-dependent covariates in the Cox proportional hazards model. Theory and practice]." Rev Epidemiol Sante Publique **53**(1): 51-68.

Dixon, B. (1977). "Medicine and the media: polio still paralyses (Albert Sabin, Jonas Salk)." Br J Hosp Med **18**(6): 595.

Dobloug, C., T. Garen, H. Bitter, J. Stjerne, G. Stenseth, L. Grovle, M. Sem, J. T. Gran and O. Molberg (2015). "Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort." Ann Rheum Dis **74**(8): 1551-1556.

Dorobek, M., S. M. van der Maarel, R. J. Lemmers, B. Ryniewicz, D. Kabzinska, R. R. Frants, M. Gawel, J. Walecki and I. Hausmanowa-Petrusewicz (2015). "Early-onset facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1 with some atypical features." J Child Neurol **30**(5): 580-587.

Drinker, P. and L. A. Shaw (1929). "AN APPARATUS FOR THE PROLONGED ADMINISTRATION OF ARTIFICIAL RESPIRATION: I. A Design for Adults and Children." J Clin Invest **7**(2): 229-247.

Duchenne (1867). "The Pathology of Paralysis with Muscular Degeneration (Paralysie Myosclerotique), or Paralysis with Apparent Hypertrophy." Br Med J **2**(363): 541-542.

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.

- Eagle, M., J. Bourke, R. Bullock, M. Gibson, J. Mehta, D. Giddings, V. Straub and K. Bushby (2007). "Managing Duchenne muscular dystrophy--the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival." Neuromuscul Disord **17**(6): 470-475.
- Emery, A. (1998). "Neuromuscular disorders: clinical and molecular genetics." Chichester: John Wiley and Sons Limited.
- Emery, A. E. (1991). "Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey." Neuromuscul Disord **1**(1): 19-29.
- Emery, A. E. (2002). "The muscular dystrophies." Lancet **359**(9307): 687-695.
- Engstrom, C. G. (1954). "Treatment of severe cases of respiratory paralysis by the Engstrom universal respirator." Br Med J **2**(4889): 666-669.
- Ertekin, C., I. Aydogdu, S. Tarlaci, A. B. Turman and N. Kiylioglu (2000). "Mechanisms of dysphagia in suprabulbar palsy with lacunar infarct." Stroke **31**(6): 1370-1376.
- Ertekin, C., I. Aydogdu, N. Yuceyar, N. Kiylioglu, S. Tarlaci and B. Uludag (2000). "Pathophysiological mechanisms of oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis." Brain **123 (Pt 1)**: 125-140.
- Ertekin, C., Y. Secil, N. Yuceyar and I. Aydogdu (2004). "Oropharyngeal dysphagia in polymyositis/dermatomyositis." Clin Neurol Neurosurg **107**(1): 32-37.
- Ertekin, C., N. Yuceyar, Aydogdu and H. Karasoy (2001). "Electrophysiological evaluation of oropharyngeal swallowing in myotonic dystrophy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **70**(3): 363-371.
- Ertekin, C., N. Yuceyar and I. Aydogdu (1998). "Clinical and electrophysiological evaluation of dysphagia in myasthenia gravis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **65**(6): 848-856.
- Esteban, A., A. Anzueto, I. Alia, F. Gordo, C. Apezteguia, F. Palizas, D. Cide, R. Goldwaser, L. Soto, G. Buggedo, C. Rodrigo, J. Pimentel, G. Raimondi and M. J. Tobin (2000). "How is

mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review." Am J Respir Crit Care Med **161**(5): 1450-1458.

Esteban, A., A. Anzueto, F. Frutos, I. Alia, L. Brochard, T. E. Stewart, S. Benito, S. K. Epstein, C. Apezteguia, P. Nightingale, A. C. Arroliga, M. J. Tobin and G. Mechanical Ventilation International Study (2002). "Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study." JAMA **287**(3): 345-355.

Falaize, L., K. Leroux, H. Prigent, B. Louis, S. Khirani, D. Orlikowski, B. Fauroux and F. Lofaso (2014). "Battery life of portable home ventilators: effects of ventilator settings." Respir Care **59**(7): 1048-1052.

Fernandez, J. A., A. Fernandez-Valinas, D. Hernandez, J. Orozco and A. Lugo (2015). "Myasthenic Crisis in an Elderly Patient with Positive Antibodies against Acetylcholine and Anti-MuSK, Successfully Treated with Noninvasive Mechanical Ventilation." Case Rep Crit Care **2015**: 624718.

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.

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.

Fleming TR, H. D. (1991). "Counting Processes and Survival AnalysisWiley." John Wiley and Sons, New York.

Foldvari, A., N. Kovacs, V. Sipos, G. Merth, F. Vincze, M. Szucs and J. Sandor (2015). "Estimation of incidence, prevalence, and age-at-diagnosis of myasthenia gravis among adults by hospital discharge records." Wien Klin Wochenschr **127**(11-12): 459-464.

Franques, J., J. P. Azulay, J. Pouget and S. Attarian (2010). "[Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy]." Rev Med Interne **31**(6): 411-416.

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.

Gamez, J., M. D. Calzada, G. Sampol and C. Cervera (2000). "[Non-compliance with home ventilation treatment in patients with Steinert's myotonic dystrophy (DM-1) who experience respiratory problems during sleep]." Neurologia **15**(8): 376-377.

Gibson, G. J., N. B. Pride, J. N. Davis and L. C. Loh (1977). "Pulmonary mechanics in patients with respiratory muscle weakness." Am Rev Respir Dis **115**(3): 389-395.

Gilmartin, J. J., B. G. Cooper, C. J. Griffiths, T. J. Walls, D. Veale, T. N. Stone, J. W. Osselton, P. Hudgson and G. J. Gibson (1991). "Breathing during sleep in patients with myotonic dystrophy and non-myotonic respiratory muscle weakness." Q J Med **78**(285): 21-31.

Gonzalez, J., T. Sharshar, N. Hart, K. Chadda, J. C. Raphael and F. Lofaso (2003). "Air leaks during mechanical ventilation as a cause of persistent hypercapnia in neuromuscular disorders." Intensive Care Med **29**(4): 596-602.

Groh, W. J., M. R. Groh, C. Saha, J. C. Kincaid, Z. Simmons, E. Ciafaloni, R. Pourmand, R. F. Otten, D. Bhakta, G. V. Nair, M. M. Marashdeh, D. P. Zipes and R. M. Pascuzzi (2008). "Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1." N Engl J Med **358**(25): 2688-2697.

Grossiord, A. (1961). "[Rehabilitation in poliomyelitis]." Ouest Med **14**: 929-946.

Guilleminault, C., R. Stoohs and M. A. Quera-Salva (1992). "Sleep-related obstructive and nonobstructive apneas and neurologic disorders." Neurology **42**(7 Suppl 6): 53-60.

H, D. (1917). "Das Werden des Pulmotors." Drägerhefte Nr **57/58**. : 495 – 496.

Hagemans, M. L., W. J. Hop, P. A. Van Doorn, A. J. Reuser and A. T. Van der Ploeg (2006). "Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease." Neurology **66**(4): 581-583.

Harley, H. G., K. V. Walsh, S. Rundle, J. D. Brook, M. Sarfarazi, M. C. Koch, J. L. Floyd, P. S. Harper and D. J. Shaw (1991). "Localisation of the myotonic dystrophy locus to 19q13.2-19q13.3 and its relationship to twelve polymorphic loci on 19q." Hum Genet **87**(1): 73-80.

Hart, N., M. I. Polkey, T. Sharshar, L. Falaize, B. Fauroux, J. C. Raphael and F. Lofaso (2003). "Limitations of sniff nasal pressure in patients with severe neuromuscular weakness." J Neurol Neurosurg Psychiatry **74**(12): 1685-1687.

HAS (2006). "Modalités pratiques de la ventilation non invasive en pression positive, au long cours, à domicile, dans les maladies neuromusculaires. ." Haute autorité de santé, AFM.

Hatakeyama, S., J. Suzuki, T. Murakami, T. Nagaoka, M. Suzuki, K. Sakamoto, S. Aoki, R. Matsuoka and M. Uchigata (2000). "[Respiratory failure due to diaphragmatic dysfunction in Charcot-Marie-Tooth disease: a case report]." Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi **38**(8): 637-641.

Heatwole, C., R. Bode, N. Johnson, J. Dekdebrun, N. Dilek, M. Heatwole, J. E. Hilbert, E. Luebbe, W. Martens, M. P. McDermott, N. Rothrock, C. Thornton, B. G. Vickrey, D. Victorson and R. Moxley, 3rd (2014). "Myotonic Dystrophy Health Index: initial evaluation of a disease-specific outcome measure." Muscle Nerve **49**(6): 906-914.

Heatwole, C., R. Bode, N. Johnson, C. Quinn, W. Martens, M. P. McDermott, N. Rothrock, C. Thornton, B. Vickrey, D. Victorson and R. Moxley, 3rd (2012). "Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1)." Neurology **79**(4): 348-357.

Heatwole, C., N. Johnson, R. Bode, J. Dekdebrun, N. Dilek, J. E. Hilbert, E. Luebbe, W. Martens, M. P. McDermott, C. Quinn, N. Rothrock, C. Thornton, B. G. Vickrey, D. Victorson and R. T. Moxley, 3rd (2015). "Patient-Reported Impact of Symptoms in Myotonic Dystrophy Type 2 (PRISM-2)." Neurology **85**(24): 2136-2146.

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.

Hess, D. R. (2006). "Noninvasive ventilation in neuromuscular disease: equipment and application." Respir Care **51**(8): 896-911; discussion 911-892.

Hughes, R. A., P. Bouche, D. R. Cornblath, E. Evers, R. D. Hadden, A. Hahn, I. Illa, C. L. Koski, J. M. Leger, E. Nobile-Orazio, J. Pollard, C. Sommer, P. Van den Bergh, P. A. van Doorn and I. N. van Schaik (2006). "European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society." Eur J Neurol **13**(4): 326-332.

Hyvernath, H., H. Gaid, E. Cassuto-Viguiet, C. Desnuelle and J. Bracco (1997). "[Acute renal failure disclosing Mc Ardle disease]." Presse Med **26**(1): 17.

Ishibashi-Ueda, H., M. Imakita, C. Yutani, S. Takahashi, K. Yazawa, T. Kamiya and I. Nonaka (1990). "Congenital nemaline myopathy with dilated cardiomyopathy: an autopsy study." Hum Pathol **21**(1): 77-82.

Jakes, R. W., S. C. Bae, W. Louthrenoo, C. C. Mok, S. V. Navarra and N. Kwon (2012). "Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality." Arthritis Care Res (Hoboken) **64**(2): 159-168.

- Jammes, Y., J. Pouget, C. Grimaud and G. Serratrice (1985). "Pulmonary function and electromyographic study of respiratory muscles in myotonic dystrophy." Muscle Nerve **8**(7): 586-594.
- 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, E. R., R. T. Abresch, G. T. Carter, D. D. Kilmer, W. M. Fowler, Jr., B. J. Sigford and R. L. Wanlass (1995). "Profiles of neuromuscular diseases. Myotonic dystrophy." Am J Phys Med Rehabil **74**(5 Suppl): S104-116.
- Khirani, S., A. Ramirez, V. Delord, K. Leroux, F. Lofaso, S. Hautot, M. Toussaint, D. Orlikowski, B. Louis and B. Fauroux (2014). "Evaluation of ventilators for mouthpiece ventilation in neuromuscular disease." Respir Care **59**(9): 1329-1337.
- Kilmer, D. D., R. T. Abresch, M. A. McCrory, G. T. Carter, W. M. Fowler, Jr., E. R. Johnson and C. M. McDonald (1995). "Profiles of neuromuscular diseases. Facioscapulohumeral muscular dystrophy." Am J Phys Med Rehabil **74**(5 Suppl): S131-139.
- Kohler, M., C. F. Clarenbach, C. Bahler, T. Brack, E. W. Russi and K. E. Bloch (2009). "Disability and survival in Duchenne muscular dystrophy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(3): 320-325.
- Konagaya, M., H. Honda, M. Sakai and M. Iida (1995). "Transmission of dystrophinopathy by X-chromosome inversion." Neurology **45**(7): 1409-1410.
- Kurz, C. (1984). "[National survey by ANTADIR (National Association for the Home Treatment of Chronic Respiratory Insufficiency) of patients treated at home for chronic respiratory insufficiency in the corresponding sector]." Soins(423): 33-36.

- Laffont, I., M. Julia, V. Tiffreau, A. Yelnik, C. Herisson and J. Pelissier (2010). "Aging and sequelae of poliomyelitis." Ann Phys Rehabil Med **53**(1): 24-33.
- Lakhanpal, S., J. T. Lie, D. L. Conn and W. J. Martin, 2nd (1987). "Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis: a clinicopathological analysis of 65 autopsy cases." Ann Rheum Dis **46**(1): 23-29.
- Lassen, H. C. (1953). "A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency." Lancet **1**(6749): 37-41.
- Laub, M., S. Berg and B. Midgren (2006). "Symptoms, clinical and physiological findings motivating home mechanical ventilation in patients with neuromuscular diseases." J Rehabil Med **38**(4): 250-254.
- Lawlor, M. W., C. A. Ottenheijm, V. L. Lehtokari, K. Cho, K. Pelin, C. Wallgren-Pettersson, H. Granzier and A. H. Beggs (2011). "Novel mutations in NEB cause abnormal nebulin expression and markedly impaired muscle force generation in severe nemaline myopathy." Skelet Muscle **1**(1): 23.
- Lee, S. Y. and R. A. Wolfe (1998). "A simple test for independent censoring under the proportional hazards model." Biometrics **54**(3): 1176-1182.
- Leger, J. M. (2006). "[Historical evolution of the concept of chronic polyradiculoneuropathy]." Rev Neurol (Paris) **162**(4): 515-517.
- Liquori, C. L., K. Ricker, M. L. Moseley, J. F. Jacobsen, W. Kress, S. L. Naylor, J. W. Day and L. P. Ranum (2001). "Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9." Science **293**(5531): 864-867.
- Lloyd-Owen, S. J., G. C. Donaldson, N. Ambrosino, J. Escarabill, R. Farre, B. Fauroux, D. Robert, B. Schoenhofer, A. K. Simonds and J. A. Wedzicha (2005). "Patterns of home

mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey." Eur Respir J **25**(6): 1025-1031.

Lofaso, F., H. Prigent, D. Orlikowski, G. Trebbia, M. Lejaille, L. Falaize, A. Louis, M. Ruquet and J. C. Raphael (2005). "[Neuromuscular diseases in adults: which respiratory muscle explorations for what type of management?]." Rev Mal Respir **22**(1 Pt 2): 2S78-85.

Lofaso, F., H. Prigent, V. Tiffreau, N. Menoury, M. Toussaint, A. F. Monnier, N. Stremler, C. Devaux, K. Leroux, D. Orlikowski, C. Mauri, I. Pin, S. Sacconi, C. Pereira, J. L. Pepin, B. Fauroux and g. Association Francaise Contre les Myopathies research (2014). "Long-term mechanical ventilation equipment for neuromuscular patients: meeting the expectations of patients and prescribers." Respir Care **59**(1): 97-106.

M.-A. Hamon, N. M., F. Dubas, I. Pénisson-Besnier (2007). "Study of respiratory disorders in 64 patients with myotonic dystrophy type 1." neurological review **163**(4): 7-273.

Magnus, T., M. Beck, R. Giess, I. Puls, M. Naumann and K. V. Toyka (2002). "Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival." Muscle Nerve **25**(5): 709-714.

Mahe, C. and S. Chevret (2001). "Analysis of recurrent failure times data: should the baseline hazard be stratified?" Stat Med **20**(24): 3807-3815.

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.

Marie, I., E. Hachulla, P. Y. Hatron, M. F. Hellot, H. Levesque, B. Devulder and H. Courtois (2001). "Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis." J Rheumatol **28**(10): 2230-2237.

Marin, B., B. Hamidou, P. Couratier, M. Nicol, A. Delzor, M. Raymondeau, M. Druet-Cabanac, G. Lautrette, F. Boumediene, P. M. Preux and A. L. S. i. L. French register of (2014). "Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe--the French register of ALS in Limousin (FRALim register)." Eur J Neurol **21**(10): 1292-1300, e1278-1299.

Martin, M. A., A. Lucia, J. Arenas and A. L. Andreu (1993). Glycogen Storage Disease Type V. GeneReviews(R). R. A. Pagon, M. P. Adam, H. H. Ardinger et al. Seattle (WA).

Martinez, B. A. and B. D. Lake (1987). "Childhood nemaline myopathy: a review of clinical presentation in relation to prognosis." Dev Med Child Neurol **29**(6): 815-820.

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.

Mathieu, J. and C. Prevost (2012). "Epidemiological surveillance of myotonic dystrophy type 1: a 25-year population-based study." Neuromuscul Disord **22**(11): 974-979.

Matsumura, T., T. Saito, H. Fujimura, S. Shinno and S. Sakoda (2011). "[A longitudinal cause-of-death analysis of patients with Duchenne muscular dystrophy]." Rinsho Shinkeigaku **51**(10): 743-750.

Mc, C. A. (1950). "What happened in poliomyelitis in Virginia in 1948." Va Med Mon (1918) **77**(1): 11-17.

McDonald, C. M., R. T. Abresch, G. T. Carter, W. M. Fowler, Jr., E. R. Johnson and D. D. Kilmer (1995). "Profiles of neuromuscular diseases. Becker's muscular dystrophy." Am J Phys Med Rehabil **74**(5 Suppl): S93-103.

McDonald, C. M., E. R. Johnson, R. T. Abresch, G. T. Carter, W. M. Fowler, Jr. and D. D. Kilmer (1995). "Profiles of neuromuscular diseases. Limb-girdle syndromes." Am J Phys Med Rehabil **74**(5 Suppl): S117-130.

McKim, D. A., N. Griller, C. LeBlanc, A. Woolnough and J. King (2013). "Twenty-four hour noninvasive ventilation in Duchenne muscular dystrophy: a safe alternative to tracheostomy." Can Respir J **20**(1): e5-9.

Mechtler, T. P., S. Stary, T. F. Metz, V. R. De Jesus, S. Greber-Platzer, A. Pollak, K. R. Herkner, B. Streubel and D. C. Kasper (2012). "Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria." Lancet **379**(9813): 335-341.

Meier, E. L. K. P. (1958). "Nonparametric Estimation from Incomplete Observations." Journal of the American Statistical Association **53**(282).

Melnick, J. L. (1996). "Current status of poliovirus infections." Clin Microbiol Rev **9**(3): 293-300.

Miller, D. H., B. G. Weinshenker, M. Filippi, B. L. Banwell, J. A. Cohen, M. S. Freedman, S. L. Galetta, M. Hutchinson, R. T. Johnson, L. Kappos, J. Kira, F. D. Lublin, H. F. McFarland, X. Montalban, H. Panitch, J. R. Richert, S. C. Reingold and C. H. Polman (2008). "Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach." Mult Scler **14**(9): 1157-1174.

Miller, R. G., J. A. Rosenberg, D. F. Gelinas, H. Mitsumoto, D. Newman, R. Sufit, G. D. Borasio, W. G. Bradley, M. B. Bromberg, B. R. Brooks, E. J. Kasarskis, T. L. Munsat and E. A. Oppenheimer (1999). "Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force." Neurology **52**(7): 1311-1323.

Mladenovic, J., T. Pekmezovic, S. Todorovic, V. Rakocevic-Stojanovic, D. Savic, S. Romac and S. Apostolski (2006). "Survival and mortality of myotonic dystrophy type 1 (Steinert's disease) in the population of Belgrade." Eur J Neurol **13**(5): 451-454.

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.

Navalesi, P., F. Fanfulla, P. Frigerio, C. Gregoret and S. Nava (2000). "Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure." Crit Care Med **28**(6): 1785-1790.

Nishikubo, K., M. Hyodo, M. Kawakami and T. Kobayashi (2013). "A rare manifestation of cricopharyngeal myopathy presenting with dysphagia in sarcoidosis." Rheumatol Int **33**(4): 1089-1092.

Nugent, A. M., I. E. Smith and J. M. Shneerson (2002). "Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy." Chest **121**(2): 459-464.

Ogane, K., T. Kato, I. Mizushima, M. Kawano and M. Yamagishi (2012). "A case of sarcoidosis developing as sarcoid myopathy concomitant with systemic sclerosis and review of the literature." Mod Rheumatol **22**(1): 142-146.

Orlikowski, D., H. Prigent, J. Gonzalez, T. Sharshar and J. C. Raphael (2005). "[Long term domiciliary mechanical ventilation in patients with neuromuscular disease (indications, establishment and follow up)]." Rev Mal Respir **22**(6 Pt 1): 1021-1030.

Orlikowski, D., T. Sharshar, R. Porcher, D. Annane, J. C. Raphael and B. Clair (2006). "Prognosis and risk factors of early onset pneumonia in ventilated patients with Guillain-Barre syndrome." Intensive Care Med **32**(12): 1962-1969.

Osserman, K. E. and G. Genkins (1963). "Studies in myasthenia gravis: reduction in mortality rate after crisis." JAMA **183**: 97-101.

Pandya, S., W. M. King and R. Tawil (2008). "Facioscapulohumeral dystrophy." Phys Ther **88**(1): 105-113.

Pearn, J. (1978). "Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy." J Med Genet **15**(6): 409-413.

Pittock, S. J., B. G. Weinshenker and E. F. Wijdicks (2004). "Mechanical ventilation and tracheostomy in multiple sclerosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **75**(9): 1331-1333.

Poppe, M., J. Bourke, M. Eagle, P. Frosk, K. Wrogemann, C. Greenberg, F. Muntoni, T. Voit, V. Straub, D. Hilton-Jones, C. Shirodaria and K. Bushby (2004). "Cardiac and respiratory failure in limb-girdle muscular dystrophy 2I." Ann Neurol **56**(5): 738-741.

Prigent, H., D. Orlikowski, C. Fermanian, M. Lejaille, L. Falaize, A. Louis, B. Fauroux and F. Lofaso (2008). "Sniff and Muller manoeuvres to measure diaphragmatic muscle strength." Respir Med **102**(12): 1737-1743.

Quanjer, P. H., G. J. Tammeling, J. E. Cotes, L. M. Fabbri, H. Matthys, O. F. Pedersen, R. Peslin, J. Roca, P. J. Sterk, W. T. Ulmer and J. C. Yernault (1993). "Symbols, abbreviations and units." Eur Respir J **6 Suppl 16**: 85-100.

Rakocevic Stojanovic, V., S. Peric, T. Paunic, S. Pavlovic, E. Cvitan, I. Basta, M. Peric, M. Milicev and D. Lavrnjic (2013). "Cardiologic predictors of sudden death in patients with myotonic dystrophy type 1." J Clin Neurosci **20**(7): 1002-1006.

Raphael, J. C., S. Chevret, C. Chastang and F. Bouvet (1994). "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**(8913): 1600-1604.

Ricker, K., M. C. Koch, F. Lehmann-Horn, D. Pongratz, M. Otto, R. Heine and R. T. Moxley, 3rd (1994). "Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts." Neurology **44**(8): 1448-1452.

Rideau, Y., L. W. Jankowski and J. Grellet (1981). "Respiratory function in the muscular dystrophies." Muscle Nerve **4**(2): 155-164.

Rimmer, K. P., S. D. Golar, M. A. Lee and W. A. Whitelaw (1993). "Myotonia of the respiratory muscles in myotonic dystrophy." Am Rev Respir Dis **148**(4 Pt 1): 1018-1022.

Robert, D., P. Leger, P. Gaussorgues and M. Gerard (1987). "[Mechanical ventilation at home by tracheotomy of patients with chronic respiratory insufficiency. Medical conditions of indications and practical modalities of equipment]." Rev Prat **37**(17): 1007-1014.

Romigi, A., F. Izzi, V. Pisani, F. Placidi, L. R. Pisani, M. G. Marciani, F. Corte, M. B. Panico, F. Torelli, E. Uasone, G. Vitrani, M. Albanese and R. Massa (2011). "Sleep disorders in adult-onset myotonic dystrophy type 1: a controlled polysomnographic study." Eur J Neurol **18**(9): 1139-1145.

Rosati, G. (2001). "The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update." Neurol Sci **22**(2): 117-139.

Rosenbaum, P. R. (1991). "Discussing hidden bias in observational studies." Ann Intern Med **115**(11): 901-905.

Rosenbaum PR, R. D. (1983). "The central role of the propensity score in observational studies for causal effect. ." Biometrika **70**: 41 – 55.

Rosenbaum PR, R. D. (1984). "Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. ." J Am Stat Assoc Applic **79**: 516 – 523.

Rothman, K. J. (1978). "Estimation of confidence limits for the cumulative probability of survival in life table analysis." J Chronic Dis **31**(8): 557-560.

Rowland, L. P., P. F. Hoefler, H. Aranow, Jr. and H. H. Merritt (1956). "Fatalities in myasthenia gravis; a review of 39 cases with 26 autopsies." Neurology **6**(5): 307-326.

Sansone, V. A., E. Brignonzi, B. Schoser, S. Villani, M. Gaeta, G. De Ambroggi, F. Bandera, L. De Ambroggi and G. Meola (2013). "The frequency and severity of cardiac involvement in myotonic dystrophy type 2 (DM2): long-term outcomes." Int J Cardiol **168**(2): 1147-1153.

Santos, D. B., G. Boussaid, T. Stojkovic, D. Orlikowski, N. Letilly, A. Behin, S. Butel, F. Lofaso and H. Prigent (2015). "Respiratory muscle dysfunction in facioscapulohumeral muscular dystrophy." Neuromuscul Disord **25**(8): 632-639.

Schaefer, A. M., R. W. Taylor, D. M. Turnbull and P. F. Chinnery (2004). "The epidemiology of mitochondrial disorders--past, present and future." Biochim Biophys Acta **1659**(2-3): 115-120.

Schoenfeld, D. A. and J. R. Richter (1982). "Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint." Biometrics **38**(1): 163-170.

Schonhofer, B. and S. Sortor-Leger (2002). "Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation." Eur Respir J **20**(4): 1029-1036.

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

Schram, G., A. Fournier, H. Leduc, N. Dahdah, J. Therien, M. Vanasse and P. Khairy (2013). "All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy." J Am Coll Cardiol **61**(9): 948-954.

Schultz, H. Y., J. P. Dutz, F. Furukawa, M. J. Goodfield, A. Kuhn, L. A. Lee, F. Nyberg, J. C. Szepietowski, R. D. Sontheimer and V. P. Werth (2015). "From pathogenesis, epidemiology, and genetics to definitions, diagnosis, and treatments of cutaneous lupus erythematosus and

dermatomyositis: a report from the 3rd International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus (ICCLE) 2013." J Invest Dermatol **135**(1): 7-12.

Selva-O'Callaghan, A., L. Sanchez-Sitjes, X. Munoz-Gall, T. Mijares-Boeckh-Behrens, R. Solans-Laqué, J. Angel Bosch-Gil, F. Morell-Brotad and M. Vilardell-Tarres (2000). "Respiratory failure due to muscle weakness in inflammatory myopathies: maintenance therapy with home mechanical ventilation." Rheumatology (Oxford) **39**(8): 914-916.

Serra, L., G. Silvestri, A. Petrucci, B. Basile, M. Masciullo, E. Makovac, M. Torso, B. Spano, C. Mastropasqua, N. A. Harrison, M. L. Bianchi, M. Giacanelli, C. Caltagirone, M. Cercignani and M. Bozzali (2014). "Abnormal functional brain connectivity and personality traits in myotonic dystrophy type 1." JAMA Neurol **71**(5): 603-611.

Shahar, E., R. C. Tervo and E. G. Murphy (1988). "Heterogeneity of nemaline myopathy. A follow-up study of 13 cases." Pediatr Neurosci **14**(5): 236-240.

Shy, G. M., W. K. Engel, J. E. Somers and T. Wanko (1963). "Nemaline Myopathy. A New Congenital Myopathy." Brain **86**: 793-810.

Silver, J. K. and D. D. Aiello (2002). "Polio survivors: falls and subsequent injuries." Am J Phys Med Rehabil **81**(8): 567-570.

Simonds, A. K. (2004). "[Home mechanical ventilation, the situation in the United Kingdom]." Rev Mal Respir **21**(2 Pt 1): 350-353.

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.

Slutsky, A. S. (1993). "Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference." Chest **104**(6): 1833-1859.

Somers, E. C., W. Marder, P. Cagnoli, E. E. Lewis, P. DeGuire, C. Gordon, C. G. Helmick, L. Wang, J. J. Wing, J. P. Dhar, J. Leisen, D. Shaltis and W. J. McCune (2014). "Population-based

incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program." Arthritis Rheumatol **66**(2): 369-378.

Sposito, R., L. Pasquali, F. Galluzzi, A. Rocchi, B. Solito, D. Soragna, R. Tupler and G. Siciliano (2005). "Facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1A in northwestern Tuscany: a molecular genetics-based epidemiological and genotype-phenotype study." Genet Test **9**(1): 30-36.

Stauffer, J. L., D. E. Olson and T. L. Petty (1981). "Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. A prospective study of 150 critically ill adult patients." Am J Med **70**(1): 65-76.

Stefanutti, D., M. R. Benoist, P. Scheinmann, M. Chaussain and J. W. Fitting (2000). "Usefulness of sniff nasal pressure in patients with neuromuscular or skeletal disorders." Am J Respir Crit Care Med **162**(4 Pt 1): 1507-1511.

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.

Takamure, M., T. Nakamuro, K. Sugie, A. Suzumura and T. Takayanagi (2000). "[A patient of Charcot-Marie-tooth disease with rigid spine and respiratory failure]." Rinsho Shinkeigaku **40**(5): 433-438.

Tawil, R. (2008). "Facioscapulohumeral muscular dystrophy." Neurotherapeutics **5**(4): 601-606.

- 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.
- Terzi, N., D. Orlikowski, C. Fermanian, M. Lejaille, L. Falaize, A. Louis, J. C. Raphael, B. Fauroux and F. Lofaso (2008). "Measuring inspiratory muscle strength in neuromuscular disease: one test or two?" Eur Respir J **31**(1): 93-98.
- Therneau TM, G. P. (2000). "Modeling survival data. Extending the Cox model. In Statistics for biology and health." Springer Ed. Mayo Foundation, New York.
- Thiers, H. (1960). "[Paul Sedallian]." Presse Med **68**: 1105.
- Thornton, C. A. (2014). "Myotonic dystrophy." Neurol Clin **32**(3): 705-719, viii.
- Tiamkao, S., S. Pranboon, K. Thepsuthammarat and K. Sawanyawisuth (2014). "Prevalence of factors associated with poor outcomes of hospitalized myasthenia gravis patients in Thailand." Neurosciences (Riyadh) **19**(4): 286-290.
- Timsit, J. F., C. Alberti and S. Chevret (2005). "[Cox proportional hazards regression analysis]." Rev Mal Respir **22**(6 Pt 1): 1058-1064.
- Toussaint, M., M. Steens, G. Wasteels and P. Soudon (2006). "Diurnal ventilation via mouthpiece: survival in end-stage Duchenne patients." Eur Respir J **28**(3): 549-555.
- 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.
- Tuffery-Giraud, S., C. Beroud, F. Leturcq, R. B. Yaou, D. Hamroun, L. Michel-Calemard, M. P. Moizard, R. Bernard, M. Cossee, P. Boisseau, M. Blayau, I. Creveaux, A. Guiochon-Mantel, B. de Martinville, C. Philippe, N. Monnier, E. Bieth, P. Khau Van Kien, F. O. Desmet, V. Humbertclaude, J. C. Kaplan, J. Chelly and M. Claustres (2009). "Genotype-phenotype analysis

in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: a model of nationwide knowledgebase." Hum Mutat **30**(6): 934-945.

Uro-Coste, E., M. C. Lelong-Tissier, I. Maire, C. Ceuterick, F. Chausseray and M. B. Delisle (1996). "[Congenital variant of type IV glycogenosis. Anatomoclinical report of a case]." Ann Pathol **16**(6): 449-452.

Vaidla, E., I. Talvik, A. Kulla, T. Kahre, M. Hamarik, A. Napa, T. Metsvaht, A. Piirsoo and T. Talvik (2006). "Descriptive epidemiology of spinal muscular atrophy type I in Estonia." Neuroepidemiology **27**(3): 164-168.

Varelas, P. N., H. C. Chua, J. Natterman, L. Barmadia, P. Zimmerman, A. Yahia, J. Ulatowski, A. Bhardwaj, M. A. Williams and D. F. Hanley (2002). "Ventilatory care in myasthenia gravis crisis: assessing the baseline adverse event rate." Crit Care Med **30**(12): 2663-2668.

Veyckemans, F. and J. L. Scholtes (2013). "Myotonic dystrophies type 1 and 2: anesthetic care." Paediatr Anaesth **23**(9): 794-803.

Wahbi, K., C. Meune, R. Porcher, H. M. Becane, A. Lazarus, P. Laforet, T. Stojkovic, A. Behin, H. Radvanyi-Hoffmann, B. Eymard and D. Duboc (2012). "Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease." JAMA **307**(12): 1292-1301.

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

Wijmenga, C., R. R. Frants, O. F. Brouwer, P. Moerer, J. L. Weber and G. W. Padberg (1990). "Location of facioscapulohumeral muscular dystrophy gene on chromosome 4." Lancet **336**(8716): 651-653.

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.

Wyndaele, M. and J. J. Wyndaele (2006). "Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey?" Spinal Cord **44**(9): 523-529

Griggs RC, Herr BE, Reha A, et al (2013). Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: major variations in practice. *Muscle and nerve*, 48, 1, p. 27-31

Schram G, Fournier A, Leduc H, Dahdah N, Therien J, Vanasse M, Khairy P (2013). All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*. Mar 5;61(9):948-54.

.

***DOCUMENTATION
COMPLEMENTAIRES.
ANNEXES***

1. Liste de toutes les pathologies neuromusculaires classées par ordre alphabétiques.

Nom de la maladie neuromusculaire	Autre appellation
A	
Acétylcholinestérase (déficit en)	Syndrome myasthénique congénital avec déficit en acétylcholinestérase
Acyl CoA déshydrogénase (lipidose avec déficit en)	Lipidoses musculaires
Adhalinopathies	Myopathies des ceintures avec déficit en sarcoglycane
Adynamie épisodique de Gamstorp	Paralysie périodique hyperkaliémique
Alpha-sarcoglycanopathie	Myopathies des ceintures avec déficit en sarcoglycane
Amylopectinose	Glycogénoses musculaires
Amyotrophie bulbo-spinale de l'adulte	Syndrome de Kennedy
Amyotrophie spinale de l'adulte type IV	Amyotrophies spinales proximales
Amyotrophie spinale et bulbaire	Syndrome de Kennedy
Amyotrophie spinale infantile type I	Amyotrophies spinales proximales
Amyotrophie spinale infantile type I bis	Amyotrophies spinales proximales
Amyotrophie spinale infantile type II	Amyotrophies spinales proximales
Amyotrophie spinale liée à l'X	Amyotrophies spinales proximales
Amyotrophie spinale type III	Amyotrophies spinales proximales
Amyotrophies distales neuropathiques	Maladies de Charcot-Marie-Tooth
Andersen (Maladie d')	Glycogénoses musculaires
	Lipidoses musculaires
ARMD (autosomic recessive muscular dystrophy)	Myopathies des ceintures avec déficit en sarcoglycane
Atrophie scapulo-ilio-péronière avec cardiopathie	Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss
B	
Becker (dystrophie musculaire de)	Dystrophie musculaire de Becker
	Myotonie congénitale de Becker
	BMD (Becker muscular dystrophy)
Beta-sarcoglycanopathie	Myopathies des ceintures avec déficit en sarcoglycane
C	
Calpaïnopathies	Myopathie des ceintures avec déficit en calpaïne 3
Canal lent (syndrome du)	Syndrome myasthénique congénital avec canal lent
Carnitine (myopathie avec déficit en)	Myopathies mitochondriales
Carnitine-palmitoyl transférase de type II (CPT II) (myopathie avec déficit en)	Myopathies mitochondriales
Cavéolinopathie	Myopathie des ceintures avec déficit en cavéoline 3
Cavéolinopathie	Maladie « Rippling muscle disease »
Chanarin (maladie de)	Lipidoses musculaires
Charcot-Marie-Tooth (maladie de)	Maladies de Charcot-Marie-Tooth
Charcot-Marie-Tooth 4A, 4B, 4B2, 4C, 4D, 4 ^E , 4F (maladies de)	Maladies de Charcot-Marie-Tooth démyélinisantes AR

Charcot-Marie-Tooth liée à l'X (maladies de)	Maladie de Charcot-Marie-Tooth liée à l'X
Charcot-Marie-Tooth type 1A, 1B, 1C, 1D (maladies de)	Maladies de Charcot-Marie-Tooth démyélinisantes AD
Charcot-Marie-Tooth type 2A, 2B, 2C, 2 ^E , 2F, 2G (maladies de)	Maladies de Charcot-Marie-Tooth axonales AD
Charcot-Marie-Tooth type 2B1, 2B2, 4C2 (maladies de)	Maladies de Charcot-Marie-Tooth axonales AR
CMT	Maladies de Charcot-Marie-Tooth
Collagénopathie	Dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich
Cori-Forbes (maladie de)	Glycogénose de type III
CPT II (Myopathie avec déficit en Carnitine-palmitoyl transférase de type II)	Lipidoses musculaires
D	
Déficit en acétylcholinestérase	Syndrome myasthénique congénital avec déficit en acétylcholinestérase
Déficit en acyl CoA déshydrogénase (lipidose avec)	Lipidoses musculaires
Déficit en enzyme branchante	Glycogénoses musculaires
Déficit en enzyme débranchante	Glycogénose de type III
Déficit en maltase acide	Glycogénose de type II
Déficit en phosphofructokinase	Glycogénose de type VII
Déficit en phosphorylase	Glycogénose de type V
Déficit en récepteur à l'acétylcholine (RACH)	Syndrome myasthénique congénital avec déficit en récepteur à l'acétylcholine
Déficit en vésicules d'acétylcholine (RACH)	Syndromes myasthéniques congénitaux
Déjerine-Sottas (maladie de)	Maladies de Charcot-Marie-Tooth
Delta-sarcoglycanopathie	Myopathies des ceintures avec déficit en sarcoglycane
Dermatomyosite	Myopathies dysimmunitaires
Dermato-polymyosite	Myopathies dysimmunitaires
DMB	Dystrophie musculaire de Becker
DMC	Dystrophies musculaires congénitales
DMC 1B	Alpha-dystroglycanopathies
DMC 1C	Alpha-dystroglycanopathies
DMC 1D	Alpha-dystroglycanopathies
DMC1A	Dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine
DMCU	Dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich
DMD	Dystrophie musculaire de Duchenne
DMED	Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss
DMOP	Dystrophie musculaire oculo-pharyngée
DMS	Dystrophie myotonique de Steinert
Duchenne (dystrophie musculaire de)	Dystrophie musculaire de Duchenne
Duchenne de Boulogne (dystrophie musculaire de)	Dystrophie musculaire de Duchenne

Dysferlinopathie	Myopathie des ceintures avec déficit en dysferline
Dysferlinopathie	Myopathie distale de type Miyoshi
Dystrophie musculaire autosomique dominante de Hauptmann-Thannhauser	Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss
Dystrophie musculaire avec déficit en alphasarcoglycane	Myopathies des ceintures avec déficit en sarcoglycane
Dystrophie musculaire avec déficit en betasarcoglycane	Myopathies des ceintures avec déficit en sarcoglycane
Dystrophie musculaire avec déficit en deltasarcoglycane	Myopathies des ceintures avec déficit en sarcoglycane
Dystrophie musculaire avec déficit en gammasarcoglycane	Myopathies des ceintures avec déficit en sarcoglycane
Dystrophie musculaire avec rétraction précoce et cardiomyopathies	Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss
Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en collagène VI	Dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich
Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en intégrine alpha-7	Dystrophies musculaires congénitales
Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en protéine LARGE	Alpha-dystroglycanopathies
Dystrophie musculaire congénitale de type Fukuyama	Alpha-dystroglycanopathies
Dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich Bonneville	Dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich
Dystrophie musculaire congénitale forme hypertrophique non-progressive	Alpha-dystroglycanopathies
Dystrophie musculaire congénitale forme hypertrophique progressive	Alpha-dystroglycanopathies
Dystrophie musculaire congénitale mérosinenégative	Dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine
Dystrophie musculaire congénitale sans déficit en mérosine	Dystrophies musculaires congénitales
Dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne	Dystrophie musculaire de Duchenne
Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (DMED)	Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss
Dystrophie musculaire des ceintures type « Erb »	Myopathie des ceintures avec déficit en Calpaïne 3
Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale	Myopathie facio-scapulo-humérale
Dystrophie musculaire oculaire	Dystrophie musculaire oculo-pharyngée
Dystrophie musculaire tibiale de type Udd	Dystrophie musculaire tibiale autosomique dominante
Dystrophies musculaires congénitales avec anomalies de la glycosylation	Alpha-dystroglycanopathies
Dystrophies musculaires congénitales avec déficit en FKRP	Alpha-dystroglycanopathies
Dystrophies musculaires des ceintures	Myopathies des ceintures
Dystrophinopathies	Dystrophie musculaire de Becker
Dystrophinopathies	Dystrophie musculaire de Duchenne

E	
EMD2	Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss
Emery-Dreifuss (dystrophie musculaire d')	Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss
Enzyme branchante (déficit en)	Glycogénoses musculaires
Enzyme débranchante (déficit en)	Glycogénose de type III
Erb (dystrophie musculaire des ceintures de type)	Myopathie des ceintures avec déficit en Calpaïne 3
F	
Facio-scapulo-humeral muscular dystrophy (FSHD)	Myopathie facio-scapulo-humérale
Fazio-Londe (maladie de)	Maladie de Fazio Londe
FOP	Fibrodysplasie ossifiante progressive
FSH	Myopathie facio-scapulo-humérale
Fukuyama (maladie de)	Alpha-dystroglycanopathies
G	
Gamma-sarcoglycanopathie	Myopathies des ceintures avec déficit sarcoglycane
Gamstorp (adynamie épisodique de ou maladie de)	Paralysie périodique hyperkaliémique
Glycogénose de type IV	Glycogénoses musculaires
H	
Hauptmann-Thannhauser (dystrophie musculaire d')	Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss
HMN I	Maladies de Charcot-Marie-Tooth
HSMN	Maladies de Charcot-Marie-Tooth
I	
IBMs	Myopathies dysimmunitaires
K	
Kearns-Sayre (syndrome de)	Myopathies mitochondriales
Kennedy (maladie ou syndrome de)	Syndrome de Kennedy
Kennedy-Alter-Sung (maladie de)	Syndrome de Kennedy
Kugelberg-Welander (maladie de)	Amyotrophies spinales proximales
L	
Lambert-Eaton (Syndrome myasthénique de)	Syndromes myasthéniques congénitaux
Laminopathie	Myopathie des ceintures avec déficit en lamine
Laminopathie	Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss
Landouzy-Déjerine (myopathie de, ou maladie de)	Myopathie facio-scapulo-humérale
LGMD 1A	Myopathie des ceintures avec déficit en myotiline
LGMD 1B	Myopathie des ceintures avec déficit en lamines
LGMD 1C	Myopathie des ceintures avec déficit en cavéoline 3

LGMD 2A	Myopathie des ceintures avec déficit en calpaïne 3
LGMD 2B	Myopathie des ceintures avec déficit en dysferline
LGMD 2C	Myopathies des ceintures avec déficit en sarcoglycane
LGMD 2D	Myopathies des ceintures avec déficit en sarcoglycane
LGMD 2 ^E	Myopathies des ceintures avec déficit en sarcoglycane
LGMD 2F	Myopathies des ceintures avec déficit en sarcoglycane
LGMD 2G	Myopathie des ceintures avec déficit en téléthonine
LGMD 2H	Myopathie des ceintures avec déficit en TRIM32
LGMD2I	Myopathie des ceintures avec déficit en FKRP
Lipidose avec déficit en acyl CoA déshydrogénase	Lipidoses musculaires
M	
Maladie de Landouzy-Dejerine	Myopathie facio-scapulo-humérale
Maladies de la jonction neuromusculaire	Myasthénie auto-immune
Maladies de la jonction neuromusculaire	Syndromes myasthéniques congénitaux
Maltase acide (déficit en)	Glycogénose de type II
Markesbery-Griggs (myopathie de)	Dystrophie musculaire tibiale autosomique dominante
Mc Ardle (maladie de)	Glycogénose de type V
MDC1A	Dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine
MELAS (syndrome de) (Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis and Strokellike Episodes)	Myopathies mitochondriales
Mérosinopathie primaire	Dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine
Mérosinopathie primitive	Dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine
MERRF (syndrome de)	Myopathies mitochondriales
Miyoshi (myopathie distale de type)	Myopathie distale de Miyoshi
Münchmeyer (maladie de)	Fibrodysplasie ossifiante progressive
Muscle-eye-brain	Alpha-dystroglycanopathies
Myasthenia gravis	Myasthénie auto-immune
Myasthénie infantile familiale	Syndromes myasthéniques congénitaux
Myasthénie néonatale transitoire	Myasthénie auto-immune
Myasthénie oculaire	Myasthénie auto-immune
Myopathie à cores centraux	Myopathie congénitale à central core
Myopathie à némaline	Myopathie à bâtonnets
Myopathie avec déficit en carnitine	Lipidoses musculaires
Myopathie avec déficit en carnitine-palmitoyl transférase de type II	Lipidoses musculaires

Myopathie avec déficit partiel en carnitine-palmitoyl transférase de type II	Lipidoses musculaires
Myopathie de Landouzy-Déjerine	Myopathie facio-scapulo-humérale
Myopathie distale de type 2	Myopathie distale avec faiblesse des cordes vocales et du pharynx
Myopathie distale de type Markesbery-Griggs	Dystrophie musculaire tibiale autosomique dominante
Myopathie liée à SEPN1	Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en sélénoprotéine N
Myopathie myotonique proximale	Dystrophies myotoniques de type 2
Myopathie scléro-atonique	Dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich
Myopathies congénitales à bâtonnets	Myopathies à bâtonnets
Myosite ossifiante progressive	Fibrodysplasie ossifiante progressive
Myosites à inclusions	Myopathies dysimmunitaires
Myotonia congenita	Myotonie congénitale de Becker
Myotonia congenita	Myotonie congénitale de Thomsen
Myotonie chondrodystrophique	Syndrome de Swartz-Jampel
Myotonie de Steinert	Dystrophie myotonique de Steinert
N	
NARP (syndrome)	Myopathies mitochondriales
Nemaline myopathies	Myopathies à bâtonnets
Neuropathie tomaculaire	Maladies de Charcot-Marie-Tooth
Neuropathies héréditaires motrices ou HMN II et HMN V	Maladies de Charcot-Marie-Tooth
Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices (NHSM)	Maladies de Charcot-Marie-Tooth
Nonaka (myopathie distale de type)	Myopathie distale de Nonaka
P	
Paralysie bulbaire progressive de l'enfant	Maladie de Fazio Londe
Paramyotonie d'Eulenburg	Paramyotonie congénitale d'Eulenburg
Phosphofructokinase (déficit en)	Glycogénose de type VII
Phosphorylase (déficit en)	Glycogénose de type V
Poly-dermatomyosite	Myopathies dysimmunitaires
Polymyosite	Myopathies dysimmunitaires
Pompe (maladie de)	Glycogénose de type II
PROMM	Dystrophies myotoniques de type 2
Proximal Myotonic Myopathy (PROMM)	Dystrophies myotoniques de type 2
R	
Récepteur à l'acétylcholine (déficit en)	Syndrome myasthénique congénital avec déficit en récepteur à l'acétylcholine
Rigid spine syndrome (RSS)	Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en sélénoprotéine N
Rippling Muscle Disease	Maladie « Rippling Muscle Disease »
S	
Santavuori (maladie de)	Alpha-dystroglycanopathies
Sarcoglycanopathies	Myopathies des ceintures avec déficit en sarcoglycanes

SBMA	Syndrome de Kennedy
SCARMD (severe childhood autosomic recessive muscular dystrophy)	Myopathies des ceintures
Schwartz-Jampel (syndrome de)	Syndrome de Schwartz-Jampel
Sélénopathie	Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en sélénoprotéine N
SEPN related myopathies (SEP-NRM)	Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en sélénoprotéine N
SMAX1	Syndrome de Kennedy
Stark-Kaerer (syndrome de)	Amyotrophie spinale scapulo-péronière
Steinert (dystrophie myotonique)	Dystrophie myotonique de Steinert
Syndrome de la colonne raide	Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en sélénoprotéine N
Syndrome de Stark-Kaerer	Amyotrophie spinale scapulo-péronière
Syndrome de Walker-Warkurg (WWS)	Alpha-dystroglycanopathies
Syndrome du canal lent	Syndrome myasthénique congénital avec canal lent
Syndrome d'Ullrich	Dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich
Syndrome MEB	Alpha-dystroglycanopathies
Syndrome muscle-œil-cerveau	Alpha-dystroglycanopathies
Syndromes cérébro-musculaires	Alpha-dystroglycanopathies
T	
Tarui (maladie de)	Glycogénose de type VII
Thomsen (myotonie congénitale de)	Myotonie congénitale de Thomsen
U	
UCMD	Dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich
Ullrich (syndrome de)	Dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich
W	
Walker-Walburg (syndrome de)	Alpha-dystroglycanopathies
Welander (myopathie distale de type)	Myopathie distale de Welander
Werdnig-Hoffmann (maladie de)	Amyotrophies spinales proximales
Westphal (maladie de)	Paralysie périodique hypokaliémique

Annexe 4 - Questionnaires de l'étude multicentrique.

REGISTRE DES MALADES VENTILES A DOMICILE

ET ATTEINTS D'UNE PATHOLOGIE NEUROMUSCULAIRE.

I - Bilan initial

Le bilan initial regroupe les paramètres recueillis lors de la première décision de VAD (à l'exception des patients déjà soumis à une VAD et qui doivent faire l'objet d'une réévaluation).

Ce questionnaire une fois rempli doit être adressé à J.C Raphaël - Service de Réanimation Médicale - Hôpital Raymond Poincaré - 92380 GARCHES - Tel : 01-47-10-77-76 - Fax : 01-47-10-77-83.

IDENTIFICATION DU PATIENT

	J	M	A
Date de ce bilan	_ _	_ _	_ _ _ _
Numéro d'observation dans l'étude (à remplir par le centre de coordination)			_ _ _ _
Numéro du Centre			_ _
Numéro de dossier (hôpital)	_ _ _ _		
Nom	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
Prénom	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
Sexe (homme = 1 - femme = 2)			_
	J	M	A
Date de naissance	_ _	_ _	_ _ _ _
Commune de naissance			

Département

Pays si le malade est né à l'étranger

.....

ANTECEDENTS ET PATHOLOGIES ASSOCIEES

En rapport avec la maladie neuromusculaire

Troubles de la déglutition 0) Oui 1) Non ___

Atteinte cardiaque 0) Oui 1) Non ___ si oui FEVG I ___ II ___

Troubles du rythme 0) Oui 1) Non ___

Traités 0) Oui 1) Non ___

Trouble conductifs 0) Oui 1) Non ___

Traités 0) Oui 1) Non ___

Cyphoscoliose 0) Oui 1) Non ___

Sans rapport avec la maladie neuromusculaire

HTA 0) Oui 1) Non ___

Insuffisance coronarienne 0) Oui 1) Non ___

Pathologies parenchymateuses pulmonaires

participant à l'insuffisance respiratoire 0) Oui 1) Non ___

Obésité 0) Oui 1) Non ___

Diagnostic de la maladie neuromusculaire

1) Séquelles de polio

2) Atteinte médullaire post traumatique

3) Atteinte du tronc cérébral ou médullaire d'autre origine

4) Amyotrophie spinale * ___

5) Sclérose latérale amyotrophique *

6) Myasthénie chronique

7) Polyradiculonévrite chronique

8) Paralysie phrénique bilatérale isolée

9) Myopathie

10) Autre pathologie neuromusculaire

Préciser en clair :



En cas de myopathie, préciser :

1) Dystrophie musculaire de Duchenne *

- 2) Dystrophie musculaire de Becker *
 - 3) Dystrophie musculaire des ceintures *
 - 4) Dystrophie facioscapulo humérale * ☐ ☐ ☐
 - 5) Dystrophie musculaire congénitale *
 - 6) Dystrophie myotonique de Steinert *
 - 7) Déficit en maltase acide
 - 8) Myopathie mitochondriale
 - 9) Myopathie congénitale *
 - 10) Autres myopathies
- Préciser en clair : ☐

En cas de myopathie congénitale, préciser :

- 1) Némaline *
 - 2) Central core * ☐
 - 3) Multiminicore *
 - 4) Myotubulaire
 - 5) Centro nucléaire
 - 6) Autres
- Préciser en clair : ☐
- Le diagnostic est 1) Certain
- 2) En cours de confirmation ☐

*Pour les diagnostics signalés par une *, se servir du livre « Neuromuscular disorders: clinical and molecular genetics» du Pr A.E.H. EMERY ou de sa traduction française.*

- Autonomie (dans l'année qui précède ce bilan)
- 1) Peut marcher avec ou sans aide
 - 2) Fauteuil mécanique
 - 3) Fauteuil électrique ☐ ☐ ☐
 - 4) Grabataire

- Dépendance (dans l'année qui précède ce bilan)
- 1) Peut sortir seul
 - 2) Peut être sorti du domicile ☐ ☐ ☐
 - 3) Ne sort pas du domicile

4) Hospitalisation prolongée (> 6 mois)

Évaluation de l'état respiratoire (dans l'année qui précède ce bilan)

. Signes cliniques

Dyspnée de repos 0) Oui 1) Non I__I

Dyspnée d'effort 0) Oui 1) Non I__I

Orthopnée 0) Oui 1) Non I__I

Céphalées matinales ou survenant 0) Oui 1) Non I__I à distance de la ventilation

Troubles du sommeil 0) Oui 1) Non I__I

Somnolence diurne 0) Oui 1) Non I__I

Encombrement cliniquement décelable 0) Oui 1) Non I__I

Autres symptômes 0) Oui 1) Non I__I

Préciser en clair : 

Gazométrie artérielle (en respiration libre et FiO2 : 0,21, ou après au moins 2 heures de respiration libre et FiO2 : 0,21 pour les malades déjà ventilés)

Prélèvements :

1 - Artériel

2 - Capillaire (enfant) I__I

PaO2 (mmHg) I__I__I

PaCO2 (mmHg) I__I__I

pH I__I, I__I

CO2 total (mmol/l) I__I, I__I

. Capacité vitale

. En position assise

. Valeur absolue (ml) I__I__I__I

. Taille (cm) (si nécessaire estimée par le segment supérieur) I__I__I

. Poids (kg) I__I, I__I

. En position couchée

. Valeur absolue (ml) I__I__I__I

. Autres examens (facultatifs)

Pression inspiratoire maximale 0) Oui 1) Non I__I si oui (cm H2O) I__I__I

Pression expiratoire maximale 0) Oui 1) Non I__I si oui (cm H2O) I__I__I

Polysomnographie 0) Oui 1) Non I__I

Oxymétrie nocturne 0) Oui 1) Non I__I

Autres examens 0) Oui 1) Non I__I Préciser en clair :



MISE EN OEUVRE DE LA VAD

J M A

Date de la décision I__I__I I__I__I I__I__I__I

(Cette date correspond à la mise en œuvre de la ventilation dans une

structure non hospitalière. Elle correspond donc souvent à la date de sortie de l'hôpital)

Délai (jours) entre le début de l'hospitalisation qui a conduit à la VAD

et la mise en œuvre de la VAD I__I__I__I

- Conditions de la décision

1) Malade déjà en VAD chez qui l'indication est confirmée

2) Décision prise à l'état stable (2 mois au moins après un épisode de décompensation) I__I

3) Décision prise lors d'une intervention chirurgicale programmée (chirurgie du rachis par exemple)

4) Décision prise à l'occasion d'un épisode aigu de décompensation, nécessitant le recours à la ventilation mécanique chez un malade qui ultérieurement nécessitera au moins 6 heures de ventilation par jour

Préciser le ou les critère (s) d'indication

CV < à 30% de la théorique 0) Oui 1) Non I__I

PaCO2 > à 45 mmHg en respiration libre 0) Oui 1) Non I__I

Existence d'au moins un signe clinique,

préciser dans le paragraphe signes cliniques 0) Oui 1) Non I__I

Existence d'une désaturation nocturne 0) Oui 1) Non I__I

Si oui, préciser le nombre de minutes passées

avec une SaO₂ < 90% I__I__I__I

Autres 0) Oui 1) Non I__I

Préciser en clair : ☐

Technique de VAD

- 1) Ventilation par trachéotomie (VAT)
- 2) Ventilation par masque nasal I__I
- 3) Ventilation par masque buconasal
- 4) Ventilation par embout buccal
- 5) Ceinture abdominale
- 6) Autres

Préciser en clair : ☐

J M A

Pour les patients mis en VAT, préciser la date de la trachéotomie I__I__I I__I__I

Mode de ventilation

- 1) *Ventilation contrôlée ou assistée contrôlée*
- 2) Bipap I__I
- 3) Aide inspiratoire
- 4) Autres

Préciser en clair : ☐

Durée de ventilation prescrite (heures/jour) I__I__I

Appareil utilisé

Préciser en clair : ☐

- Méthodes de désencombrement

- 1) Frog
Air stacking (avec ventilateur) I__I
- 2) Bird
- 3) Percussionnaire
- 4) Cough assist
- 5) Autres

Préciser en clair : ☐

Autres techniques disponibles à domicile

- 1) Respirateur de secours
- 2) Batterie
- 3) Oxygénothérapie associée (durant la ventilation et/ou en dehors de la ventilation)
- 4) Aspirateurs |__|
- 5) Appareil de désencombrement
- 6) Autres

Préciser en clair : ☐

SURVEILLANCE DURANT L'HOSPITALISATION

DU MOYEN DE VENTILATION CHOISI

. Capacité vitale

. *En position assise*

. Valeur absolue (ml) |__| |__| |__| |__|

. Taille (cm) (si nécessaire estimée par le segment supérieur) |__| |__| |__|

. Poids (kg) |__| |__|, |__| |__|

. *En position couchée*

. Valeur absolue (ml) |__| |__| |__| |__|

. Gaz du sang mesurés sous ventilation

FiO2 |0|, |__| |__|

PaO2 (mmHg) |__| |__| |__|

PaCO2 (mmHg) |__| |__|

pH |__|, |__| |__|

CO2 total (mmol/l) |__| |__|, |__| |__|

. Gaz du sang mesurés en respiration libre et FiO2 0,21

Durée de respiration libre (heures) au moment du prélèvement |__| |__|

PaO2 (mmHg) _____

PaCO2 (mmHg) _____

pH _____

CO2 total (mmol/l) _____

Destination à la sortie de l'hôpital :

1) Domicile

2) Foyer _____

3) Structure « intermédiaire »

(maison de repos, de convalescence etc.)

REGISTRE DES MALADES VENTILES A DOMICILE

ET ATTEINTS D'UNE PATHOLOGIE NEUROMUSCULAIRE.

II - Bilan de suivi

Ce bilan est à compléter soit lors d'une visite systématique (une fois par an minimum), soit lors de la survenue d'une complication, d'un événement non prévu (par exemple changement de VAD), d'un décès (même s'il survient à domicile). Ce questionnaire une fois rempli doit être adressé à JC Raphaël - Service de Réanimation Médicale - Hôpital Raymond Poincaré - 92380 GARCHES - Tel : 01-47-10-77-76 - Fax : 01-47-10-77-83.

Numéro d'observation dans l'étude (à remplir par le centre de coordination)

Centre :

Nom :

Prénom :

J M A

Date de ce bilan

Motif du bilan

1) Bilan systématique

2) Complication I__I

MALADE DECEDE

Date du décès

J

M

A

I__I I__I I__I__I__I

Circonstances du décès

1) Hôpital

2) Domicile I__I

Cause principale

1) Cardiaque

2) Respiratoire

3) Inconnue I__I

4) Autre

Préciser en clair :



Commentaires :

Le décès peut-il être imputable à la VAD

(panne, hémorragie trachéale etc) ? 0) Oui 1) Non I__I

- Par rapport à la première prescription de VAD

y a t'il eu un changement de technique 0) Oui 1) Non I__I

En cas de changement, préciser la dernière technique utilisée

1) Ventilation par trachéotomie

2) Ventilation par masque nasal

3) Ventilation par masque bucco nasal I__I

4) Ventilation par embout buccal

5) Ceinture abdominale

6) Autres

Préciser en clair :



MALADE VIVANT

Diagnostic de la maladie neuromusculaire

- 1) Le diagnostic initial est certain
- 2) Le diagnostic initial est en cours de confirmation
- 3) Un nouveau diagnostic est certain
- 4) Un nouveau diagnostic est en cours de confirmation ☐

Si la réponse est 3 ou 4,

préciser en clair le nouveau diagnostic : ☐

- Autonomie (dans l'année qui précède ce bilan)

- | | | |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------------|
| 1) Peut marcher avec ou sans aide | 3) Fauteuil électrique | |
| 2) Fauteuil mécanique | 4) Grabataire | ☐ |

Dépendance (dans l'année qui précède ce bilan)

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1) Peut sortir seul | 3) Ne sort pas du domicile |
| 2) Peut être sorti du domicile | 4) Hospitalisation prolongée (> 6 mois) ☐ |

Cardiopathie

FEVG I__II__I

Troubles du rythme	0) Oui	1) Non	☐
traités	0) Oui	1) Non	☐
Trouble conductifs	0) Oui	1) Non	☐
Traités	0) Oui	1) Non	☐

Technique de VAD

- 1) Ventilation par trachéotomie (VAT)
- 2) Ventilation par masque nasal ☐
- 3) Ventilation par masque buconasal
- 4) Ventilation par embout buccal
- 5) Ceinture abdominale
- 6) Autres

Préciser en clair :



Trachéotomie depuis la précédente prescription 0) Oui 1) Non ☐ J M A

4) Aspirateurs

5) Appareil de désencombrement

6) Autres

Préciser en clair :



SURVEILLANCE DE LA VAD

. Signes cliniques

Dyspnée de repos 0) Oui 1) Non I__I

Dyspnée d'effort 0) Oui 1) Non I__I

Orthopnée 0) Oui 1) Non I__I

Céphalées matinales ou survenant 0) Oui 1) Non I__I à distance de la ventilation

Troubles du sommeil 0) Oui 1) Non I__I

Somnolence diurne 0) Oui 1) Non I__I

Encombrement 0) Oui 1) Non I__I

Autres symptômes 0) Oui 1) Non I__I

Préciser en clair :

Examens complémentaires :

. Gazométrie artérielle (en respiration libre et FiO₂ : 0,21, ou après au moins 2 heures de respiration libre et FiO₂ : 0,21 pour les malades déjà ventilés)

Prélèvements :

1 - Artériel

2 - Capillaire (enfant)

I__I

PaO₂ (mmHg)

I__I__I

PaCO₂ (mmHg)

I__I__I

pH

I__, I__I

CO₂ total (mmol/l)

I__I, I__I

. Capacité vitale

. En position assise

. Valeur absolue (ml)

I__I__I__I

. Taille (cm) (si nécessaire estimée par le segment supérieur)

I__I__I__I

. Poids (kg)

I__I__, I__I

. *En position couchée*

. Valeur absolue (ml) I__I__I__I__I

. Autres examens (factultatifs)

Pression inspiratoire maximale 0) Oui 1) Non I__I si oui (cm H2O) I__I__I__I

Pression expiratoire maximale 0) Oui 1) Non I__I si oui (cm H2O) I__I__I__I

Polysomnographie 0) Oui 1) Non I__I

Oxymétrie nocturne 0) Oui 1) Non I__I

Autres examens 0) Oui 1) Non I__I Préciser en clair :



Complications de la VAD :

Complications de la trachéotomie

Granulome ou sténose nécessitant un acte ORL 0) Oui 1) Non I__I

Présence d'une trachéomalacie 0) Oui 1) Non I__I

Complications graves

(hémorragie trachéale, fistule oesotrachéale) 0) Oui 1) Non I__I

Difficulté de phonation 0) Oui 1) Non I__I

Difficulté de changer la canule 0) Oui 1) Non I__I

Nombre habituel d'aspirations par jour I__I__I

Complications des méthodes non invasives

Déficit majeur d'étanchéité 0) Oui 1) Non I__I

Irritation cutanée ou muqueuse 0) Oui 1) Non I__I

Dilatation gastrique 0) Oui 1) Non I__I

Sécheresse de la muqueuse 0) Oui 1) Non I__I

Autres 0) Oui 1) Non I__I

Préciser en clair : 

- Complications générales

Poussées d'encombrement 0) Oui 1) Non I__I

Panne de ventilateur 0) Oui 1) Non I__I

Panne de courant 0) Oui 1) Non I__I

Nécessité de recourir en urgence

à un technicien de l'association 0) Oui 1) Non I__I

Nécessité d'une hospitalisation

en urgence du fait d'une panne technique

0) Oui 1) Non I__I

Depuis le dernier bilan, quel est le nombre de ces incidents I__I__I

Nombre de jours d'hospitalisation depuis le dernier bilan I__I__I

ARRET DE LA VAD

Arrêt de la VAD

0) Oui 1) Non I__I J

M

A

Si oui, préciser la date I__I__I I__I__I I__I__I__I__I

Préciser les raisons

1) *Disparition des critères d'indication*

2) Refus du patient I__I

3) Autres

Préciser en clair :



CONDITIONS DE VIE

En ce qui concerne votre vie dans son ensemble, êtes-vous à ce sujet ;

1) Très satisfait

2) Plutôt satisfait

3) Plutôt insatisfait

I__I

4) Très insatisfait

Commentaires :



Activités Le trimestre passé qu'elles ont été la fréquence ou la durée des activités suivantes :

Sorties (nombre de fois dans le trimestre) I__I__I__I

Activité de formation (apprentissage, lecture etc.) (heures par semaine dans le trimestre)

I__I__I__I

Activité professionnelle (heures par semaine dans le trimestre) I__I__I__I

Télévision (heures par semaine dans le trimestre) I__I__I__I

Informatique (heures par semaine dans le trimestre) I__I__I__I

Radio (heures par semaine dans le trimestre) I__I__I__I

Spectacle et cinéma (heures par semaine dans le trimestre) I__I__I__I

Rencontre avec des amis (nombre de fois dans le trimestre) I__I__I__I

Durée d'hospitalisation (jours) (durant ces deux dernières années) I__I__I__I

Annexe 5 : renouvellement du CCTIRS



MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

Direction générale
de la recherche et de l'innovation

Paris, le 15 avril 2015

Service de la performance, du financement et de la contractualisation
avec les organismes de recherche
Département de la culture scientifique et des relations avec la société

Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière
de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS)

Affaire suivie par : [REDACTED]

Recommandé avec AR - Numéro de dossier à rappeler dans toute
correspondance : CCTIRS N° 15.149bis

Vos réf. : -

Responsable administrative CCTIRS : [REDACTED]

Mél. : [REDACTED]@recherche.gouv.fr

Monsieur,

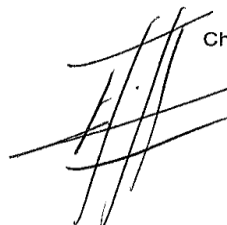
Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée : « Suivi rétrospectif, prospectif multicentrique des malades ventilés à domicile et atteints d'une pathologie neuromusculaire. ».

Après examen de votre dossier, le Comité consultatif a émis l'avis ci-joint.

Le Comité appelle par ailleurs votre attention sur le fait que toute modification ultérieure du projet que vous lui avez soumis doit être portée à sa connaissance par courrier postal incluant un dossier unique où **les éléments anciens** figurent en « **barrés** » et **les éléments nouveaux sont surlignés**.

Nous vous informons qu'un guideline de rédaction de la lettre d'information et du formulaire de consentement est disponible sur le site web du CCTIRS.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations les meilleures.

 [REDACTED]
Chef du département de la culture scientifique
et des relations avec la société

Monsieur David ORLIKOWSKI
Groupe Hospitalier Raymond Poincaré
Pôle de Ventilation à Domicile
104 boulevard Raymond Poincaré
92380 GARCHES

1, rue Descartes – 75231 Paris Cedex 05
<http://www.recherche.gouv.fr>



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

**Comité consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé**

Dossier n° 15.149bis

Intitulé de la demande : Suivi rétrospectif, prospectif multicentrique des malades ventilés à domicile et atteints d'une pathologie neuromusculaire.

Responsable scientifique : David ORLIKOWSKI
Groupe Hospitalier Raymond Poincaré
Pôle de Ventilation à Domicile
104 boulevard Raymond Poincaré
92380 GARCHES

Demandeur : David ORLIKOWSKI
Groupe Hospitalier Raymond Poincaré

Dossier reçu le : 16/03/2015

Dossier examiné le : 9 avril 2015

Avis du Comité consultatif :

Avis favorable

Toutefois, à la demande du comité de séparer le nom et prénom des données d'étude, les investigateurs ont fait le choix de les supprimer du CRF en laissant la date de naissance complète, la commune et le pays de naissance ce qui laisse penser qu'un accès aux causes médicales de décès est envisagé même si cet accès n'est pas décrit dans ce dossier.

Le comité émet les recommandations suivantes :

- La date de naissance complète, le lieu de naissance doivent être conservés avec l'identité, séparément des données d'étude et reliés au seul code d'identification (numéro de centre et numéro de patient).*
- Dans le fichier d'analyse, la date de naissance devra être remplacée par l'âge ou réduite aux mois et année de naissance et le lieu de naissance supprimé.*
- S'il est effectivement prévu de demander l'accès au fichier des causes médicales de décès, les modalités de cet accès doivent être décrites dans le dossier présenté à la Cnil.*
- Il reste de nombreuses fautes de frappe dans le protocole. Il serait bien de remettre à jour les pages 20 et 21 du protocole (CCPRB..., etc...).*

Fait à Paris, le 15 avril 2015


Président du Comité consultatif



MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

Direction générale de la recherche et de l'innovation

Service de la performance, du financement et de
la contractualisation avec les organismes de recherche
Département de la culture scientifique et des relations avec la société

Paris, le 11 février 2015

**Comité Consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS)**

1, rue Descartes - 75231 Paris Cedex 05

Affaire suivie par : [REDACTED]

Votre Réf. : suivi par Marjorie FIGERE

Dossier CCTIRS n° 15.149 (à rappeler dans toute correspondance)

Responsable administrative CCTIRS : [REDACTED]

Mél. : [REDACTED]@recherche.gouv.fr

Monsieur,

Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée : « Suivi rétrospectif, prospectif multicentrique des malades ventilés à domicile et atteints d'une pathologie neuromusculaire. ».

Après examen, le Comité consultatif a réservé son avis sur votre projet. En effet, un nouveau dossier doit être présenté au CCTIRS en prenant en compte les remarques suivantes :

Avis de l'expert 1

- Les informations fournies dans ce dossier ne permettent pas de donner un avis sur le protocole, on a très peu de renseignements sur les données récupérées de l'ancienne base (données rétrospectives). Celle-ci a-t-elle été déclarée initialement ?
- On parle d'étude et de registre...
- La note d'information est très succincte et ne précise pas le droit du patient de refuser de participer, le droit de se retirer à tout moment et le droit d'être informé des résultats globaux de l'étude.
- Le CRF comporte : le nom et prénom complets du patient, son numéro de dossier dans le centre, sa date de naissance complète sont des éléments identifiants. Le CRF est à modifier.

Avis de l'expert 2

- Préciser la durée de l'étude.
- Fournir les avis et autorisations délivrés pour la constitution de la cohorte existante.
- Améliorer la confidentialité et préciser le circuit des données : les informations d'identification ne doivent pas faire partie intégrante du cahier d'observation. Il est nécessaire de prévoir que ce volet d'identification soit détachable pour anonymisation avant centralisation de tous les documents papier. Cette fiche d'identification du patient ne doit pas être transmise avec le cahier d'observation, ce dernier ne devant comporter que le code attribué au patient. Par ailleurs, le protocole n'est pas clair sur la personne qui effectue le recueil des informations (investigateur local au paragraphe 4 et ARC du CIC de Garches au paragraphe 5). La construction du code patient devra être précisée.
- Rectifier la lettre d'information au patient : le terme de registre doit être remplacé par celui d'observatoire, le terme de registre ne pouvant, en France, être utilisé que pour des registres qualifiés. De même, il est inexact de parler de données anonymes dès lors qu'un retour à l'identité est possible. Ainsi la notion « d'anonymat » doit être remplacée par celle de « confidentialité » avec utilisation d'un code patient ne faisant pas apparaître l'identité des personnes. La liberté de refuser d'être inclus dans cet observatoire doit être mentionnée de manière explicite.
- Préciser comment et à quel moment cette information est délivrée au patient, dans le cas des patients recrutés de manière rétrospective notamment.
- Une notice d'information doit être prévue pour les parents de patients mineurs et pour les enfants susceptibles d'être éligibles dans des termes adaptés à leur âge. De même, une notice d'information doit être prévue pour un proche si le patient se trouvait dans l'incapacité de recevoir l'information à l'inclusion. Pour les patients mineurs, il est d'usage de faire signer un formulaire de consentement aux titulaires de l'autorité parentale.

.../...



2- (suite CCTIRS n° 15.149)

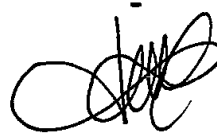
Le Comité vous prie de tenir compte de ces observations pour le retour de votre dossier. Celui-ci comportera une lettre d'accompagnement précisant les modifications apportées ou non au dossier.

Toute modification apportée doit être **présentée dans la lettre d'envoi et surlignée dans le nouveau protocole (un dossier complet doit être constitué à nouveau).**

Nous vous informons qu'un guideline de rédaction de la lettre d'information et du formulaire de consentement est disponible sur le site web du CCTIRS.

Dans l'attente des **trois exemplaires** de votre nouveau dossier revu en ce sens, je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations les meilleures.


Président du Comité consultatif



Monsieur David ORLIKOWSKI
Groupe Hospitalier Raymond Poincaré
Pôle de Ventilation à Domicile
104 boulevard Raymond Poincaré
92380 GARCHES

Copie à : Monsieur David ORLIKOWSKI
Groupe Hospitalier Raymond Poincaré
Centre Investigation Clinique CIC 1429
104 boulevard Raymond Poincaré
92380 GARCHES

Madame, Monsieur,

Conformément à vos expertises, nous avons modifié la lettre d'information :

- ✓ en y modifiant le terme de « registre » par « observatoire »
- ✓ en y ajoutant le droit au patient de se retirer de l'étude à tout moment
- ✓ en précisant le droit au patient d'accéder à l'intégralité de ses données à tout moment.
- ✓ Et nous avons précisé comment et à quel moment l'information a été délivrée au patient recruté de manière rétrospective.

Nous avons supprimé dans le CRF, le nom et le prénom du patient, ainsi que le numéro de dossier (hôpital) afin de rendre les données confidentielles. Notre étude ne concerne que les patients majeurs, donc aucune notice d'information n'est prévue concernant les parents.

Dans le protocole nous avons remplacé le terme « registre » par « observatoire ».

Nous avons précisé dans le formulaire-ci joint la durée totale de l'étude.

Au vu de l'ancienneté de la cohorte existant nous ne disposons pas des avis et autorisations délivrés, c'est pour cela que nous nous souhaitons la mettre à jour et nous nous permettons de vous soumettre une demande.

Nous avons surlignées toutes les modifications apportées ci-dessus.

Dans l'attente de votre réponse, je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Information des patients

Observatoire des patients ventilés à domicile et atteints de pathologies Neuromusculaires

Madame, Monsieur,

Pour mieux prévenir les maladies et soigner les malades, il est nécessaire de connaître et de comparer l'évolution de celles-ci dans le temps.

C'est à ce titre qu'un **observatoire** des patients ventilés à domicile et atteints de pathologie neuromusculaire est mis en place au sein du centre hospitalier qui vous suit.

Les patients recrutés de manière rétrospective ont été informés par un affichage disposé dans le pôle VAD de l'hôpital R. Poincaré et oralement par leur médecin.

Si vous êtes suivi régulièrement dans le service pour votre maladie neuromusculaire et que vous êtes ventilés à domicile et conformément aux dispositions de la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978, les informations vous concernant, telles que le mode et la durée de ventilation, les examens respiratoires, la date et le diagnostic de la maladie seront communiquées à l'**observatoire** des patients ventilés à domicile et atteints de pathologie neuromusculaires par le service.

Ces informations sont couvertes par le secret médical le plus absolu et sont strictement confidentielles puisque seules les personnes de l'observatoire ont accès aux données nominatives. Seules les données totalement anonymes feront l'objet d'analyses statistiques et de publications scientifiques.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés).

- Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique.

- **Votre participation est entièrement libre, et si vous refusez d'y participer, vos relations avec l'équipe soignante ne seront pas altérées et cela n'empêchera pas la réalisation du traitement tel qu'il était prévu.**

- **A tout moment, vous pourrez choisir d'interrompre cette étude et de la quitter librement sans avoir à en préciser les raisons, sans compromettre la qualité des soins qui vous seront prodigués.**

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Ou auprès du

CIC IT (Centre d'Investigation Clinique et d'Innovation Technologique)

Hôpital Raymond Poincaré

104 Bd Raymond Poincaré-92380 GARCHES

République française
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
DIRECTION DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

Comité consultatif sur le
traitement de l'information en
matière de recherche dans le
domaine de la santé

Dossier n° : (cadre réservé au Ministère)

TRAITEMENT DE DONNEES A CARACTERE PERSONNEL

DEMANDE D'AVIS : mise à jour : juillet 2013

Organisme demandeur : [81511A] N° SIREN : [2161715101041512] Code NAF(ou APE) :

Nom, raison sociale, sigle : Groupe Hospitalier Raymond Poincaré ; Centre Investigation Clinique CIC 1429
Nom du responsable : David Orlikowski (coordonnateur médical)
Adresse complète : 104 Boulevard Raymond Poincaré - 92380 Garches

Téléphone : 01 47 10 44 72 E-mail : boussaid.gh@gmail.com

Responsable scientifique

Nom, prénom : ORLIKOWSKI, David
Qualité : PU PH
Adresse complète : Pole de Ventilation à Domicile- 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 Garches
Téléphone : 01 47 10 77 77. E-mail : david.orlikowski@rpc.aphp.fr

Intitulé de la recherche

Suivi rétrospectif, prospectif multicentrique des malades ventilés à domicile et atteints
d'une pathologie neuromusculaire

Année de mise en oeuvre de la présente recherche : Recueil rétrospectif à partir de 1997 et prospectif depuis 2007

Nombre approximatif de personnes susceptibles d'être incluses dans la recherche : 800

CATEGORIES D'INFORMATIONS TRAITEES	CATEGORIES DE DESTINATAIRES	
	INTERNES	EXTERNES au demandeur
Identification :		
☒ - nom patronymique complet	Médecin responsable du projet et personnel sous sa responsabilité, personnel du CIC IT	
☒ - numéro d'ordre	Médecin responsable du projet et personnel sous sa responsabilité, personnel du CIC IT	
☐ - autre mode d'identification		
☒ - données de santé	Médecin responsable du projet et personnel sous sa responsabilité, personnel du CIC IT	
☐ - situation familiale		
☐ - situation militaire		
☐ - formation - diplômes		
☐ - vie professionnelle		
☐ - situation économique et financière		
☐ - consommation de biens et services		
☐ - habitudes de vie et conditions de logement; comportement (sauf mœurs)		
☐ - numéro de sécurité sociale ou RNIPP (art.25 et 27-*)		
☐ - origines raciales ou ethniques (art. 8 *)		
☐ - prélèvements biologiques identifiants (art. 56 *)		

- de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée

CONTENU DE VOTRE DOSSIER

Ce dossier a pour but de rassembler dans un seul et même document l'ensemble des informations caractérisant votre recherche et permettant au Comité consultatif de se prononcer. Nous vous rappelons que le Comité doit donner son avis sur la méthodologie de la recherche, et qu'un avis favorable ne peut être émis que s'il estime que cette méthodologie permet de répondre à la question posée.

Avant d'établir ce dossier, il vous est conseillé de lire attentivement le document « CCTIRS mode d'emploi » téléchargeable sur le site. Ce texte a été élaboré par les membres du comité dans le but de vous aider à bien comprendre les informations dont il a besoin pour donner son avis et de vous donner le maximum de chance d'obtenir un avis favorable dans un minimum de temps.

Vous pouvez obtenir toute précision complémentaire auprès de
la Secrétaire générale du Comité consultatif

██████████ – ██████████@recherche.gouv.fr
ou auprès du Secrétariat du Comité consultatif
██████████ – ██████████ - Fax : ██████████
██████████@recherche.gouv.fr.

Le dossier complet* de demande d'avis (agrafer les différents documents) doit être envoyé en recommandé avec accusé de réception, en trois exemplaires au

Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche
dans le domaine de la santé
Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche
à l'attention de la Secrétaire générale
Direction de la recherche et de l'innovation
1, rue Descartes - 75231 PARIS Cedex 05

ou porté au bureau du courrier entre 09h00 et 16h00
(seul un tampon "courrier arrivé" pourra être apposé sur les accusés de réception).

*** Votre envoi doit comporter 3 exemplaires complets
(formulaire renseigné + réponses aux points I à VII suivants) + 1 seul jeu de 10 résumés**

Délai d'instruction :

La date de réception de votre dossier fait courir le **délai d'un mois** imparti par la loi au Comité pour émettre un avis. Ce délai peut être réduit à quinze jours en cas d'urgence décidée par le ministre chargé de la recherche ou le ministre chargé de la santé. Si des précisions ou compléments d'information sont nécessaires, un courrier vous sera adressé. Le point de départ du délai fixé à l'alinéa précédent est, dans ce cas, reporté à la date de réception des informations complémentaires demandées par le Comité. L'avis du Comité vous sera adressé par lettre recommandée avec avis de réception. Le silence gardé par le comité au-delà du délai d'un mois équivaut à un avis favorable.

I - Nom, titres, expériences et fonctions de la personne responsable de la mise en œuvre du traitement automatisé

Nom : BARBOT

Prénom : Frédéric

Né le : 9 novembre 1959

Nationalité : Française

Adresse :

Centre d'Investigation Clinique Innovation Technologique, CHU Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches

Tél: 01 47 10.44 74

Fax : 01.49.09.44.71

Email: frederic.barbot@rpc.aphp.fr

QUALIFICATIONS

1. Docteur en Pharmacie : Université Grenoble1, 1991

Ancien Interne des Hôpitaux, CHU de Grenoble, 1990

2. Spécialité

- DES de Pharmacie Hospitalière, Université Grenoble 1, 1991

3. Divers

- DIU Méthodologie des Essais Cliniques des Médicaments, Université Lyon 1, 1989

- DEA de Pharmacologie Cardiovasculaire, Université Lyon 1 et Paris VI, 1988

- AEU de Pharmacovigilance, Université Lyon 1, 1988

- Maîtrise de Pharmacologie, Biologie Humaine, Université Lyon 1, 1987

FONCTIONS ACTUELLES

Coordonnateur Technique du Centre d'Investigation Clinique Innovation Technologique de Garches (Inserm, CIC1429), dont l'activité est de faciliter l'élaboration et la réalisation des projets de recherche clinique.

II - Catégories de personnes :

. qui seront appelées à mettre en œuvre le traitement automatisé des données :

L' est mise en place dans le pôle de ventilation à domicile, service de réanimation adulte dirigé par le professeur Orlikowski de l'hôpital Raymond Poincaré (AP-HP) de Garches. Les assistants de recherche clinique agissant sous sa responsabilité doivent recueillir les données concernant ce projet.

Le personnel du centre d'Investigation Clinique Innovation Technologique doit :

- Paramétrer la base de données
- Collecter les données
- Effectuer la saisie des données dans la base de données

Analyser les données après export anonyme

. qui auront accès aux données :

Le médecin investigateur et ses collaborateurs ont accès à la totalité des données contenues dans le dossier du patient.

Dans le centre d'investigation clinique et technologique, l'assistant de recherche clinique dispose de l'ensemble des données des patients recueillies. Le statisticien chargé de l'analyse des données ne manipule que la base des données du projet.

III – La recherche fait-elle appel aux données du SNIRAM ? Si oui, il faut l'indiquer dans le protocole de recherche (en justifiant de leur utilisation). Dans ce cas, l'avis favorable du comité dispense de soumettre à l'Institut des données de santé chargé de contrôler cet accès.

La recherche ne fait pas appel aux données SNIRAM.

IV - Protocole de recherche (10 à 15 pages maximum)

Les demandes doivent être écrites **en français**. Pour les recherches dont le protocole est déjà écrit en anglais, le résumé en français doit être parfaitement informatif.

1. État de la question et objectif de la recherche

Les pathologies neuromusculaires ont une évolution et un pronostic propre à chacune d'entre elles même si elles présentent de nombreux points communs. La nécessité de recourir à la ventilation mécanique est une étape importante et souvent redoutée dans la vie d'un patient neuromusculaire. La ventilation à domicile (VAD) requiert une coopération active du patient et de son entourage car sa mise en route pose des problèmes pratiques, psychologiques, financiers et sociaux. La ventilation mécanique marque en effet une détérioration, parfois difficilement acceptée par les patients. Le recours à la ventilation mécanique doit être abordé précocement avec le patient et son entourage préférentiellement avant toute décompensation aiguë.

Plusieurs situations peuvent se présenter

1. Un épisode de décompensation respiratoire aiguë peut survenir chez un patient n'ayant bénéficié d'aucune évaluation antérieure de sa fonction respiratoire et peut parfois même révéler une maladie neuromusculaire jusqu'alors inconnue. Cette situation est la plus

inconfortable car le recours à la ventilation mécanique invasive s'avère parfois indispensable, soit d'emblée soit après échec des modes non invasifs, avec le risque de difficultés de sevrage pouvant amener le praticien à discuter la trachéotomie.

2. Une détresse respiratoire aiguë peut survenir chez un patient déjà suivi et dont la fonction respiratoire est connue ; l'instauration de la ventilation mécanique se déroule habituellement sans difficulté et s'effectue le plus souvent par voie non invasive avec un relais au long cours à domicile.
3. Le cas le plus fréquent est le cas d'une mise en route programmée chez un patient suivi et informé ; la VAD est alors débutée par voie non invasive selon des critères définis par des conférences de consensus.
 - a. L'existence de signes cliniques évocateurs d'hypercapnie [dyspnée, orthopnée, céphalées, asthénie, somnolence diurne, etc....]
 - b. Associée à au moins un des critères suivant
 - Une hypercapnie avec une $PCO_2 > 45$ mmHg
 - Une désaturation nocturne < 88 % de SpO_2 durant plus de 5 minutes consécutives
 - Des CV $< 60\%$ de la théorique ou des Pi max < 60 cm H_2O

Ces indications sont à nuancer en fonction de la pathologie et de la clinique ; ainsi dans la myopathie de Duchenne de Boulogne, la mise en place d'une ventilation mécanique trop précoce, i.e. CV entre 20 et 50 % de la théorique, s'accompagne d'une diminution de la survie. En effet, un essai randomisé visant à évaluer l'effet d'une ventilation mécanique nasale nocturne (VMNN) chez des sujets qui n'avaient pas d'indication formelle à une aide respiratoire (capacité vitale supérieure à 20% de la théorique, gaz du sang normaux) montre que pour une raison mal élucidée, plus de décès ont été observés dans le groupe ventilé que dans le groupe contrôle. La baisse de la capacité vitale n'est pas modifiée par la VMNN. De surcroît l'observance est médiocre, la morbidité de la technique non négligeable. Cet essai a permis de préciser les indications de la ventilation dans cette pathologie. Il est donc préconisé de ne plus utiliser la VMNN dans un but de prévention dans la DMDB. De plus, la prise en charge respiratoire des patients atteints de myopathie de Duchenne de Boulogne fait actuellement l'objet de consensus (5). Une conférence d'expert récente coordonnée par l'AFM sous l'égide de la haute autorité de santé (HAS) et récemment publiée (3) précise également la conduite à tenir concernant l'indication, la mise en place, le suivi de la ventilation des patients neuromusculaires. Cette conférence insiste sur l'information et l'éducation des patients et de leur entourage. L' des conditions de vie et de l'impact d'un moyen de ventilation sur le malade et sa famille est donc fondamentale. Dans la DMDB, 52 patients volontaires ont pu ainsi être étudiés par le biais d'une enquête à domicile menée par un attaché de recherche clinique, puis par une équipe de psychologues indépendants. Les items de satisfaction étaient globalement positifs. Le mode de ventilation (invasif ou non invasif) ne modifiait pas ces indices de satisfaction. Les indices de satisfaction étaient comparables à ce qui a été observé dans une série d'adolescents atteints de pathologies chroniques moins invalidantes (diabétiques, greffés pulmonaires pour mucoviscidose) (6). Une autre récemment publiée a étudié la qualité de vie chez 35 patients atteints de DMDB. Cette montre que la qualité de vie de ces patients est bonne malgré un handicap sévère et qu'elle n'est pas corrélée à l'importance du handicap ni à la nécessité d'une ventilation mécanique (7). Les indications de ventilation se sont par contre précisées notamment dans une pathologie comme la SLA ou le recours à la ventilation mécanique peut être proposé plus précocement dès que la CV $< 50\%$ (8, 9). Une récente dans la SLA a montré un bénéfice net en terme de survie et de qualité de vie chez les patients traités par VNI (10).

Les choses ne sont pas aussi claires dans d'autres maladies neuromusculaires et la littérature scientifique reste mal documentée en ce qui concerne les indications, les résultats, la tolérance et la répercussion en terme de qualité de vie de la VAD dans des pathologies comme la myotonie de Steinert ou d'autres myopathies (11-15). Dans les autres pathologies neuromusculaires la présence de signes cliniques, de troubles de l'hématose ou parfois de troubles du sommeil peuvent faire considérer l'indication de la ventilation en dehors d'une baisse importante de la CV (14, 16) mais à l'inverse de la myopathie de Duchenne ou la SLA, le bénéfice d'une ventilation invasive ou non au long cours n'est pas établi de façon formelle et son impact en terme de survie et de qualité de vie reste imprécis. Les s prospectives restent difficiles à élaborer dans des pathologies, au contraire de

la SLA, souvent plus lentement évolutives, notamment si l'on souhaite voir des différences de survie, ce qui oblige à des périodes de suivi sur plusieurs années. Les progrès dans la prise en charge (en particulier respiratoire) de ces patients font que cette survie a augmenté de fait de façon spectaculaire ces 30 dernières années (17). Dans la myotonie de Steinert par exemple (qui représente la première cause de dystrophie musculaire), alors que la mortalité semble liée plus à des causes d'origine respiratoire que cardiovasculaire (18, 19) et que le risque d'hypercapnie augmente avec l'importance des déficits ; le bénéfice d'une ventilation non invasive au long cours n'est pas établi de façon formelle. Les critères d'indication ne sont pas établis de façon précise et le bénéfice d'une VAD en terme d'amélioration de la survie n'est pas connu bien qu'une (rétrospective sur 13 patients) semble montrer un bénéfice (14). Aucune information n'est disponible sur la qualité de vie des patients Steinert ventilés. Ce manque de donnée prospective empêche de proposer un schéma décisionnel au sein de chacune de ces pathologies comme cela a été réalisé dans la DMDB.

De plus, l'évolution des connaissances et de la prise en charge de ces patients fait que les techniques de ventilation se modifient, par exemple des interfaces buccales sont de plus en plus utilisées pour permettre une ventilation diurne y compris chez des patients très dépendants du ventilateur, repoussant ainsi l'indication de techniques invasives comme la trachéotomie (20, 21). Les ventilateurs sont de plus en plus performants et légers, de nouveaux modes de ventilation sont mis au point. La généralisation des techniques d'insufflation et d'expiration assistées fait que la gestion de l'encombrement bronchique est différente et que la morbidité et la mortalité risquent de l'être également. Dans le déficit en maltase acide, l'émergence d'un traitement étiologique ouvre de nouvelle perspective (22). L'impact des futurs essais de thérapie génique ou cellulaire sur la fonction respiratoire est actuellement inconnu. Il paraît donc licite de pouvoir suivre l'évolution des traitements, des techniques et leur impact.

La ventilation mécanique dans les maladies neuromusculaires est maintenant un point important de la prise en charge et d'amélioration de la survie. Les indications en sont actuellement claires dans certaines pathologies comme la myopathie de Duchenne de Boulogne. Pour d'autres maladies les critères d'indication et l'efficacité de la ventilation en terme de survie sont beaucoup moins formels. Le retentissement en terme de qualité de vie est également très disparate entre les pathologies.

La demande qui est ici faite correspond à la suite d'un travail ayant débuté en 1997 et qui a permis le suivi de 581 malades dans 10 centres différents. Cette , outre d'évaluer la survie des patients neuromusculaires ventilés à un objectif de qualité en permettant de vérifier l'application des recommandations nouvellement émises par la haute autorité de santé.

Objectifs

L'objectif est le suivi prospectif des patients atteints de pathologie neuromusculaires et ventilés. Il permet à partir de données existantes de fournir les informations en termes de survie (Myopathie de Duchenne, Myotonie de Steinert où il n'existe pas de données sur la survie des patients ventilés)

L'intérêt de cette réside en plusieurs points :

1. Préciser les critères d'indications de la ventilation (signes cliniques et paramètres ventilatoires)
2. Préciser les conditions de mise en place de la ventilation et le devenir du patient (Les conditions de mise en place de la ventilation et la durée d'hospitalisation lors de la mise en place de la ventilation)
3. Préciser la tolérance et l'efficacité de la ventilation (amélioration clinique, gazométrique et effets sur les paramètres ventilatoires)

Nous proposons également d'y adjoindre un suivi de l'état cardiaque (facteur important de mortalités dans certaines pathologies). La maîtrise des techniques de désencombrement mérite également d'être suivie dans ce protocole.

2. Population concernée

Patient atteint de pathologies neuromusculaires

Durée de ventilation au moment de l'inscription égale ou supérieure à 6 heures

Critères de non inclusion : Etiologie non définie

3. Méthode d'observation ou d'investigation retenue

Le protocole comprend un bilan initial et des bilans de suivi (environ un par an).

Le bilan initial

Il est fait au moment de la prescription de la VAD. Pour les patients déjà ventilés cela correspond à la réévaluation systématique précédemment mentionnée.

Ce bilan précise :

- les antécédents qui peuvent interférer avec la morbidité et la mortalité ;
- le diagnostic de la maladie neuromusculaire ;
- le degré d'autonomie fonctionnelle ;
- les paramètres cliniques et paracliniques indispensables à la décision ;
- les conditions de la décision (état stable ou instable) ;
- les critères d'indication ;
- les techniques préconisées, les paramètres de réglage, la durée quotidienne de ventilation, les paramètres d'efficacité à court terme (par exemple modification de la PaCO₂), les difficultés rencontrées.
- L'utilisation et la maîtrise de techniques de désencombrement.
- L'existence d'une cardiopathie et sa sévérité (FEVG, troubles du rythme ou de conduction, appareillés ou non), son traitement.

Le suivi

Il se fait grâce du bilan annuel (fréquence demandée par la CNAM). Des bilans supplémentaires peuvent toutefois être faits en cas de complications intercurrentes, de nécessité de changement de réglage ou de techniques de VAD etc...

Les informations suivantes sont colligées : en l'absence de ces informations, les données seront considérées comme manquantes.

- description de la technique de VAD actuellement utilisée,
- durée réelle d'utilisation par rapport à la prescription (observance),
- mesure de la CV (assise et couchée) et des gaz du sang artériel,
- morbidité des techniques (complications, pannes de matériel),
- durées des éventuelles hospitalisations intercurrentes,
- descriptions des éventuels changements de réglage ou des techniques de VAD, explication de ces changements,
- La date et la cause du décès le cas échéant

Il est en particulier important de préciser si ce décès est ou non en rapport avec la maladie principale, si la cause première est respiratoire (ce qui à priori laisserait supposer un défaut de ventilation), ou cardiaque (certaines de ces maladies provoquent une atteinte myocardique propre).

4. Origine et nature des données nominatives recueillies

Justification du recours à celles-ci

Les centres hospitaliers de Garches, Lausanne, Montpellier, Romagnat, Nantes, Tours, Rouen, Edouard Rist, Pitié salpêtrière, Grenoble, sont à la fois centres de traitement, de surveillance, et qui travaillent en collaboration étroite avec le système associatif pour insuffisants respiratoires. Les centres participants à l'étude à ce jour suivent un nombre élevé de patients. Certains font partie des centres de références des maladies neuromusculaires nouvellement créé en France et dont une des missions est de constituer des bases de données cliniques et /ou biologiques. Nous proposons d'élargir les inclusions des centres aux futurs centres labellisés.

Ces centres fourniront les éléments du bilan initial et du suivi selon les modalités prévues par le protocole. L'investigateur local s'engagera à recueillir ces informations et à les rendre anonymes. Il pourra s'entourer des compétences des associations régionales (AGIR, ADEP assistance...) pour insuffisants respiratoires ainsi que des structures régionales de l'AFM (SRAI). Les informations fournies devront être exhaustives pour un centre pendant la période de l'. La contrepartie sera un soutien logistique, la participation aux activités du groupe et aux publications.

L'investigateur principal se réserve le droit d'arrêter la collaboration de telle ou telle structure si elle ne répond pas aux critères de qualité précédemment définis. Le protocole comprend un bilan initial et des bilans de suivi (environ un par an). Afin de faciliter la récupération de données les cahiers d'observation sont nominatifs avec un numéro d'ordre. Seul le numéro d'ordre est entré dans la base de données.

5. Mode de circulation des données

Les assistants de recherche clinique du Centre d'Investigation Clinique de Garches recueillent les données d'après les comptes rendus d'hospitalisation des patients chez lesquels un numéro d'identifiant leurs sera imputé. Les données seront transmises par mail ou directement à l'investigateur principal sous format SAS ou Excel avec un cryptage par mot de passe.

La base de données initialement construite au DBIM de l'Hôpital Saint Louis a été transférée vers l'unité de ventilation à domicile en collaboration avec le Centre d'Investigation Clinique de l'Hôpital Raymond Poincaré.

6. Durée et modalités d'organisation de la recherche

Recueil rétrospectif à partir de 1997 et prospectif depuis 2007 jusqu'en 2017. Cette étude à une durée totale de 20 ans.

7. Méthode d'analyse des données

La survie sera analysée au sein de chaque pathologie (Kaplan-Meier) en fonction de la ou des techniques utilisées, du contexte de l'indication (urgence ou état stable), de la gravité initiale de l'insuffisance respiratoire. Le nombre d'événements indésirables (morbidity) sera rapporté à la durée totale du suivi. Une pronostique multidimensionnelle sera effectuée en prenant la survie comme critère de jugement (modèle de Cox).

8. Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance.

L' précédente, espérait inclure environ cinq cents patients en deux ans. Depuis 1997, 581 patients ont été inclus (au premier juin 2005). A partir de 2007, 87 nouveaux malades ont été inclus. 668 patients ont été inclus en tout. 30 nouveaux malades sont inclus environ par an. D'ici 2 ans cette étude devrait compter plus de 800 malades suivis.

V – En 10 exemplaires : le résumé du protocole de recherche, en deux pages maximum et obligatoirement en français **reprenant les huit points indiqués dans le protocole.**

Pour les protocoles en anglais, ce résumé pourra faire jusqu'à 5 pages suffisamment renseignées.

Les maladies neuromusculaires représentent un groupe de maladies hétérogènes dans leur gravité et leur évolution. Leur point commun est l'apparition d'une diminution de la force musculaire, notamment des muscles respiratoires pouvant engager le pronostic vital. L'insuffisance respiratoire est en général progressive et insidieuse : l'indication d'une ventilation mécanique au long cours peut se poser. Chez les patients atteints de SLA ou myopathie de Duchenne de Boulogne, les indications sont posées toutefois ils sont à nuancer en fonction des autres pathologies et de leurs cliniques.

De plus Pour certaines pathologies tel que la dystrophie myotonique de type 1, l'observance est médiocre, ce qui rend l'évaluation de cette prise en charge difficilement évaluable en clinique.

Enfin, la littérature scientifique est controversée en ce qui concerne les indications, la technique de ventilation utilisée, et sa mise en route.

L'objectif est le suivi prospectif des patients atteints de pathologie neuromusculaires et ventilés. Il permet à partir de données existantes de fournir les informations en termes de survie (Myopathie de Duchenne, Myotonie de Steinert où il n'existe pas de données sur la survie des patients ventilés)

L'intérêt de cette étude réside en plusieurs points :

1. Préciser les critères d'indications de la ventilation (signes cliniques et paramètres ventilatoires)
2. Préciser les conditions de mise en place de la ventilation et le devenir du patient (Les conditions de mise en place de la ventilation et la durée d'hospitalisation lors de la mise en place de la ventilation)
3. Préciser la tolérance et l'efficacité de la ventilation (amélioration clinique, gazométrique et effets sur les paramètres ventilatoires)

La population concernée englobe les patients atteints de pathologies neuromusculaires avec une indication à la ventilation. Une durée de ventilation au moment de l'inscription égale ou supérieure à 6 heures.

Les données seront recueillies dans les 10 centres participants, avec un bilan initial et des bilans de suivi annuel. Les caractéristiques de base enregistrées comprennent le sexe, le diagnostic de maladie neuromusculaire, l'âge, les critères d'indications, la méthode de ventilation, l'état cardio-respiratoire et l'état fonctionnel. Lors de chaque visite de suivi, les données suivantes seront enregistrées: l'état fonctionnelle, les signes cliniques, l'état respiratoire (gazométrie, EFR, analyse du sommeil), les modalités de ventilation, l'observance du traitement, le statut vital et des données sur la tolérance du traitement.

Les données seront recueillies par les assistants de recherche clinique du Centre d'Investigation Clinique de Garches d'après les comptes rendus d'hospitalisation des patients.

La base de données initialement construite au DBIM de l'Hôpital Saint Louis a été transférée vers l'unité de ventilation à domicile en collaboration avec le Centre d'Investigation Clinique de l'Hôpital Raymond Poincaré. Le recueil a été rétrospectif à partir de 1997 et prospectif depuis 2007.

La survie sera analysée au sein de chaque pathologie (Kaplan-Meier) en fonction de la ou des techniques utilisées, du contexte de l'indication (urgence ou état stable), de la gravité initiale de l'insuffisance respiratoire. Le nombre d'événements indésirables (morbidity) sera rapporté à la durée totale du suivi. Une pronostique multidimensionnelle sera effectuée en prenant la survie comme critère de jugement (modèle de Cox).

L'étude précédente, espérait inclure environ cinq cents patients en deux ans. Depuis 1997, 581 patients ont été inclus (au premier juin 2005). A partir de 2007, 87 nouveaux malades ont été inclus. 668 patients ont été inclus en tout. 30 nouveaux malades sont inclus environ par an. D'ici 2 ans cette étude devrait compter plus de 800 malades suivis.

VI - Si le traitement des données est effectué dans le cadre d'une recherche biomédicale,
mais que vous ne pouvez pas bénéficier de la procédure simplifiée, indiquez-en ici les raisons.

La procédure simplifiée n'est pas applicable dans le cadre d'une multicentrique.

VII - PIECES A JOINDRE OBLIGATOIREMENT :

- a) cahier d'observation et/ou questionnaire(s)
- b) note d'information
- c) le cas échéant :
 - avis rendus antérieurement par des instances scientifiques et des instances éthiques
 - formulaire de consentement
 - document attestant que l'a été demandée par la Haute Autorité de Santé ou toute autre autorité sanitaire.

Nom du signataire :
Fonction l'habilitant à signer :

Pr Orlikowski David
Coordonnateur médical

Date :20/11/2014

..... Signature :

