



HAL
open science

Pathologies respiratoires chroniques et dysphagies oro-pharyngées

Ines Ghannouchi

► **To cite this version:**

Ines Ghannouchi. Pathologies respiratoires chroniques et dysphagies oro-pharyngées. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université; Université de Carthage (Tunisie), 2020. Français. NNT : 2020NORMR033 . tel-03100195

HAL Id: tel-03100195

<https://theses.hal.science/tel-03100195>

Submitted on 6 Jan 2021

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.

THÈSE EN CO - TUTELLE INTERNATIONALE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité (Biologie : Médecine)

Préparée au sein de Université de Rouen Normandie
et de l'Université de Carthage

Pathologies respiratoires chroniques et Dysphagies oro-pharyngée

Présentée et soutenue par
Inès GHANNOUCHI

Thèse soutenue publiquement le (14 septembre 2020)
devant le jury composé de

Monsieur Jean Paul MARIE	Pr / PU-PH / CHU de Rouen	Président de jury
Monsieur Eric VERIN	Pr / PU-PH / CHU de Rouen	Directeur de thèse
Madame Sonia ROUATBI	Grade / Fonction / Statut / Lieu d'exercice	Co-Directeur de thèse
Madame Virginie WOISARD	Pr / PU-PH / CHU de Toulouse	Rapporteur
Monsieur Vincent TIFFREAU	Pr / PU-PH / CHU de Lille	Rapporteur

Thèse dirigée par

Mr. Eric Verin

Mme Sonia Rouatbi

Université de Rouen Normandie

Université de Carthage

Université de Rouen Normandie



Logo École Doctorale



Normande de Biologie Intégrative,
Santé, Environnement

Logo Laboratoire



Logo Établissement

Logo École Doctorale

Logo Laboratoire

Résumé

Pathologies respiratoires chroniques et dysphagies oro-pharyngées

Une déglutition saine nécessite une bonne coordination ventilation déglutition. L'altération de la ventilation pourrait altérer cet équilibre et être à l'origine de plusieurs complications tels que les fausses routes. Pour mieux comprendre cette relation entre les pathologies respiratoires chroniques et les dysphagies oro-pharyngées, nous avons commencé notre travail par une revue systématique sur ce sujet. Cette revue avait montré malgré les limites des études et les différentes méthodes d'explorations utilisées, que les pathologies respiratoires chroniques augmentent le risque de dysphagie. Ce résultat a été confirmé par notre étude où un dépistage des dysphagies chez les patients BPCO avait trouvé une augmentation du risque d'altération d'aussi bien la sécurité que l'efficacité de la déglutition. En voulant expliquer ces résultats et en étudiant la coordination ventilation déglutition sur un modèle de rat porteur d'emphysème ou de fibrose pulmonaire, nous avons constaté une augmentation du risque de fausse route par augmentation du pourcentage de déglutition de type inspiratoire. Nous avons complété notre travail sur l'animal par l'étude des conséquences d'une altération des afférences ventilatoires, en induisant une fois une hypercapnie et une fois une section du nerf chez les rats, sur la coordination déglutition ventilation. Les rats hypercapniques avaient augmenté le nombre des déglutitions de type inspiration en comparaison avec le groupe de rats enregistrés à l'air ambiant. Cette augmentation était associée à une élévation du contrôle de la ventilation aussi bien au repos qu'au cours de la déglutition. En sectionnant le nerf phrénique, la fréquence de déglutition était statistiquement plus élevée chez les rats ayant eu une section du nerf phrénique en comparaison avec le groupe sham (respectivement à 26 ± 6 et 20 ± 5 ; $p = 0,014$). Ces déglutitions étaient de 17% en temps inspiratoire dans le groupe avec section et de 4% dans son groupe sham ($p = 0,0002$). Toutes ces données évoquent l'existence d'une coordination centrale de la ventilation déglutition afin d'éviter les fausses routes.

Mots clés : Déglutition – Respiration – Apnée – Dysphagie - Pathologies respiratoires

Abstract

Chronic respiratory diseases and oro-pharyngeal dysphagia

Safe swallowing requires a good swallowing ventilation coordination. The alteration of ventilation could affect this balance and cause several complications, such as aspiration. To study the relationship between chronic respiratory diseases and oropharyngeal dysphagia, we enrolled a systematic review on this subject. This review has shown, despite the limitations in the studies and the different explorations used, that chronic respiratory diseases increase the risk of dysphagia. This result was confirmed by our study. In fact, when screening dysphagia in COPD patients, we found an increase of the risk of impairment in both safety and security of the deglutition. We then complete our work by studying swallowing ventilation coordination in small mammals with chronic respiratory diseases. We found an increase of inspiratory deglutition which make the rats at risk of aspiration. We have completed our work on animals by studying the effect of alteration of ventilatory afferents, by inducing hypercapnia or by the section of the phrenic nerve in rats, on the coordination of swallowing and ventilation. Hypercapnia in rats increased the number of inspiratory deglutition compared to the group of rats in ambient air. This increase was associated with an increase of the ventilatory control at rest and during deglutition. When sectioning phrenic nerve, the swallowing frequency was statistically higher in rats with phrenic nerve section when compared to sham group (26 ± 6 and 20 ± 5 respectively; $p=0.0002$). All these data suggest the existence of a central coordination of swallowing and ventilation in order to avoid aspiration.

Key words: Deglutition – respiration – Apnea – Dysphagia – Respiratory disease

Affiliation

Groupe de Recherche Respiratoire sur le Handicap Ventilatoire (GRHV)

Laboratoire de Chirurgie Expérimentale (Faculté de Médecine de Rouen)

Directeur : Pr Jean Paul Marie

Equipe : UPRES EA 3880 GRHV

Adresse : 22, Boulevard Gambetta, 76 183 Rouen Cedex

TABLE DES MATIERES

Table des matières.....	1
Liste des figures.....	2
Liste des abréviations.....	3
Introduction	5
Articles	18
• Article 1.....	19
• Article 2.....	23
• Article 3.....	43
• Article 4.....	47
Discussion	60
Conclusion.....	69
Bibliographie.....	72

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Organisation anatomique et fonctionnelle du Central Pattern Generator (CPG)

Figure 2 : Complications nutritionnelles et respiratoires chez les sujets âgés se plaignant de dysphagie

Figure 3 : Vue dorsale du tronc cérébral et de la moelle épinière cervicale indiquant les régions impliquées dans le contrôle de la ventilation

LISTE DES ABREVIATIONS

AD : apnée de déglutition

AVC : accident vasculaire cérébral

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CPG : central pattern generator

DDP : différence de potentiel

DRG : dorsal respiratory group

DSG : dorsal swallowing group

EMG : électromyogramme

FEES : Fibro- Endoscopic Evaluation of Swallowing

NA : noyau ambigu

NRA : Noyau rétroambigu

NTS : noyaux du tractus solitaire

SNC : Système nerveux central

SSO : Sphincter œsophagien supérieur

TE : temps expiratoire

TI : temps inspiratoire

TT : temps total du cycle ventilatoire

VAS : Voies aériennes supérieures

VE : ventilation pulmonaire

VFS : Videofluoroscopie

VRG: ventral respiratory group

VSG: ventral swallowing group

VT: volume courant

VT/TI : débit inspiratoire moyen

VTE : volume courant expiratoire

VTI : volume courant inspiratoire

INTRODUCTION

Introduction

La déglutition est un processus physiologique complexe qui a pour rôle de transporter la salive et les aliments de la cavité buccale vers l'estomac. Cet acte élémentaire que l'on retrouve dans la plupart des espèces survient précocement au cours de la gestation (Crevier et al 2007). En effet le réflexe de déglutition se met en place à partir du 4^{ème} mois de la grossesse (Jean et al 2001). A la naissance, ce réflexe est mature pour assurer une alimentation correcte. La complexité de la déglutition est due à ce partage des voies aériennes supérieures (VAS) avec le tube digestif et ce risque de fausse route qui en découle.

La déglutition est une composante essentielle de la qualité de vie touchant aussi bien la santé que la vie sociale. Pour les personnes saines, la déglutition est une évidence et se fait inconsciemment. Les mouvements sont stéréotypés et nécessitent la coordination de plusieurs structures neuromusculaires du tronc cérébral et du cortex (Crevier et al 2007). Elle nécessite une activation ou une inhibition bilatérale coordonnée de plus de 25 paires de muscles différents dans la cavité buccale, le pharynx, le larynx et l'œsophage (Jean et al 2001).

La déglutition physiologique a pour mission d'une part le transport du bol alimentaire et d'autre part la protection des VAS des fausses routes. Elle résulte de la coordination sensorielle, motrice et temporelle des différentes structures impliquées allant de la bouche à l'estomac (Shindler et al 2002). Elle se divise en trois phases : une phase orale considérée comme étant une phase préparatoire, le bolus alimentaire se forme. Cette phase est entièrement volontaire et elle peut être interrompue à n'importe quel moment ; une phase pharyngée et une phase œsophagienne. Les phases pharyngée et œsophagienne sont involontaires et sont irréversibles une fois déclenchées (Crevier et al 2007).

Le temps pharyngé est déclenché par l'arrivée du bol alimentaire qui stimule les récepteurs sensitifs des piliers du voile, les parois latérales et postérieures de l'oropharynx, la partie postérieure de la langue et la margelle laryngée. Cette dernière une fois stimulée envoie via le nerf glossopharyngien (IX) des influx vers les centres médullaires de la déglutition (Crevier et al, 2007). Ceci déclenche un ensemble d'événements synchronisés divisés en trois étapes : L'occlusion vélopharyngée afin d'empêcher la remontée du bol dans le rinopharynx, l'occlusion laryngée et la

propulsion du bol. Durant cette phase, les VAS sont protégées par l'ascension et la projection antérieure du larynx associée au recul de la langue, la bascule de l'épiglotte en arrière et la fermeture de la glotte par rapprochement des cordes vocales. Le péristaltisme pharyngé débute au moment du recul de la base de langue. Il s'agit de contractions successives et synergiques des constricteurs supérieurs, moyens et inférieurs du pharynx. Ce péristaltisme génère une onde de pression positive au-dessus du bolus permettant la progression du bol vers l'œsophage tout en prévenant les éventuels résidus après la déglutition (Crevier et al 2007). La phase pharyngée se termine par la relaxation du muscle cricopharyngien et passage du bol alimentaire dans l'œsophage. Le sphincter œsophagien supérieur (SSO) a un tonus permanent et ne s'ouvre qu'à la phase œsophagienne de la déglutition (Ertekin et al 1997, Kahrilas et al 1988). Une fois le SSO ouvert, une onde péristaltique apparaît. Elle résulte de la contraction des fibres verticales à la hauteur du bolus et du relâchement des fibres circulaires d'aval. Elle est sous la dépendance du système nerveux central. Elle propulse le bol alimentaire vers l'estomac (Crevier et al 2007).

Cette activité complexe, où motricité volontaire et réflexe sont étroitement intriquées s'organise sur différents niveaux du système nerveux central (SNC), du cortex, les ganglions de la base, l'hypothalamus, le tronc cérébral jusqu'à la moelle épinière (Crevier et al 2007). Les organes participant à la déglutition sont innervés par les paires crâniennes V, VII, IX, X, XI et XII. Le schéma précis de la contraction et de l'inhibition séquentielles des différents muscles est contrôlé par le centre de déglutition du tronc cérébral qui est situé dans les zones médullaires supérieures et pontiques de cerveau et est distribué bilatéralement dans la formation réticulée (Jean 2001). Ce réseau de neurones est composé de parties fonctionnelles : une voie afférente, une voie efférente représentée par les motoneurones et un système d'organisation complexe d'interneurones connu sous le nom de générateur central de rythme (central pattern generator : CPG). Le CPG organise l'excitation ou l'inhibition séquentielle des motoneurones contrôlant les muscles impliqués dans la déglutition. Ces neurones sont organisés de manière temporelle et ont été appelés neurones précoces déchargeant avant et pendant la phase oro-pharyngée ; tardifs et très tardifs déchargent lors de la phase œsophagienne (Jean et al 2001). Les interneurones du CPG sont repartis en deux groupes ventral et dorsal. Les neurones dorsaux se trouvent à l'intérieur du noyau du tractus solitaire (NTS) et de la formation réticulée adjacente, tandis que les neurones ventraux se trouvent à l'intérieur de la formation réticulée et à côté du noyau

ambigu (NA). La région dorsale est considérée comme organisatrice et la région ventrale comme effectrice (Martin-Harris 2006, Jean et al 2001). En effet, les neurones du DSG agissent comme des neurones responsables de l'initiation et de l'organisation de l'aspect séquentiel ou rythmique de la déglutition. Ainsi, ils présentent eux-mêmes des décharges ayant un aspect séquentiel ou rythmique. Les neurones du VSG coordonnent, quant à elle, l'activité générée par le DSG et la transmettent aux motoneurones impliqués dans la déglutition (figure 1). Les deux héli-CPG ont une activité synchronisée leur permettant d'obtenir une contraction coordonnée des différentes paires de muscles impliqués dans la déglutition (Jean et al 2001). L'organisation fonctionnelle du CPG se fait comme suit : le DSG contient des neurones générateurs impliqués dans le processus de déglutition. Ces neurones exercent une activation des neurones du VSG qui eux même contrôlent les motoneurones (Jean 2001) (Figure 1).

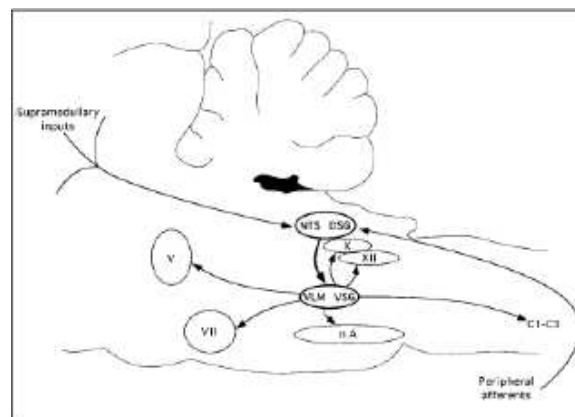


Figure 1 : Organisation anatomique et fonctionnelle du Central Pattern Generator (CPG)

Le CPG comprend deux principaux groupes de neurones : DSG situé dans le noyau du tractus solitaire et dans la formation réticulée adjacente et le VSG situé juste au-dessus du noyau ambigu. Le DSG contient des neurones générateurs impliqués dans le processus de la déglutition. Le VSG contient des neurones qui transmettent l'information aux motoneurones impliqués dans la déglutition. La boucle réflexe de la déglutition comprend une voie afférente d'origine centrale et périphérique, le DSG, le VSG et des motoneurones des nerfs V, VII, IX, X et XII et de la moelle cervicale entre C1 et C3 (Jean et al 2001).

A ce contrôle médullaire vient se rajouter un contrôle supra médullaire de la déglutition. En effet, dans les conditions physiologiques, le CPG reçoit des informations nerveuses en provenance des centres supérieurs ce qui est en faveur de l'existence d'une participation des structures corticales et sous-corticales dans le contrôle de la déglutition (Jean 2001, Michou and Hamdy 2009). Les structures supramédullaires peuvent avoir des effets sur la déglutition comme l'initiation de l'activité motrice ou la modulation du réflexe de la déglutition. Certaines structures comme la capsule interne, le thalamus, l'amygdale, l'hypothalamus, la substantia Nigra, la formation réticulée mésencéphalique, et le noyau monoaminergique du tronc cérébral peuvent déclencher ou modifier la déglutition (Jean et al 2001). Cependant, une stimulation corticale doit être répétée pour induire une déglutition contrairement à la stimulation du nerf laryngé supérieur qui peut être efficace pour déclencher une déglutition lorsqu'elle est unique. Bien que l'existence de projections corticales directes sur le NTS ait été démontrée, la différence peut s'expliquer en partie par le fait que la voie nerveuse entre l'aire corticale et le CPG est polysynaptique. La stimulation corticale entraîne une décharge initiale au niveau des neurones de la déglutition suivie d'une augmentation de l'activité contemporaine avec le début de la déglutition. Tous les neurones qui présentent une décharge précédant le début de la déglutition ont une activation corticale. Bien qu'il existe une voie directe entre le cortex et les motoneurones impliqués dans la déglutition, les influx nerveux en provenance du cortex atteignent essentiellement le DSG. Ainsi, les neurones de cette structure reçoivent une information en provenance du cortex et des influx nerveux afférents en provenance de la périphérie. La stimulation corticale induit une réponse par les neurones qui réagissent précocement et quelques neurones qui réagissent tardivement. Elle intéresse donc uniquement le début de la séquence motrice de la déglutition (Jean 2001, Verin and Leroi 2009, Kim et al. 2011).

L'altération de la commande de la déglutition peut être à l'origine de dysphagie. La dysphagie se définit comme une sensation de difficulté à avaler avec l'impression que les liquides et les solides ne passent pas (Auzou 2007). Cette dysphagie se manifeste par de multiples symptômes tels que la toux au cours des repas, le hémhage (râclage de la gorge), la modification de la voix, les stases buccales ou pharyngées ou la douleur. Il s'agit d'un problème courant observé chez les sujets âgés (Wirth et al 2016) et les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un traumatisme crânien (Reddy et al 1994). Malgré que cette pathologie soit sous

diagnostiquée, elle reste très fréquente. Une revue systématique faite par Takizawa et al en 2016 avait rapporté que la fréquence de dysphagie chez les patients atteints d'AVC variait entre 8,1 et 80%. Les malades parkinsoniens quant à eux présentaient des troubles de la déglutition dans 11 à 81% des cas (Takizawa et al 2016). Ces résultats discordants s'expliquaient principalement par les méthodes utilisées si différentes pour faire le diagnostic de dysphagie et par la sévérité de la maladie très variable d'une étude à une autre (Takizawa et al 2016). Selon d'autres études, la dysphagie affecte 37 à 78% des patients en phase aiguë d'un AVC. Chez la plupart de ces patients, la dysphagie disparaît dans la semaine ou le mois qui suit l'AVC, mais dans de rares cas, elle peut persister au-delà de 6 mois. Cette dysphagie est associée à un risque augmenté de pneumonie, d'invalidité et de décès (Martino et al 2005, Hadjikoutis et al. 2000).

La dysphagie peut avoir des conséquences sévères augmentant le risque d'aspiration, de malnutrition et/ou de déshydratation (Connolly 2010). Il a été constaté une augmentation du risque de pneumonie par aspiration avec l'âge. En effet, le taux d'admission passait de 0% chez les patients âgés de moins de 50 ans à 90% chez ceux âgés de 90 ans et plus (Teramoto et al 2008). La dysphagie et plus particulièrement l'aspiration est une cause d'infections pulmonaires allant jusqu'à la pneumonie ce qui augmente le risque de détérioration de la fonction pulmonaire. L'identification des patients à risque de fausses routes est importante en clinique. En effet, la dysphagie peut avoir un impact significatif sur la qualité de vie et l'état de santé d'un sujet (Moltfenter et al 2011).

Ortego et al avaient répartis les troubles de déglutitions en dysphagie par altération de l'efficacité et une dysphagie par altération de la sécurité (Figure 2). Les complications induites par une efficacité réduite sont principalement causées par un mauvais transport des aliments et par la présence de résidus oraux et pharyngés. Ceci induit une malnutrition et une déshydratation. L'altération de la sécurité entraîne, quant à elle, des aspirations trachéo-bronchiques parfois silencieuses causant des infections des voies respiratoires et des pneumonies (Ortego et al 2014). Ces aspirations provoquent chez les personnes âgées une pneumonie dans 50% des cas avec une mortalité associée pouvant aller à 50% (Cook et al 1999) (Figure 2).

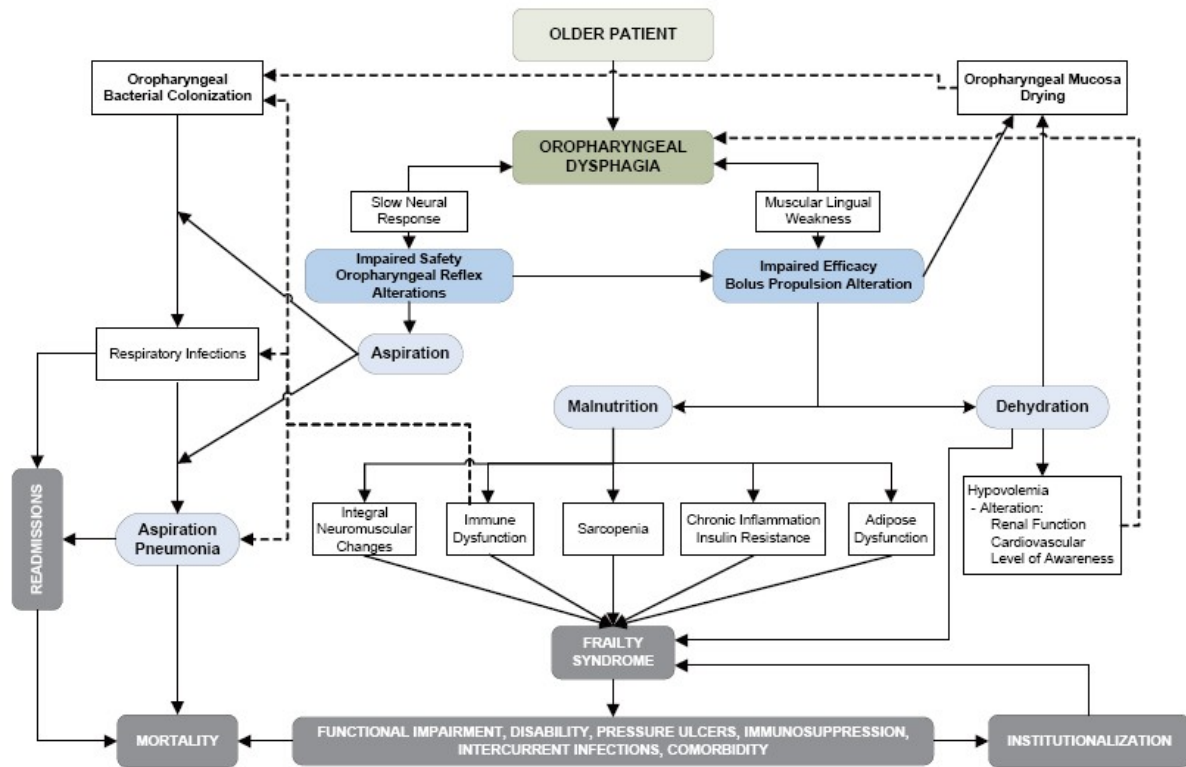


Figure 2 : Complications nutritionnelles et respiratoires chez les sujets âgés se plaignant de dysphagie (Ortego et al 2014)

La dysphagie n'est pas seulement un problème de déglutition c'est aussi une altération de la relation entre la déglutition et la ventilation.

La ventilation a pour mission principale d'assurer un échange gazeux afin de maintenir une hématoxe correcte. Elle a une commande automatique qui se situe au niveau du tronc cérébral qui est à l'origine d'une contraction phasique des muscles respiratoires. La contraction des muscles respiratoires induit une variation de pression entraînant la déformation thoracique et des changements du volume pulmonaire qui induisent la convection de l'air à travers des voies aériennes (Raux et al 2007).

Le contrôle de la ventilation est réglable. En effet, le générateur central de la ventilation intègre les informations provenant d'afférences multiples. Les principales afférences sont métaboliques chémosensibles et constituent l'un des déterminants majeurs de la régulation de la ventilation. Les afférences métaboliques proviennent majoritairement de chémorécepteurs centraux et, dans une moindre mesure, périphériques. Les chémorécepteurs centraux naissent dans le tronc cérébral au niveau des dendrites des neurones respiratoires qui s'étendent jusqu'à la face ventrale du bulbe rachidien.

Ils sont sensibles aux variations de pH et de la pression artérielle en CO₂ du liquide céphalorachidien (Raux et al 2007). Ainsi, 75 à 80 % de l'augmentation de la ventilation induite par l'hypercapnie résulte de l'activation des chémorécepteurs centraux. 20 à 25% de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie dépend des chémorécepteurs périphériques. Ces derniers sont représentés par les chémorécepteurs aortiques et carotidiens enchâssées dans les parois artérielles et au niveau de la bifurcation carotidienne. Ils sont essentiellement sensibles à l'hypoxémie (Similowski et al 1996). Ces récepteurs périphériques sont responsables de l'augmentation de la ventilation accompagnant la diminution de la pression artérielle en O₂ en dessous de 60 mmHg.

De nombreuses autres afférences sont intégrées par le générateur central de la ventilation. Elles proviennent en particulier des voies aériennes, du parenchyme pulmonaire et des muscles respiratoires. Au niveau des grosses bronches à proximité du muscle lisse, des tensorécepteurs à adaptation lente renseignent sur le volume pulmonaire par l'intermédiaire du nerf vague (Raux et al 2007). Ils sont impliqués dans le réflexe de Hering et Breuer et leur recrutement varie de façon inverse à la compliance. Les tensorécepteurs à adaptation rapide ont la même localisation mais leur activité diminue avec la distension pulmonaire (Raux et al 2007).

En plus des mécanorécepteurs, il existe des récepteurs aux irritants situés à la surface des bronches et sont responsable d'une respiration rapide à petit volume courant et éventuellement d'une toux ou d'une bronchoconstriction. Les récepteurs situés dans l'interstitium pulmonaire juxta-capillaire sont stimulés par l'augmentation des pressions de remplissage du cœur gauche. Ils entraînent une respiration rapide et de faible amplitude. Les afférences provenant des mécanorécepteurs des muscles de la paroi thoracique sont aussi intégrées au niveau du générateur central de la ventilation. Ils renseignent indirectement sur la géométrie de la paroi thoracique. Les muscles intercostaux sont riches en organes tendineux de Golgi et en fuseaux neuromusculaires, dont l'activité augmente en réponse à leur étirement. À l'inverse, le diaphragme est pauvre en fuseaux neuromusculaires. Il contient essentiellement des organes tendineux de Golgi. Ces afférences mécaniques sont véhiculées par le nerf phrénique. Enfin tout un ensemble mécanorécepteurs provenant du système locomoteur peuvent influencer sur le contrôle ventilatoire qui pourrait jouer un rôle dans l'adaptation de la ventilation à l'exercice (Similowski et al 1996, Raux et al 2007).

Le centre du contrôle de la ventilation, en plus des multiples afférences qu'il reçoit pour adapter la ventilation aux changements du métabolisme, possède une commande autonome assurant la rythmicité de la ventilation (Raux et al 2007). Les centres du contrôle de la ventilation responsable de la rythmicité, comme pour la déglutition, sont répartis en deux groupes de neurones : le groupe respiratoire dorsal (Dorsal respiratory group : DRG) et le groupe respiratoire ventral (Ventral respiratory group : VRG) (Marin-Harris 2006). Le DRG se situe dans la partie ventro-latérale du NTS. Il est formé d'un ensemble de neurones inspiratoires interconnectés (Von Euler 1984). La région respiratoire dorsale du NTS reçoit les afférences du larynx, de la trachée, des bronches et des poumons (Kalia et al 1980). Des neurones expiratoires sont aussi retrouvés dans cette région laissant penser que le NTS pourrait à lui seul être à l'origine de la rythmicité respiratoire (Jiang et al 1986). Le VRG s'associe aux motoneurones du NA pour former le noyau réoambigu (NRA). Ce noyau n'a pas été impliqué dans la déglutition mais il reçoit des influx du NTS (Loewy et al 1978, Merrill 1981). Il commence dans la moelle épinière au niveau de la première vertèbre et s'étend jusqu'au bord rostral de la moelle (Merrill 1981). Merrill avait distingué 3 parties dans le NRA : Une aire presque exclusivement expiratoire, une partie principalement inspiratoire et une 3^{ème} région à la frontière ponto-médullaire composée principalement de neurones expiratoires (Merrill 1981).

Auparavant appelé le noyau rétro-facial, cette dernière zone rostrale contenant les neurones expiratoires est appelée le complexe Botzinger (Merrill 1981). Des études plus récentes ont soutenu la subdivision du VRG en compartiments fonctionnellement distincts et ont identifié une zone appelée complexe pré-Botzinger qui contiendrait le réseau générateur du rythme de la ventilation (Monnier et al 2003) (Figure 3).

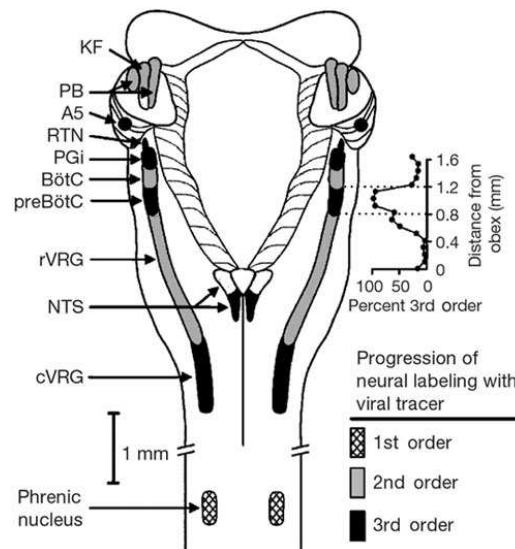


Figure 3 : Vue dorsale du tronc cérébral et de la moelle épinière cervicale indiquant les régions impliquées dans le contrôle de la ventilation (Rekling et al 1998)

KF, Kölliker-Fuse nucleus; PB, parabrachial nuclei; NA, noradrenergic A5 area; RTN, retrotrapezoid nucleus; PGi, paragigantocellular reticular nucleus; BötC, Bötzinger Complex; preBötC, preBötzinger Complex; rVRG, rostral ventral respiratory group; cVRG, caudal ventral respiratory group.

Des projections des DRG et VRG ont été identifiées au niveau de la moelle épinière où elles sont intégrées avec les impulsions intra et inter-segmentaires (Von Euler et al 1984). Cette activité neuronale descendante dépolairise et hyperpolarise les motoneurons et entraînent une augmentation ou une diminution du rythme de leur excitabilité (Berner et al 1988). Les centres de contrôle de la ventilation activent directement les motoneurons des muscles respiratoires. Le diaphragme, principal muscle inspiratoire, est innervé par le nerf phrénique provenant de C4 à C6. Les muscles intercostaux internes et externes qui participent à l'inspiration et l'expiration sont contrôlés par les motoneurons cervicaux et thoraciques au niveau de la corne ventrale de la moelle épinière.

Il est admis que les centres de contrôle de la déglutition sont situés dans les mêmes sites médullaires que ceux du CPG de la ventilation et de la régulation cardiovasculaire (Jean et al 2001).

Plusieurs études ont étudié la coordination ventilation déglutition aussi bien chez l'animal que l'humain. La plupart d'entre elles se sont intéressées à deux principaux critères à savoir la phase de la respiration associées à la déglutition (inspiratoire, expiratoire ou transition) et la durée de l'apnée de déglutition (AD).

La plupart des déglutitions chez le sujet sain sont de type expiratoire. Elles sont précédées et suivies d'expiration. Elles représentent à peu près 70% des déglutitions (Martin-Harris et al 2005). Ces déglutitions de type expiratoire sont suivies en ordre de fréquence par les déglutitions survenant à la transition inspiration-expiration (précédées par une inspiration et suivies par une expiration). Il a rarement été décrit des déglutitions survenant à la transition expiration-inspiration (précédées par une expiration et suivies par une inspiration) ou de type inspiratoire (précédées et suivies d'une inspiration) (Martin-Harris 2006). Il a aussi été démontré que le moment de survenu des déglutitions pendant la ventilation peut être modifié par la posture du sujet au moment de la déglutition (McFarland et al 1994). Cette étude a montré que les adultes qui tentaient d'avaler en ayant les mains et les genoux à terre déglutissaient au début du cycle ventilatoire alors que debout ils déglutissaient à la fin de l'expiration (McFarland et al 1994).

En analysant les cycles ventilatoires durant la déglutition, celui d'avant et après, il a été constaté que le temps expiratoire (TE) était allongé au cours de la déglutition d'eau. Le volume courant (VT) du cycle qui survient immédiatement après déglutition est augmenté (Nishino et al 1985). Le temps total du cycle ventilatoire était aussi allongé durant la déglutition (McFraland and Lund 1995).

Le 2^{ème} aspect auquel s'est intéressé les auteurs en étudiant la coordination déglutition ventilation est l'apnée de déglutition et sa durée. La ventilation cesse brièvement pendant la déglutition. La durée de cette pause est de 0,5 et 1,5 seconde chez l'adulte sain (Martin-Harris et al 2003, Klahn et al 1999). Le volume et la consistance du bolus qui peuvent influencer les phénomènes dynamiques pharyngo-laryngés pendant la déglutition n'ont pas d'effets sur le type de la déglutition ni sur la durée de l'apnée de déglutition. La présentation du bolus n'a pas d'effets aussi sur la coordination de la ventilation et de la déglutition (Preiksaitis and Mills 1996).

Cette coordination ventilation déglutition bien qu'importante pour une déglutition saine sans risque d'aspiration peut être modifiée. Le premier facteur physiologique à la modifier est l'âge. En effet, chez le sujet âgé la durée du temps bucco-pharyngé et du temps œsophagien sont augmentées (Robbins et al 1992). Le réflexe de déglutition se déclenche plus tard chez le sujet de plus de 60 ans. Le nombre des fibres myélinisées véhiculant les informations sensibles dans le nerf laryngé supérieur diminue (Aviv et al 1994). Il a aussi été constaté une diminution du réflexe de toux à partir de 70 ans (Newnham et al 1997). Les sujets âgés avaient aussi des déglutitions survenant plus fréquemment autour du temps inspiratoire (Selley et al 1989, Martin-Harris et al 2005, Shaker et al 1990). Dans la population âgée et dans certaines maladies neurologiques ou respiratoires, la littérature montre moins de stabilité dans la coordination déglutition ventilation. Les patients atteints de maladies neurologiques (Hadjikoutis et al 2000) tels que l'AVC, la sclérose latérale amyotrophique (SLA) (Robbins 1987), les cancers de la tête et du cou ainsi que les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques tels que la Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (Shaker et al 1992) ou la fibrose pulmonaire, ont des déglutitions de type inspiratoires plus fréquentes et des apnées de déglutition de durée plus longues. Dans la maladie de Parkinson, la présence de déglutitions suivies d'une inspiration et la diminution de la durée de l'apnée de déglutition constituent des facteurs de risque d'aspiration pulmonaire (Troche et al. 2011).

Ces dernières années les études de la déglutition chez les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques a augmenté en nombre. En effet, après que shaker et al avaient publié que les patients BPCO modifiaient leur type de déglutition (Shaker et al 1992), plusieurs d'autres auteurs se sont intéressés à cette association. Ces études avaient montré que le risque de dysphagie était plus élevé chez ces patients.

Vu le risque non négligeable d'altération de la déglutition chez les patients portant une pathologie respiratoire chronique et vu les conséquences de la dysphagie sur la santé (déshydratation, malnutrition, sarcopénie, aspiration et pneumonie pouvant aller jusqu'au décès) (Figure 2) et sur la qualité de vie, nous nous sommes intéressés à l'étude de la déglutition et la coordination ventilation déglutition chez ces patients. Nous avons commencé notre travail par la réalisation d'une revue systématique sur le

sujet en collaboration avec l'équipe australienne dirigée par Renée Speyer. Ensuite nous avons fait un dépistage de la dysphagie oro-pharyngée chez les patients BPCO. Nous avons complété notre travail par trois études expérimentales afin de mieux étudier la physiopathologie de l'association dysphagie pathologie respiratoire chronique.

Les objectifs de nos travaux étaient :

1. Dépistage des dysphagies oro-pharyngées chez les patients BPCO en utilisant un test clinique simple et rapide.
2. Etude de l'effet de l'hypercapnie sur la coordination déglutition ventilation
3. Etude de l'effet d'une pathologie respiratoire chronique induite expérimentalement sur la ventilation et la déglutition.
4. Etude de l'altération des afférences ventilatoire sur la coordination ventilation déglutition chez un modèle expérimental.

ARTICLES

ARTICLE 1

Dysphagies oro-pharyngées et pathologies respiratoires chroniques : Revue systématique

Publié en 2016 publié dans « Respiratory Medicine »

RESUME DE L'ARTICLE 1 :

Dysphagies oro-pharyngées et pathologies respiratoires chroniques : Revue systématique

La déglutition est composée de 3 phases : une phase orale volontaire suivie de deux phases pharyngée et œsophagienne non volontaires. Cette déglutition survient préférentiellement en expiration (Martin Harris et al 2008). Ceci permet de protéger les voies aériennes de fausse route et fait évoquer l'existence d'une coordination ventilation déglutition. Le rôle du système ventilatoire dans la neuro-régulation de la déglutition a été le sujet de plusieurs études montrant que la déglutition module le contrôle de la ventilation et inversement, le système ventilatoire peut agir sur la déglutition en l'inhibant (Logemann et al 1998) ou modifiant sa physiologie (Shaker et al 1992, Gross et al 2003). Chez les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques la coordination déglutition – ventilation pourrait être encore plus importante à considérer. En effet, une fausse route pourrait entraîner une exacerbation et inversement une exacerbation de BPCO pourrait augmenter le risque de fausse route (Gross et al 2009, Terada et al 2010) augmentant ainsi la morbidité, la mortalité et les coûts de la prise en charge de ces patients.

Les objectifs de ce travail étaient d'étudier la relation entre les pathologies respiratoires chroniques et la dysphagie oro-pharyngée et de connaître la prévalence des dysphagies chez les patients porteurs de pathologies respiratoires chroniques.

Pour cela une revue menée sur les bases Medline : Pubmed et Embase a été menée.

Ont été inclus tous les articles en anglais ayant les MESH terms: *Deglutition Disorders*, *Deglutition*, *Pulmonary Disease, Chronic Obstructive*, *COPD, Severe Early-Onset*, *Sleep Apnea, Obstructive*, *Sleep Apnea, Central*, *Sleep Apnea Syndromes*, *Pulmonary Fibrosis*, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, *Pulmonary Emphysema*; ainsi que les Thesaurus terms: *Dysphagia*, *Swallowing*, *chronic obstructive lung disease*, *emphysema*, *chronic respiratory failure*, *chronic respiratory tract disease*, *chronic lung disease*, *sleep disordered breathing*, *lung fibrosis*. Cette recherche a été complétée par l'inclusion des free text publiés durant l'année 2014.

Ont été exclus les articles sans abstracts, les revues ainsi que les études de cas. L'exclusion avait aussi concerné les articles étudiant le reflux gastro-oesophagien et celles étudiant les patients présentant des comorbidités pouvant induire des dysphagies oropharyngées (pathologies neurologiques, antécédents de trachéotomie, maladies neuromusculaires, cancer de la sphère ORL).

Après une double sélection une basée sur les abstracts et l'autre sur les full text, 28 articles ont été retenus : 15 articles étudiant la dysphagie chez les patients BPCO, 11 se rapportant au syndrome d'apnée de sommeil (SAS) et dysphagie et 2 ont été exclus pour leur qualité jugée faible selon les critères de Kmet et al (Kmet et al 2004).

En étudiant la dysphagie chez les patients se plaignant de SAS, les principales conclusions étaient que plus de 50% des patients avaient des dysphagies après exploration par FEES ou VFS et les déglutitions étaient plus fréquentes lors de la transition expiration- inspiration. Des troubles du réflexe de déglutition et de la sensibilité oro-pharyngée ont aussi été rapportés. Aucune corrélation avec l'IAH ni avec SaO_2 ni PaO_2 ni PaCO_2 n'a été retrouvée.

Les travaux étudiant les troubles de la déglutition chez les patients BPCO avaient montré que ces patients présentaient peu voire pas de plainte de leur fonction de déglutition. La recherche de fausses routes est revenue positive dans 4 sur les 8 études qui se sont intéressées à ce symptôme. Les autres troubles rapportés étaient principalement les résidus pharyngés et les déglutitions multiples. Il y avait plus de déglutitions en inspiratoire chez les patients BPCO en comparaison avec les groupes contrôles. Ces déglutitions inspiratoires disparaissaient sous ventilation non invasive (Terzi et al 2014). Une altération du réflexe de déglutition a été rapporté et a été corrélé à la présence de reflux gastro-oesophagien (Terada et al 2010).

En comparant les études incluses entre elles, plusieurs limites étaient présentes. Tout d'abord, pour sélectionner les patients atteints de SAS, les auteurs ont utilisé des définitions différentes. Il en résulte un calcul des IAH qui diffère (Ruehland et al 2009). Pour les patients BPCO, les définitions différaient un peu mais elles étaient toutes basées sur le rapport VEMS/CVF post bronchodilatateur inférieur à 0,7.

Ensuite, les auteurs ont utilisé des techniques différentes d'exploration de la déglutition. Même en utilisant les tests gold standard à savoir le VFS et le FEES, ils avaient utilisé des protocoles et des terminologies différentes. Ils avaient choisi d'étudier la déglutition en donnant à boire et à manger des textures et des volumes différents alors que d'autres ont étudié la déglutition de la salive chez leurs patients. Ces différences rendaient la comparaison des études entre elles très délicates.

Enfin, la plupart des auteurs avaient exclu de leurs études les patients présentant des comorbidités pouvant induire des dysphagies. Cependant seulement 3 sur les 26 études sélectionnées avaient exclus les personnes se plaignant de reflux gastro-œsophagien (Cvejic et al 2011, Clayton et al 2014, Cassiani et al 2015).

En conclusion, malgré les différences méthodologiques dans la sélection des patients, l'évaluation et l'étude de la déglutition, tous les auteurs ont montré une augmentation du risque de dysphagie chez les patients porteurs de pathologies respiratoires chroniques.

Vu la fréquence des dysphagies oro-pharyngées chez les patients avec des pathologies respiratoires chroniques, nous nous sommes intéressés au dépistage des troubles de la déglutition chez les patients BPCO en utilisant des moyens simples et rapides (Article 2).

ARTICLE 2

Dépistage de la dysphagie oro-pharyngée chez les patients BPCO

RESUME DE L'ARTICLE 2 :

Dépistage de la dysphagie oro-pharyngée chez les patients BPCO

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une pathologie chronique caractérisée par une obstruction évolutive et persistante des voies aériennes. Chez les patients atteints de BPCO, des infections trachéo-bronchiques dues à des fausses routes silencieuses pourraient être à l'origine des exacerbations. Ces exacerbations augmentent la morbidité, la mortalité et le coût de la prise en charge de ces patients. La déglutition est bien coordonnée à la ventilation. L'altération de la ventilation pourrait être à l'origine de dysphagies oro-pharyngées. L'objectif de ce travail était de faire un dépistage simple et rapide des dysphagies oro-pharyngées chez les patients BPCO.

117 sujets âgés de plus de 40 ans répartis en deux groupes : 46 sujets tabagiques non BPCO (âge moyen : $58,54 \pm 1,47$ ans) et 71 patients BPCO (âge moyen : $61,73 \pm 1,12$ ans) ont été inclus dans cette étude. Après avoir confirmé le diagnostic de BPCO par la réalisation d'une spirométrie avec test de réversibilité, nous avons inclus dans le groupe BPCO tous les patients avec un rapport VEMS/CVF après prise de bronchodilatateur $<0,7$. La spirométrie nous a aussi permis d'étudier la sévérité de la BPCO. Le dépistage de la dysphagie oro-pharyngée a été fait par l'auto-questionnaire EAT 10 suivi par le test clinique V-VST test. Ont été considérés à risque de dysphagie tous les patients qui présentaient un signe clinique d'altération de la sécurité (toux, désaturation supérieure à 3% ou voix mouillée) ou de l'efficacité (présence d'un résidu oral ou pharyngé au décours de la déglutition, nécessité de déglutitions multiples ou présence de bavage) au cours de la déglutition. Le EAT 10 était pathologique si son score était supérieur à 3.

Les deux groupes de sujets étaient comparables pour l'âge, le sexe ratio, l'index de masse corporelle et le EAT 10. Ni les patients du groupe BPCO ni ceux du groupe non BPCO ne se plaignaient de dysphagies et avaient une moyenne de EAT 10 basse qui était respectivement de $1,75 \pm 0,43$ et $1,69 \pm 0,42$.

Dans le groupe BPCO la fonction ventilatoire était plus altérée en comparaison avec le groupe des tabagiques non BPCO. Leur VEMS moyen post-bronchodilatateur était respectivement de $47,00 \pm 2,16$ et $79,83 \pm 2,10\%$.

Parmi les 71 patients BPCO, 62% avaient un VVST altéré dont 27% avaient une sécurité altérée et 35% une efficacité altérée. Dans le groupe des tabagiques non BPCO, seulement 30% avaient un test anormal.

Chez les sujets qui avaient présentait des déglutitions multiples lors du VVST test, le nombre de déglutitions par bolus était statistiquement plus élevé dans le groupe BPCO en comparaison avec le groupe non BPCO. En étudiant la sévérité de la BPCO, nous n'avons trouvé aucune corrélation entre la sévérité de la BPCO et la dysphagie oro-pharyngée. Ces résultats viennent rejoindre les conclusions d'autres études qui ont montré une augmentation de risque de dysphagies chez les patients BPCO (Gross et al 2009, Ghannouchi et al 2016). Cette augmentation du nombre de déglutition chez les patients BPCO pourrait nous faire évoquer une éventuelle atteinte des muscles impliqués dans la déglutition dans ce groupe de patients. Ceci a déjà été évoqué par Garand et al ainsi que par Jones et al qui avaient décrit une sarcopénie dans 15% des muscles des patients BPCO (Garand et al 2018, Jones et al 2015).

Les résultats de cette étude nous a permis de conclure que les patients BPCO étaient plus à risque d'altérer l'efficacité que la sécurité de leur déglutition. Cette efficacité était altérée surtout par une augmentation du nombre de déglutition par bolus donné.

Dépistage de la dysphagie oro-pharyngée chez les patients BPCO

Ghannouchi Inès (1,2,3), Khsiba Mohamed Aymen (2,3), Marie Jean Paul (1,4), Verin Eric (1,5), Rouatbi Sonia (2,3)

(1) : Laboratoire de Chirurgie Expérimentale, EA 3830, GRHV, Université de Rouen, Rouen, France

(2) : Service de Physiologie et Explorations Fonctionnelles, EPS Farhat Hached Sousse, Tunisie

(3) : Faculté de Médecine de Sousse, Université de Sousse, Sousse, Tunisie

(4) : Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale, CHU de Rouen, Rouen, France

(5) : CRMPR Les Herbiers 76230 Bois Guillaume, CHU de Rouen, Rouen, France

RESUME

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une pathologie chronique évolutive caractérisée par une obstruction persistante des voies aériennes. Chez les patients atteints de BPCO, des infections trachéo-bronchiques dues à des fausses routes silencieuses pourraient être à l'origine des exacerbations. Ces exacerbations augmentent la morbidité, la mortalité et le coût de la prise en charge de ces patients. Plusieurs études ont montré l'augmentation du risque de dysphagies oro-pharyngées chez les patients BPCO.

L'objectif de ce travail était de faire le dépistage des dysphagies oro-pharyngées chez les patients BPCO.

Pour cela 117 sujets âgés de plus de 40 ans répartis en deux groupes : 46 sujets tabagiques non BPCO (âge moyen : $58,54 \pm 1,47$ ans) et 71 patients BPCO (âge moyen : $61,73 \pm 1,12$ ans) ont été inclus dans cette étude. Le diagnostic de BPCO a été retenu après la réalisation d'une spirométrie avec test de réversibilité. Le dépistage des dysphagies oro-pharyngées a été fait par un auto-questionnaire Eating Assessment Tool (EAT 10) suivi d'un Viscosité-Volume Swallowing Test (V-VST). Le V-VST était considéré comme pathologique si le patient présentait un signe clinique d'altération de la sécurité (toux, désaturation supérieure à 3% ou voix mouillée) ou de l'efficacité (présence d'un résidu oral ou pharyngé au décours de la déglutition, nécessité de déglutitions multiples ou présence de bavage) au cours de la déglutition.

Les deux groupes de sujets étaient comparables pour l'âge, le sexe ratio, l'index de masse corporelle et le EAT 10.

Le groupe BPCO avait une fonction ventilatoire plus altérée en comparaison avec le groupe contrôle (VEMS post-bronchodilatateurs respectivement à $47,00 \pm 2,16$ et $79,83 \pm 2,1\%$).

Parmi les 71 patients BPCO, 62% avaient un V-VST altéré (27% avaient une sécurité altérée et 35% avec une efficacité altérée). Dans le groupe des tabagiques non BPCO, seulement 30% avaient un test anormal.

Dans le groupe des sujets avec efficacité altérée, le nombre de déglutitions par bolus était statistiquement plus élevé dans le groupe BPCO en comparaison avec le groupe non BPCO.

Ceci nous a permis de conclure que les patients BPCO étaient plus à risque d'altérer l'efficacité que la sécurité de leur déglutition. Cette efficacité était altérée surtout par une augmentation du nombre de déglutition par bolus donné.

I. Introduction :

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes. Son évolution est marquée par un déclin de la fonction respiratoire pouvant aboutir à l'insuffisance respiratoire chronique et un risque d'exacerbations pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Selon les dernières estimations de l'OMS (2004), 64 millions de personnes ont une BPCO et 3 millions de personnes en sont mortes. Les dernières études prévoient que la BPCO deviendra la troisième cause de décès dans le monde en 2020 (Murray et al 1997).

Parmi les facteurs pronostiques, outre la fonction respiratoire, la fréquence et la sévérité des exacerbations ont été soulignées. En effet, les exacerbations caractérisées par une altération aiguë de la fonction respiratoire, augmentent la morbidité, la mortalité et le coût de prise en charge des patients. Une des principales causes d'exacerbation chez les patients BPCO est les infections des voies aériennes. Ces infections sont souvent la conséquence de fausses routes passées inaperçues (GOLD 2003).

La déglutition est un acte moteur qui comprend une phase orale volontaire, une phase pharyngée et une phase œsophagienne qui sont involontaires. Elle est déclenchée par l'activation de neurones centraux situés dans le tronc cérébral au niveau du groupe dorsal du noyau du tractus solitaire (Jean et al 2001).

La réponse nerveuse est à l'origine de contractions musculaires pharyngées et laryngées bien coordonnées et responsables d'une élévation et d'une rétraction du voile du palais, d'une fermeture du nasopharynx, d'une ouverture du sphincter supérieur de l'œsophage, d'une fermeture du larynx au niveau de son vestibule, d'une propulsion du bol alimentaire par la base de la langue et enfin d'une propulsion pharyngée. Ces événements sont parfaitement synchronisés de façon à transformer transitoirement le pharynx en une voie digestive (Jean et 2001, Cook et al, 1999, Medda et al 2003, Lang et al 2009). La dynamique laryngée est responsable de la protection des voies aériennes supérieures par fermeture réflexe des cordes vocales lors du passage du bol alimentaire, réalisant une interruption transitoire de la

ventilation. Cette fermeture glottique ne peut pas être considérée comme étant le seul déterminant du comportement ventilatoire pendant la déglutition (Boden et al 2009). Chez l'adulte sain, la majorité des apnées de déglutition sont précédées et suivies par une expiration dont le rôle paraît important pour éviter les fausses routes en créant essentiellement une pression positive dans le pharynx à la fin de la déglutition (Boden et 2009, Martin-Harris et al 2005, Klahn et al 1999, Preiksaitis et al, 1996).

Des neurones sensori-moteurs et des interneurones sont donc impliqués dans la ventilation et la déglutition ce qui suggère que le traitement et l'intégration des informations sensorielles entre ces deux systèmes sont possibles (Ertekin et al 1997, Dantas et al 1990).

Récemment, le rôle du système ventilatoire dans la neuro-régulation de la déglutition a été le sujet de plusieurs études aussi bien expérimentales que cliniques montrant que la déglutition module le contrôle de la ventilation et inversement, le système ventilatoire peut agir sur la déglutition en l'inhibant (Logemann et al 1998) ou modifiant sa physiologie (Gross et al 2003, Preiksaitis et al 1992).

Chez les sujets sains, la déglutition survient préférentiellement au cours de l'expiration (Martin-Harris et al 2003,2005, 2008, Klahn et al 1999, Smith et al 1989). Martin-Harris a pu, grâce à un enregistrement simultané de la déglutition par vidéo-fluoroscopie et de la ventilation, mettre en évidence la relation temporelle entre la pause respiratoire et la déglutition. En effet, cette apnée débute et se termine, chez le sujet sain, durant l'expiration (Martin-Harris et al 2008). Une perturbation dans cette coordination déglutition - ventilation telle que la déglutition en inspiration, pourrait entraîner un risque accru d'aspirations en raison de la pression négative générée par l'inspiration qui va entraîner les résidus vers les voies aériennes intrathoraciques(Martin-Harris et al 2003, Gross et al 2006). Sur le plan expérimental, Ouahchi et al ont pu mettre en évidence chez le rat cette apnée de déglutition en enregistrant simultanément la ventilation et l'EMG oesophagien(Ouahchi et 2011). Ils ont aussi pu démontrer que la déglutition augmentait le contrôle de la ventilation chez les animaux sains (Ouahchi et al 2011 bis).

Une modification dans le contrôle ventilatoire pourrait altérer cette coordination déglutition – ventilation et être à l'origine de troubles de déglutition. Kijima et al avaient montré que différents types de charges mécaniques respiratoires pouvaient différemment modifier cette coordination de la ventilation et de la déglutition (Kijima et al 1999).

Chez les patients atteints de BPCO, la coordination déglutition – ventilation est importante à prendre en considération. En effet, une fausse route pourrait entraîner une exacerbation et inversement une exacerbation de BPCO pourrait augmenter le risque de fausses routes (Shaker et al 1992, Gross et al 2009) augmentant ainsi la morbidité, la mortalité et les coûts de la prise en charge de ces patients.

Shaker et al avaient comparé la coordination déglutition – ventilation chez 10 patients BPCO à l'état stable et en exacerbation. Ils ont trouvé que la déglutition spontanée se faisait plus fréquemment en inspiration quand le patient était en exacerbation (Shaker et al 1992). Gross et al avaient eux aussi conclu, en comparant la déglutition chez les BPCO et les sujets sains, que les patients BPCO déglutissaient plus en inspiration c'est ce qui pourrait expliquer la relation entre les troubles ventilatoires et la dysphagie observée chez ces patients (Gross et al 2009). Terada et al, quant à eux, avaient montré que le réflexe de déglutition était plus fréquemment altéré chez les BPCO que les sujets contrôles et que cette anomalie augmentait le taux d'exacerbations (Terada et al 2010). Cvejic et al avaient trouvé que les patients BPCO présentaient plus de fausses-routes et d'aspirations que les sujets sains (Cvejic et al 2011).

Les objectifs de cette étude étaient :

- Etudier les troubles de la déglutition chez les patients porteurs de pathologies respiratoires chroniques.
- Identifier le type de dysphagies rapportées par les porteurs d'une pathologie respiratoire chronique.

II. Matériels et méthode

Il s'agit d'une étude transversale réalisée dans le service de physiologie et explorations fonctionnelles (hôpital Farhat Hached, Sousse). L'accord du comité d'éthique de l'hôpital a été demandé.

Population à l'étude

117 sujets ont été inclus dans cette étude et ont été répartis en 2 groupes

- G1 : 46 sujets tabagiques non BPCO
- G2 : 71 patients BPCO

Les critères d'inclusion étaient :

Tous les patients étaient âgés de plus de 40 ans.

Dans le groupe1 (G1) ont été inclus les sujets tabagiques sans antécédents de pathologies respiratoires ni de déficit ventilatoire obstructif proximal.

Dans le groupe2 (G2) ont été inclus les patients porteurs de BPCO retenus devant un rapport VEMS/CVF après la prise de bronchodilatateurs inférieur à 70 % (Pauwels et al 2001).

La sévérité de la BPCO a été évaluée selon les recommandations GOLD 2011.

Les critères de non-inclusion seront les suivants :

Ont été exclus les sujets sous oxygène au long court ou présentant des antécédents de troubles de la déglutition, de pathologies gastro-oesophagiennes, de pathologies neurologiques (Accident vasculaire cérébral, pathologie du système nerveux central...) et de chirurgie de la tête, du cou ou du thorax

Protocole :

Chaque patient avait bénéficié d'une spirométrie avec test de réversibilité pour l'évaluation de la fonction ventilatoire.

Le dépistage des troubles de la déglutition a été fait grâce à un auto-questionnaire Eating Assessment Tool (EAT 10) : le test était considéré pathologique pour un score supérieur à 3. (Belafsky et al 2008).

La recherche d'une éventuelle atteinte de l'efficacité ou de la sécurité de la déglutition a été réalisée le VVST test. Ce test consiste à administrer des volumes croissants de différentes textures et d'évaluer à chaque déglutition la présence de signes d'altérations de l'efficacité ou de la sécurité. Le test débute avec une texture nectar par des bolus de volumes croissants 5,10 puis 20 ml. Si le patient ne présente pas de fausse route, le test est poursuivi avec une texture liquide par des bolus de 5,10 et 20 ml. Enfin, on termine le test avec des bolus de 5,10 et 20 ml d'une texture pudding (Clave et al, 2008). Le test était considéré comme pathologique si le patient présentait un signe clinique d'altération de la sécurité (toux, désaturation supérieure à 3% ou voie mouillée) ou de l'efficacité (présence d'un résidu oral ou pharyngé au décours de la déglutition, nécessité de déglutitions multiples et présence d'un bavage) sur une déglutition (Clave et al, 2008).

Etude statistique :

La saisie et l'exploitation des résultats ont été réalisées grâce à un logiciel PRISM. Les variables qualitatives ont été exprimées par des pourcentages et les variables quantitatives par la valeur moyenne \pm Ecart type. Le test KH₂ a été utilisé pour comparer deux variables quantitatives. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05

III. Résultats

La présente étude avait inclus 117 sujets répartis en 2 groupes : un groupe de 46 tabagique non BPCO (âge moyen = 58,54 \pm 1,47ans) et un groupe de 71 BPCO (âge moyen = 61,73 \pm 1,12). Il y avait une prédominance masculine dans les deux groupes (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des sujets

Variable	BPCO N= 71	Control N=46	p
H/F	64/7	44/2	ns
Age, ans	61,73 ± 1,12	58,54 ± 1,47	ns
IMC, Kg/m ²	25,79 ± 0,83	27,93 ± 0,56	0,06
VEMS post, %	47,00 ± 2,16	79,83 ± 2,1	<0,0001
VEMS/CVF post	53,81	80,41	<0,05
EAT 10	1,75 ± 0,43	1,69 ± 0,42	0,9

La fonction ventilatoire était plus altérée dans le groupe BPCO en comparaison avec le groupe tabagique non BPCO.

Tous les patients BPCO avaient une obstruction bronchique qui était classée grade 3 pour la majorité des patients (48,3%) (Tableau 2).

Tableau 2 : Sévérité de la BPCO

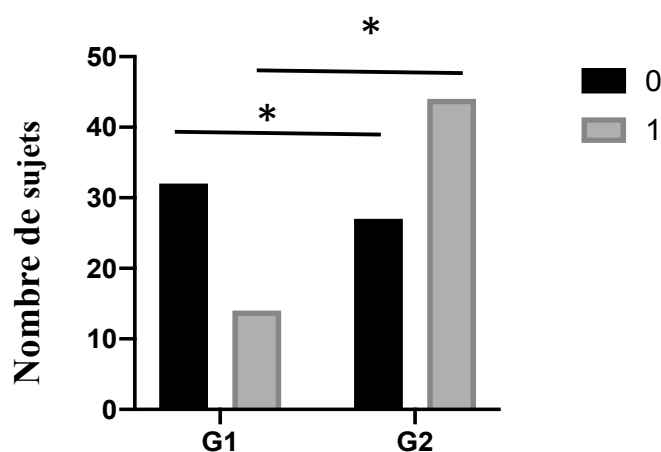
Sévérité de la BPCO	1	2	3	4
	12%	31%	48,3%	20,7%

EAT 10

La moyenne du score de test EAT10 était de $1,75 \pm 0,43$ pour le groupe BPCO avec un minimum et maximum respectivement à 0 et 15. Cette moyenne était de $1,69 \pm 0,42$ avec des scores variant entre 0 et 8 dans le groupe des non BPCO. Il n'y avait pas de différence significative dans les scores du groupe BPCO et groupe tabagique non BPCO ($p=0,9$).

VVST test

Dans le groupe des BPCO, 44% des sujets avaient un VVST test altéré alors que dans le groupe tabagique non BPCO seul 14% des sujets avaient un test altéré ($p < 0,0001$).



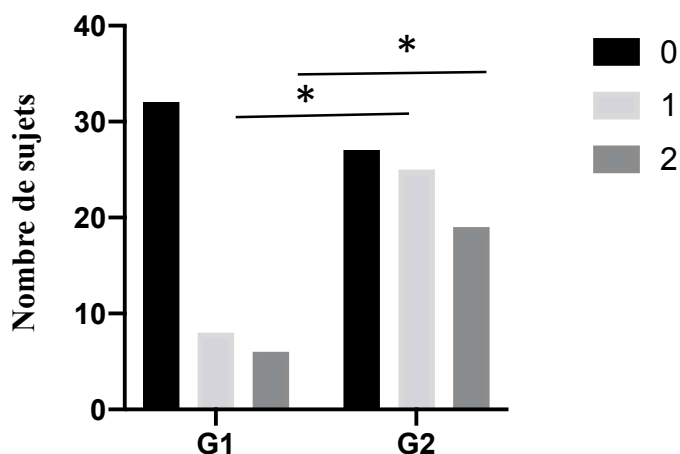
0 : VVST normal

1 : VVST : pathologique

G1 : Groupe tabagique non BPCO G2 : Groupe BPCO* : $p < 0,05$

Figure 1 : Résultat du VVST dans le groupe BPCO et le groupe des tabagiques non BPCO

Dans le groupe des sujets avec un VVST altéré, l'efficacité était altérée chez 35% des sujets BPCO et 17% des sujets tabagiques non BPCO. L'altération de la sécurité du test était présente chez 27% des sujets BPCO contre 13% dans le groupe non BPCO. (Figure 2).



0 : VVST normal 1 : Efficacité altérée 2 : Sécurité altérée

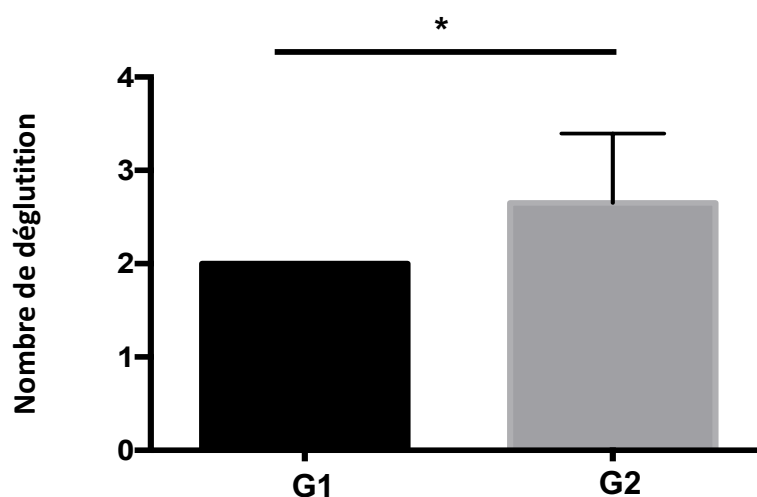
G1 : Groupe tabagique non BPCO G2 : Groupe BPCO* : $p < 0,05$

Figure 2 : Résultat du VVST dans le groupe BPCO et le groupe des tabagiques non BPCO

11 patients BPCO avaient une voix mouillée traduisant une altération de la sécurité et 30 avaient des déglutitions multiples lors du test contre seulement 6 dans le groupe des sujets tabagiques non BPCO (Tableau 3). La moyenne des déglutitions était statistiquement plus élevée dans le groupe BPCO en comparaison avec le groupe non BPCO (Figure 3).

Tableau 3 : Altération de l'efficacité et de la sécurité dans les groupes BPCO et non BPCO

		BPCO	Non BPCO
Sécurité altérée	Voix	11	4
	Toux	6	1
	Désaturation >3%	4	1
Efficacité altérée	Résidu pharyngé	1	2
	Déglutition multiples	30	6



G1 : Groupe tabagique non BPCO G2 : Groupe BPCO* : $p < 0,05$

Figure 3 : Nombre de déglutition par bolus chez les sujets ayant déglutitions multiples dans le groupe G1 et G2

Tableau 4 : Sévérité de la BPCO et dysphagie oro-pharyngée

Sévérité de la BPCO	1	2	3	4
	12%	31%	48,3%	20,7%
EAT 10	1,22	2,22	0,625	2,4
Efficacité	11%	33%	50%	20%
Sécurité	44%	22%	25%	46,5%

EAT10 : Eating Tool Assessment 10

Il n'existe pas de corrélation entre la sévérité de la BPCO et les troubles de la déglutition. En effet, ni en se basant sur les résultats du EAT10 ni de ceux du VVST test nous ne trouvons de corrélation (Tableau 4).

IV. Discussion

Le but de cette étude était le dépistage simple et rapide des patients BPCO à risque de dysphagie ainsi qu'éventuellement objectiver le type de dysphagie oro-pharyngée qu'ils présentent. Bien que les patients BPCO ne se plaignaient pas de dysphagie plus que les patients tabagiques non BPCO, le dépistage des troubles de la déglutition oro-pharyngés par le VVST test avait montré que les patients BPCO avaient un VVST statistiquement plus altéré que le groupe tabagique non BPCO. L'altération touchait aussi bien la sécurité que l'efficacité de la déglutition. L'étude avait aussi objectivé que les patients BPCO avec une efficacité altérée avaient un nombre de déglutition significativement plus élevé que ceux du groupe non BPCO. La BPCO serait donc un facteur favorisant l'altération de la déglutition et ceci indépendamment de la sévérité de la BPCO. Cette conclusion vient rejoindre les conclusions de la revue systématique réalisée par Ghannouchi et al qui avaient trouvé que tous les articles avaient montré que la déglutition était compromise chez les patients BPCO en comparaison avec des sujets non BPCO (Ghannouchi et al, 2016). Sur les 26 études incluses dans cet article, 15 études se sont intéressées particulièrement à la BPCO et son retentissement sur la déglutition. Selon ces études, cette altération de la déglutition pourrait être expliquée par une altération de la coordination déglutition ventilation chez les patients BPCO. Ces patients avaient tendance à déglutir moins fréquemment en expiration par rapport à leur groupe contrôle (Cvejic et al 2011, Gross et al 2009, Shaker et al 1992). Les déglutitions en temps inspiratoire augmenteraient le risque de fausse route à cause de la pression négative présente dans le thorax en fin d'inspiration (Gross et al 2009). Une autre hypothèse à cette modification de la déglutition était la présence d'une adaptation des patients BPCO qui modifiaient la physiologie de leur déglutition afin d'éviter les fausses routes (De Deus Chaves et al 2014, Mokhlesi et al 2002, Cassiani et al 2015). Les patients BPCO présenteraient aussi une altération de leur réflexe de déglutition qui expliquerait l'augmentation du risque de dysphagie chez ces patients (Terada et al 2010).

Pour explorer les dysphagies oro-pharyngées, certes la vidéofluoroscopie (VFS) ainsi que le FEES restent les Gold standard, mais ces examens ne sont malheureusement pas disponibles dans tous les centres, invasifs, coûteux et nécessitent un opérateur expérimenté. Le dépistage des troubles de la déglutition devrait être fait par des tests faciles, rapides, non coûteux et surtout avec une bonne sensibilité. Pour cela, nous avons opté dans notre étude pour l'association d'un auto-questionnaire (EAT 10) et du VVST test pour le dépistage des troubles de la déglutition. Nous avons utilisé le questionnaire EAT 10 traduit et validé en langue française (Lechien et al 2019). Ce test a une bonne sensibilité de 83% et une spécificité de 25% (Rofes et al 2014). C'est un outil de première ligne dans le dépistage systématique des patients à risque de dysphagie (Rofes et al 2014). Regan et al, dans leur étude à la recherche d'un moyen de dépistage des dysphagies chez les patients BPCO avaient trouvé que le EAT 10 avec un cut-off à 9 était un bon moyen d'exclure les patients qui ne sont pas à risque de fausse route (Regan et al 2017). Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre le groupe BPCO et celui des tabagiques non BPCO avec une moyenne du EAT 10 basse dans les deux groupes. Ces résultats sont comparables à ceux de Garand et al dont le EAT 10 moyen était de 2,5 (Garand et al 2018). Ils rejoignent aussi les conclusions de Cvejic et al qui avaient trouvé qu'aucun des sujets interrogés ne rapportait des troubles de la déglutition (Cvejic et al 2011). Clayton et al et Mokhlesi et al avaient trouvé que respectivement 15 et 20% de leurs patients BPCO se plaignaient de dysphagie (Clayton et al 2014, Mokhlesi et al 2002). D'un côté, l'absence de plaintes pourrait être expliquée par le fait que les patients BPCO se plaignent plus des gênes occasionnées par leur pathologie respiratoire qui les handicape dans leurs activités journalières. Nous savons que les fausses routes se manifestent par la toux. Or les patients BPCO sont habitués à tousser c'est ce qui pourrait masquer une éventuelle dysphagie. D'un autre côté dans notre étude le questionnaire étant en français, nous avons préféré donc le remplir par l'examineur qui l'a traduit en tunisien. Cette traduction pourrait biaiser le résultat même si nous avons rempli le questionnaire par le même examineur qui a essayé d'utiliser les mêmes termes.

Le choix de l'EAT 10 est lui-même discutable selon certains auteurs. En effet, Wilmskoetter et al avaient rapporté que le EAT 10 présenterait certaines faiblesses dans le choix des items et nécessiterait une révision afin qu'il soit plus complet (Wilmskoetter et al 2019). Speyer et al avaient critiqué le manque de spécificité du test. Il n'y avait aucune référence à l'âge, au sexe, aux caractéristiques de la

pathologie causant la dysphagie ni au pays du patient (Speyer et al 2014) rendant ce test peu spécifique. Il n'y avait non plus pas de données sur la validité de ce test (Speyer et al 2014).

Le dépistage de la dysphagie a été complété dans notre étude par le VVST test. Ceci a révélé qu'aussi bien la sécurité que l'efficacité étaient altérées chez les patients BPCO. Ce test clinique rapide, simple et sûr a une sensibilité de 88,2% pour détecter une altération de la sécurité. Cette sensibilité est de 88,4% pour l'altération de l'efficacité et de 100% pour les fausses routes (Clave et al 2008).

Dans notre étude, le nombre de déglutition chez les patients BPCO présentant une altération de l'efficacité était statistiquement plus élevé que dans le groupe des tabagiques non BPCO. Ceci pourrait être expliqué par l'altération de la propulsion due à une atteinte des muscles squelettiques de la déglutition. Cette conclusion vient rejoindre l'hypothèse émise par Garand et al (Garand et al 2018). Ils avaient observé une faiblesse de la langue et une rétraction de la base de la langue pouvant expliquer l'augmentation du résidu pharyngée. Cette atteinte des muscles de la déglutition serait comparable à l'atteinte des muscles squelettiques observée chez les patients BPCO (Maltais et al 2014). Cette faiblesse musculaire pourrait aussi être due à la sarcopénie observé chez 15% des patients BPCO (Jones et al 2015).

V. Conclusion

Dans cette étude, bien que les patients ne se plaignait pas de dysphagie oro-pharyngée en répondant au questionnaire EAT10, le dépistage a objectivé plus d'altération de la déglutition dans le groupe BPCO en le comparant au groupe non BPCO. Ces altérations touchaient essentiellement l'efficacité de la déglutition et les patients avaient tendance à augmenter le nombre de déglutition par bolus ingéré. Ces troubles serait-elle en relation avec un trouble de propulsion du bolus alimentaire par atteintes des muscles squelettiques impliqués dans la déglutition ?

VI. Bibliographie

- Belafsky P.C., Mouadeb D.A., Pryor J.C., Postma G.N., Allen J., Leonard R.J. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008, 117(12) :919-24.
- Boden, K., et al., Swallowing and respiratory pattern in young healthy individuals recorded with high temporal resolution. *Neurogastroenterol Motil*, 2009.
- Cassiani RA, Santos CM, Baddini-Martinez J, Dantas RO, Oral and pharyngeal bolus transit in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Int. J. COPD* 10 (2015) 489e496.
- Clave P, Arreola V, Romea M, Medina L, Palomera E, Serra-Prat M. Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr* 2008 ;22 :806-15.
- Clayton NA, Carnaby GD, Peters MJ, Ing AJ. Impaired laryngopharyngeal sensitivity in patients with COPD: the association with swallow function. *Int. J. Speech Lang. Pathol.* 2014; 16(6): 615e623.
- Cook, I.J. and P.J. Kahrilas, AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology*, 1999. 116(2): p. 455-78.
- Cvejic L, Harding R, Churchwards T, Turton A, Finlay P, Massey D, Bardi, AG, Guy P. Laryngeal penetration and aspiration in individuals with stable COPD. *Respiratory*.2011;16:269-275.
- Dantas RO, Kern MK, Massey BT, Dodds WJ, Kahrilas PJ, Bresseur JG, Cook IJ, Lang IM. Effect of swallowed bolus variables on oral and pharyngeal phases of swallowing. *Am J Physiol* 1990;258:G675– G681.
- de Deus Chaves R, Chiarion Sassi F, Davison Mangilli L, Jayanthi SK, Cukier A, Zilberstein B, Furquim de Andrade CR. Swallowing transit times and valleculae residue in stable chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med* 2014.: 14: 62
- Définitions, classification, facteurs pronostiques : Définitions, classification, facteurs pronostiques. *Revue des Maladies Respiratoires* (2010) 27, S11-S18.
- Ertekin C, Aydogdu I, Yuceyar N, Pehlivan M, Ertas M, Uludag B, Celebi G. Effects of bolus volume on oropharyngeal swallowing: an electrophysiologic study in man. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2049– 2053.

- Garand KL, Strange C, Paoletti L, Hopkins-Rossabi T, Martin-Harris B. Oropharyngeal swallow physiology and swallowing-related quality of life in underweight patients with concomitant advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2663–2671.
- Ghannouchi I, Duclos C, Marie J, Verin E, 2013. Modification in swallowing and ventilation co-ordination during hypercapnia, hypoxia, and tachypnea in unrestrained animals. *Neurogastroenterology & Motility* 25, 308.
- Gross R.D, Atwood C.W, Ross S.B, Olszewski J.W, Eichhorn K.A. The coordination of breathing and swallowing in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* ;2009.179 :559-65.
- Gross RD, Atwood CW Jr, Grayhack JP, Shaiman S. Lung volume effects on pharyngeal swallowing physiology. *J Appl Physiol* 2003;95:
- Gross RD, Steinhauer KM, Zajac DJ, Weissler MC. Direct measurement of subglottic air pressure while swallowing. *Laryngoscope* 2006; 116:753–761.
- Jean, A., Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev*, 2001. 81(2): p. 929-69.
- Jones SE, Maddocks M, Kon SS, et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2015;70:213–18.
- Kijima M, Isono S, Nishino T. Coordination of swallowing and phases of respiration during added respiratory loads in awake subjects. *Am J Respir Crit Care Med*.1999 ;159(6) :1898-902.
- Klahn MS, Perlman AL. Temporal and durational patterns associating respiration and swallowing. *Dysphagia* 1999;14:131–138.
- Klahn, M.S. and A.L. Perlman, Temporal and durational patterns associating respiration and swallowing. *Dysphagia*, 1999. 14(3): p. 131-8.
- Lang, I.M., Brain stem control of the phases of swallowing. *Dysphagia*, 2009. 24(3): p. 333-48.
- Lechien JR, Cavalier G, Thill MP, et al. Validity and reliability of the French version of Eating Assessment Tool (EAT-10). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(6):1727–1736.
- Logemann JA, Pauloski BR, Colangelo L. Light digital occlusion of the tracheostomy tube: a pilot study of effects on aspiration and bio- mechanics of the swallow. *Head Neck* 1998;20:52–57.

- Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*2014
- Martin-Harris B, Brodsky MB, Michel Y, Ford CL, Walters B, Heffner J. Breathing and swallowing dynamics across the adult lifespan. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:762–770.
- Martin-Harris B, Brodsky MB, Price CC, Michel Y, Walters B. Temporal coordination of pharyngeal and laryngeal dynamics with breathing during swallowing: single liquid swallows. *J Appl Physiol* 2003;94:1735–1743.
- Martin-Harris B. The videofluorographic swallowing study. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008 ; 19 :769-785.
- Martin-Harris, B., et al., Breathing and swallowing dynamics across the adult lifespan. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005. 131(9): p. 762-70.
- Medda, B.K., et al., Relative contribution of various airway protective mechanisms to prevention of aspiration during swallowing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003. 284(6): p. G933-9.
- Mokhlesi B, Logemann JA, Rademark AW, Stangl CA, Corbridge TC. Oropharyngeal deglutition in stable COPD. *CHEST*2002 ;121 :361-9.
- Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet.*1997 ;349 :1498-1504.
- National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organisation Workshop Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) : Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Bethesda, MD : national Institutes of health ;2003,NIH publication 2701.
- Ouahchi Y, Bon-Mardion N, Jean-Paul Marie JP, Verin E. Involvement of the aero-digestive tract in swallowing-ventilation coordination : an animal study. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 ;23(3) :e136-40.
- Ouahchi Y, Messager V, Bon-Mardion N, Marie J-P, Letellier C, Verin E (2011) Laryngeal implications in swallowing-ventilation coordination. *Eur Respir J A* 4404

- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256–76.
- Preiksaitis HG, Mayrand S, Robins K, Diamant NE. Coordination of respiration and swallowing: effect of bolus volume in normal adults. *Am J Physiol* 1992;263:R624–R630.
- Preiksaitis, H.G. and C.A. Mills, Coordination of breathing and swallowing: effects of bolus consistency and presentation in normal adults. *J Appl Physiol*, 1996. 81(4): p. 1707-14.
- Regan J, Lawson S, De Aguiar V. The Eating Assessment Tool-10 predicts aspiration in adults with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Dysphagia* 2017; 32: 714–720.
- Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clave P. Sensitivity and specificity of the eating assessment tool and the volume-viscosity swallow test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(9):1256–65.
- Shaker R, Li Q, Ren J, Townsend WF, Dodds WJ, Martin BJ, Kern MK, Rynders A. Coordination of deglutition and phases of respiration: effect of aging, tachypnea, bolus volume, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol* 1992;263:G750–G755.
- Smith J, Wolkove N, Colacone A, Kreisman H. Coordination of eating, drinking and breathing in adults. *Chest* 1989;96:578–582.
- Speyer R, Cordier R, Kertscher B, et al. . Psychometric properties of questionnaires on functional health status in oropharyngeal dysphagia: a systematic literature review. *Biomed Res Int* 2014;2014:1–11. 10.1155/2014/458678
- Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hishino Y, Hirai T, Njimi A, Chin K, Mishima M. Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. *CHEST* ; 2010.137 :326-32.
- Wilmskoetter J, et al. Construct validity of the Eating Assessment Tool (EAT-10) *Disabil Rehabil.* 2019;41(5):549–559. doi: 10.1080/09638288.2017.1398787.

ARTICLE 3

Modification de la coordination déglutition ventilation en Hypercapnie, Hypoxie et hyperventilation

Publié en 2013 publié dans « Neurogastroenterology & Motility »

&

Altération de la coordination déglutition ventilation chez le petit animal atteint de pathologie respiratoire chronique

Publié en 2019 publié dans « Dysphagia »

L'augmentation du risque de fausses routes chez les patients BPCO et atteints de pathologies respiratoires chroniques n'est plus à démontrer (Gross et al 2009, Ghannouchi et al 2016, Terada et al 2010, Shaker et al 1992). Cette dysphagie pourrait être associée à une atteinte des muscles impliqués dans la déglutition (Garand et al 2018, précédente étude). Une autre hypothèse plus anciennement évoquée serait l'altération de la coordination ventilation déglutition. En effet, chez le sujet sain, il existe un contrôle central de l'alternance entre la ventilation et la déglutition (Martin-Harris et al 2008). Ce dernier déglutit au cours de l'expiration induisant une apnée : l'apnée de déglutition (Martin-Harris et al 2003, 2005, Klahn et al 1999, Smith et al 1989). Ces constatations ont pu être observées aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Ouahchi et al ont pu démontrer que la déglutition augmente le contrôle de la ventilation chez les animaux sains et que l'atteinte de la déglutition (anesthésie ainsi que la paralysie laryngée) altérerait la coordination ventilation – déglutition (Ouahchi et al 2011, 2011bis).

Dans la première étape de notre étude, nous avons essayé de mettre en évidence l'interaction entre le contrôle de la ventilation et celui de la déglutition. Pour cela nous avons utilisé trois stimuli ventilatoires différents. Le premier était l'hypercapnie à 5% et 10%, qui est connu pour stimuler les chémorécepteurs périphériques et centraux, le second était l'hypoxie qui ne stimule que les chémorécepteurs périphériques et le dernier était une élévation de température, qui n'induit qu'une hyperventilation. Nous avons donc analysé la ventilation chez 50 Wistar mâles non contraints. Les rats ont été subdivisés en 5 groupes en fonction de l'air inspiré (Air ambiant, hypercapnie 5%, Hypercapnie 10%, Hypoxie, Hyperventilation) et enregistrés en respiration calme et lors de la déglutition. Après un jeun de 24 h, tous les rats sont passés dans le pléthysmographe barométrique où ils ont été enregistrés avant et durant la déglutition. La ventilation a été étudiée grâce à un pléthysmographe barométrique. La déglutition a été analysée à partir des apnées enregistrées et filmées par pléthysmographie.

En étudiant les paramètres ventilatoires suivants : le temps inspiratoire (TI), le temps expiratoire (TE), le temps total d'un cycle ventilatoire (TT), la fréquence respiratoire (FR), le volume courant (VT), la ventilation minute (VE) et le débit inspiratoire moyen (VT/TI) nous avons trouvé que seul dans le groupe des hypercapniques à 10% il y avait une modification de la déglutition et de la coordination ventilation déglutition. En effet, dans le groupe des rats hypercapniques nous avons observé une augmentation du

nombre des déglutitions en inspiration ($16 \pm 20\%$, $p < 0,001$) en comparaison avec le groupe de rats enregistrés à l'air ambiant. Le contrôle de la ventilation est plus précisément le débit inspiratoire moyen était significativement plus élevé dans le groupe des hypercapniques en comparaison avec les autres groupes aussi bien au repos qu'au cours de la déglutition. Ces résultats rejoignent ceux de Nishino et al qui avaient trouvé que l'hypercapnie diminuait la protection des voies aériennes lors de la déglutition dont entre autres le réflexe de déglutition (Nishino et al 1998). L'altération du réflexe de déglutition en hypercapnie conforte l'idée que l'élévation de la pression artérielle en CO_2 augmente le risque de troubles de déglutition.

Ceci nous laisse penser qu'il existe bien une coordination ventilation déglutition et que le contrôle ventilatoire prédomine sur celui de la déglutition quand il y a une altération de la commande ventilatoire.

Pour explorer encore plus cette hypothèse, nous avons, dans une deuxième partie de ce travail, mis en place un modèle animal d'emphysème ainsi que de fibrose pulmonaire afin d'étudier la déglutition ainsi que la coordination déglutition-ventilation chez des rats présentant une altération de la fonction pulmonaire.

Pour le modèle d'emphysème, après une anesthésie des rats par une injection intrapéritonéale de Kétamine et de Largactil, nous avons procédé à une exposition de la trachée. Dans le groupe « emphysème », on a instillé de l'élastase pancréatique porcine (EPP) par voie intra-trachéale (75 U/100g du poids du rat mélangée dans 200 μl de sérum physiologique). L'exploration des 9 rats et de leur groupe contrôle (instillation de 0,2 μl de sérum physiologique) a été faite après 4 semaines.

Pour avoir un modèle de rats en fibrose pulmonaire, une instillation intra-trachéale de Bléomycine à raison de 7,5 U/Kg après exposition de la trachée. L'exploration des 10 rats et de leur groupe contrôle (instillation de 0,2 μl de sérum physiologique) a été faite 8 semaines après l'opération.

Dans les groupes de rats emphysémateux et fibrotiques ainsi que leur groupe contrôle respectifs, et après un jeun de 24 h, tous les rats ont été exploré par pléthysmographie barométrique où ils ont été enregistrés avant et durant la déglutition. Les rats ont été ensuite sacrifiés et un prélèvement du poumon a été réalisé pour l'étude histologique afin de confirmer l'atteinte pulmonaire. Aussi bien dans le groupe des rats en fibrose

que les rats emphysémateux, nous avons observé une diminution des déglutitions au cours de l'expiration.

ARTICLE 4

**Effet de la section du nerf phrénique
sur la coordination ventilation
déglutition**

RESUME DE L'ARTICLE 4 :

Effet de la section du nerf phrénique sur la coordination ventilation déglutition

Le nerf phrénique est un nerf dont l'altération pourrait perturber la ventilation. Cette perturbation est causée aussi bien par les fibres efférentes qui commande le muscle diaphragmatique que par les fibres afférentes qui se projettent au niveau du CPG de la ventilation. Notre hypothèse était que la modification de la ventilation par section du nerf phrénique altérerait la déglutition et la coordination déglutition ventilation.

Pour cela nous avons réalisé la section du nerf phrénique droit ou gauche chez 20 rats. La section a été faite au niveau de l'émergence du nerf phrénique dans le thorax. Un groupe sham comporte 20 rats chez qui nous avons juste exposé le nerf puis refermé. L'étude de la ventilation a été réalisée au moyen d'un pléthysmographe barométrique et l'enregistrement a été fait pour rat au repos et lors de la déglutition.

Les rats ayant subi la section du nerf phrénique n'ont pas modifié leur ventilation au repos. En effet, leurs paramètres ventilatoires hormis le TE étaient comparables au groupe sham. L'enregistrement au cours de la déglutition avait montré une diminution aussi bien de la ventilation que du contrôle de la ventilatoire. Cette diminution était associée à une augmentation de la fréquence de déglutition en comparaison avec le groupe sham. Elle était respectivement de 26 ± 6 et 20 ± 5 ; $p=0,014$. Ces déglutitions étaient de 17% en temps inspiratoire dans le groupe de rats ayant eu une section du nerf phrénique et de 4% dans le groupe sham ($p=0,0002$). Ces résultats pourraient être expliqués par l'action des fibres afférentes dont la stimulation active les groupes respiratoires ventral et dorsal (Malakhova et al 2001). L'altération de la ventilation et donc de la déglutition pourrait aussi être expliquée par l'inhibition de l'effet des fibres efférentes sur le muscle diaphragmatique. La modification de la contraction de ce muscle pourrait altérer la déglutition. En effet, il y a de plus en plus d'étude qui montre que le diaphragmatique n'est totalement relaxé au cours de l'apnée de déglutition (Uyasal et al 2013, Hardemark et al 2009).

Effet de la section du nerf phrénique sur la coordination ventilation déglutition

Ghannouchi Inès (1,2,3), Marie Jean Paul (1,4), Duclos Célia (1), Verin Eric (1,5)

(1) : Laboratoire de Chirurgie Expérimentale, EA 3830, GRHV, Université de Rouen, Rouen, France

(2) : Service de Physiologie et Explorations Fonctionnelles, EPS Farhat Hached Sousse, Tunisie

(3) : Faculté de Médecine de Sousse, Université de Sousse, Sousse, Tunisie

(4) : Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale, CHU de Rouen, Rouen, France

(5) : CRMPR Les Herbiers 76230 Bois Guillaume, CHU de Rouen, Rouen, France

RESUME

Introduction

Le nerf phrénique est moteur pour le diaphragme mais aussi sensitif et il relaie des informations sur la ventilation au niveau du tronc cérébral et au niveau du cortex moteur. De même, le nerf vague est un nerf sensitif pour la ventilation avec des afférences vers le tronc cérébral et le cortex cérébral. Sa section entraîne un syndrome restrictif et une dyspnée.

Nos travaux précédents tendent à démontrer que chez l'animal il existe une relation étroite entre la ventilation et la déglutition. Il est donc tout à fait possible que le nerf phrénique puisse aussi modifier cette alternance ventilation - déglutition. L'objectif de ce travail était de démontrer l'effet de la section unilatérale sur cette alternance par diminution des afférences ventilatoires. **Matériels et méthode** : 40 rats non contraints ont été étudiés. Ils ont été répartis en deux groupes : 20 rats ayant subi une section du nerf phrénique (G1) et 20 rats sham (G2). Ils ont été dans un premier temps habitués au pléthysmographe. La ventilation a été étudiée au moyen d'un pléthysmographe barométrique. Lors de l'analyse de leur ventilation, nous avons proposé une alimentation liquide. Les animaux ont été au préalable mis à la diète depuis 24 heures. **Résultats** : Au repos, il n'existait pas de différence entre les paramètres ventilatoires du groupe G1 et G2 hormis une baisse du temps expiratoire après section du phrénique. Durant la déglutition tous les paramètres ventilatoires ont baissé et la fréquence de déglutition a augmenté dans le groupe G1 en comparaison avec le groupe G2 (respectivement à 26 ± 6 et 20 ± 5 ; $p = 0,014$). Ces déglutitions étaient plus fréquentes en temps inspiratoire. **Conclusion** : la section du nerf phrénique entraînait une altération de la déglutition ainsi que la coordination ventilation déglutition probablement en conséquence à la modification de la ventilation du contrôle ventilatoire.

I. Introduction :

La relation entre la ventilation et la déglutition à l'état physiologique a bien été démontrée. Chez le sujet sain, la déglutition survient préférentiellement au cours de l'expiration (Martin-Harris, 2008). Il a été déjà prouvé qu'il existait de nombreuses interactions entre la ventilation et la déglutition chez l'animal avec un impact majeur de l'augmentation des afférences ventilatoires sur l'alternance ventilation déglutition. En effet, dans une étude précédente nous avons montré que l'hypercapnie par augmentation des afférences ventilatoires, était responsable d'une modification de la coordination ventilation déglutition (Ghannouchi et al 2013). Notre hypothèse était qu'il existait un lien fort entre le contrôle de la ventilation et le contrôle de la déglutition avec des interactions nombreuses entre ces deux générateurs de rythme. L'altération des afférences ventilatoires pourrait donc être une source de dysphagie.

Le nerf phrénique est un nerf mixte. Il est surtout connu pour être moteur pour le diaphragme. Son rôle sensitif pour la ventilation a bien été démontré. En effet, le nerf phrénique contient des fibres myélinisées afférentes ayant une projection centrale de courte latence sur le cortex somesthésique SI (Davenport et al 2010). Les afférences ventilatoires ont été mise en évidence en les stimulant soit par augmentation de la charge mécanique au cours de l'inspiration (Davenport et al 1985, 1993 et 2002) soit par stimulation électrique du nerf phrénique (Aubert et al 1970, Davenport et al 1985 et 1993, Yates et al 1994). Ces afférences se projettent sur le cortex somesthésique SI au niveau des aires 3a et 3b de Brodmann (Yates et al 1994). Le muscle diaphragmatique isolé contient des mécanorécepteurs à savoir les organes tendineux de golgi et les fuseaux neuromusculaires (Holt et al 1991). Tous ces résultats soutiennent l'hypothèse que les afférences phréniques fournissent des informations somato-sensoriel au cortex cérébral qui peuvent être utilisées pour la proprioception des muscles diaphragmatique et respiratoire (Davenport et al 2010).

Les pathologies respiratoires chroniques modifient la commande ventilatoire centrale s'il y a une modification de la mécanique ou des échanges gazeux. Une altération de la mécanique est plus particulièrement une modification de la géométrie de la cage thoracique est détectée par mécanorécepteurs contenus dans les muscles respiratoires. Les muscles intercostaux sont riches en organes tendineux de Golgi et en fuseaux neuromusculaires, dont l'activité augmente en réponse à leur étirement. A

l'inverse le diaphragme contient peu de fuseaux neuromusculaires. Il contient essentiellement des organes tendineux de Golgi. Ces afférences mécaniques sont véhiculées par le nerf phrénique (Raux et al 2007).

Autre ce rôle de proprioception pour le muscle diaphragmatique, les afférences phréniques auraient aussi des projections au niveau du tronc cérébral, du cervelet et du thalamus (Nair et al 2017). En effet, la stimulation du nerf phrénique peut activer la formation réticulée ainsi que les groupes respiratoires ventral et dorsal (Malakhova et al 2001, Shannon et al 1985) et le thalamus. Ces neurones afférents auraient un impact direct et indirect sur le contrôle de la ventilation.

Le but de ce travail était d'étudier l'effet de l'atteinte de l'afférence ventilatoire sur la coordination déglutition-ventilation. Notre hypothèse était qu'une atteinte phrénique modifierait le contrôle de la ventilation et l'alternance ventilation déglutition. L'objectif de cette étude était donc d'analyser l'effet de la section du nerf phrénique sur l'alternance ventilation déglutition chez le rat non contraint.

II. Matériels et Méthode :

Quarante rats Wistar male (250- 350 g ; Charles River, 69592 Arbresle, France) ont été inclus dans cette étude. Ils ont été subdivisés en 2 groupes : un groupe de rat ayant subi une section du nerf phrénique et un groupe sham.

La ventilation a été étudiée grâce à un pléthysmographe barométrique à double chambre (Emka, 75015 Paris, France) muni d'un capteur de pression (0 - 2,5 cm H₂O, Emka, Paris, France) permettant de mesurer la différence de pression entre une chambre de référence et une chambre d'analyse dans laquelle est placé l'animal à explorer. La chambre d'analyse comporte aussi une ouverture qui s'adapte avec l'extrémité d'un biberon contenant de l'eau.

L'acquisition et le traitement des signaux ont été assurés par un amplificateur (100 à 240 V, Emka, 75015 Paris, France) relié à une chaîne d'acquisition (Powerlab 16/30, AD Instruments, United Kingdom). La fréquence d'acquisition des signaux a été fixée à 1000 Hz. Une caméra (Logitech caméra, Logitech, Chine) placée à l'extérieur a permis de filmer le rat durant toute la durée de l'exploration. Les signaux vidéo (60 images/sec) ont été synchronisés avec les signaux analogiques et enregistrés sur un ordinateur (Apple, Audiofenzine, Californie).

La déglutition a été étudiée en enregistrant la ventilation pendant que le rat buvait de l'eau.

Schéma expérimental :

Tous les rats sont passés une première fois dans le pléthysmographe afin de les habituer à la chambre d'analyse et éviter tout facteur stressant.

Ensuite, les 40 rats ont été subdivisés en 2 groupes de 20 rats :

G1 : Groupe de rat après section unilatérale du nerf phrénique.

G2 : Groupe sham.

Tous les rats ont été opérés. Dans le groupe G1, ils ont eu une section phrénique. Cette section s'est faite sous anesthésie générale légère. Après dissection et repérage du nerf phrénique au cou, la section phrénique était réalisée. Elle était complète avec ablation sur 2 mm du nerf, elle s'est faite au niveau de l'émergence du nerf phrénique dans le thorax. Dans le groupe sham (G2), on a juste exposé le nerf puis refermé.

Trois jours après l'intervention et après une privation d'eau de 24h, chaque rat a été placé dans le pléthysmographe. Un premier enregistrement était fait avant la mise en place du biberon afin de mesurer les paramètres ventilatoires en respiration calme. Puis, un deuxième enregistrant la ventilation du rat au cours de la déglutition de l'eau.

Paramètres étudiés :

Sur le plan ventilatoire, ont été mesurés le temps inspiratoire (TI), le temps expiratoire (TE), le volume courant (VT), la ventilation minute (VE) et le débit inspiratoire moyen (VT/TI). Le calcul des paramètres ventilatoires a été fait sur la moyenne de chaque variable sur 10 cycles ventilatoires consécutifs et reproductibles.

La déglutition a été analysée à partir des données pléthysmographiques. Chaque apnée de déglutition a été détectée et la fréquence de déglutition calculée à partir du nombre moyen des apnées de déglutition sur une séquence du tracé pléthysmographique d'une durée de 5 secondes. Le type de déglutition a été défini en fonction de la phase respiratoire qui la précède et la succède (type expiratoire (survenant au cours de l'expiration), à la transition entre l'inspiration et l'expiration, à

la transition entre l'expiration et l'inspiration et type inspiratoire (survenant au cours de l'inspiration)).

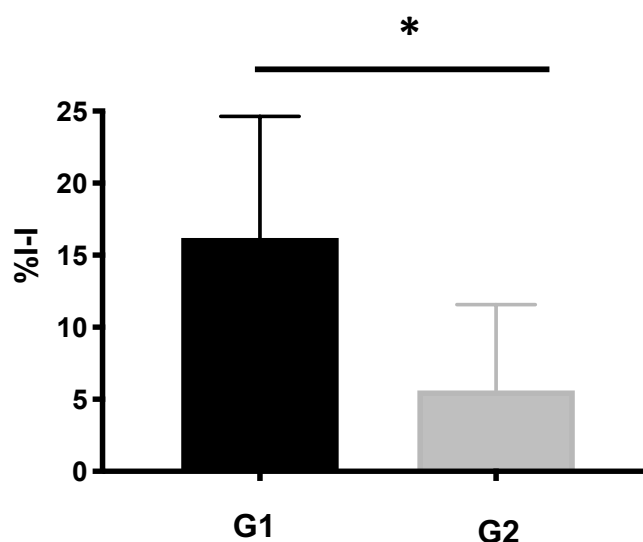
Etude statistique :

La fréquence et le type de déglutition ainsi que les paramètres ventilatoires au repos et durant la déglutition ont été comparés entre le groupe avec une section du nerf phrénique et son groupe sham en utilisant le logiciel PRISM (GraphPAd Prism, La Jolla, CA, USA). La différence était considérée significative pour un $p < 0,05$. Les résultats ont été exprimé en moyenne \pm Ecart type.

III. Résultats :

Trois jours après de l'opération, tous les rats sont passés dans le pléthysmographe où ils ont été enregistrés au repos et durant la déglutition.

La fréquence de déglutition était statistiquement plus élevée chez les rats ayant eu une section du nerf phrénique en comparaison avec le groupe sham (respectivement à 26 ± 6 et 20 ± 5 ; $p = 0,014$). Ces déglutitions étaient de 17% en temps inspiratoire dans le groupe G1 et de 4% dans le groupe G2 ($p = 0,0002$) (Figure 1).



%I-I : Pourcentage des déglutitions en temps inspiratoire

G1 : groupe de rat avec section du nerf phrénique

G2 : Groupe Sham * : $p < 0,05$

Figure 1 : Le pourcentage des déglutitions inspiratoires dans le groupe de rats avec section du nerf phrénique et dans le groupe Sham

La section du nerf phrénique n'a pas modifié les paramètres ventilatoires. Seule le TE était statistiquement plus bas dans le groupe des rats ayant eu une section du nerf phrénique (Tableau 1).

Tableau 1 : Les paramètres ventilatoires au repos dans le groupe avec section du phrénique et son groupe sham

Au repos	G1 : section phrénique	Groupe sham	p
VT (ml/kg)	6,20 ± 0,79	6,99 ± 1,02	0,003
TI (s)	0,24 ± 0,04	0,23 ± 0,01	0,327
TE (s)	0,32 ± 0,095	0,41 ± 0,09	<0,0001
VT/TI (ml/kg/s)	25,91 ± 1,24	27,15 ± 2,03	0,327

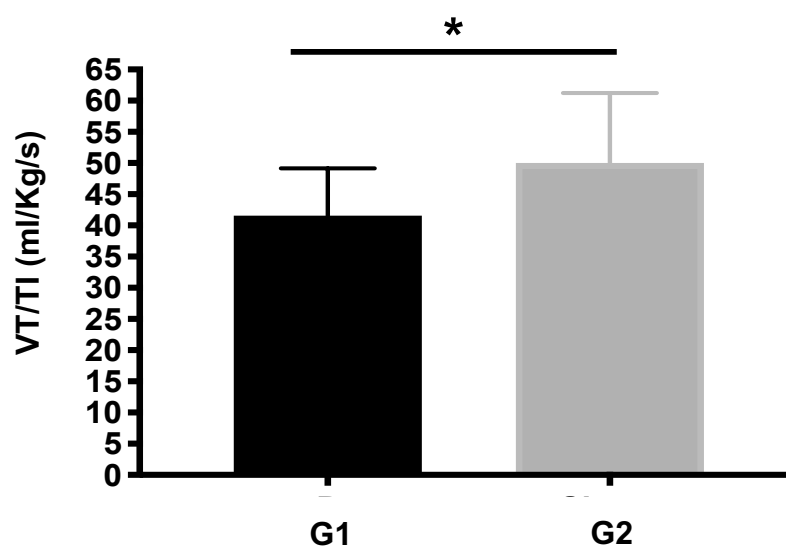
Volume courant (VT), Temps inspiratoire (TI), Temps expiratoire (TE) et débit inspiratoire moyen (VT/TI) exprimés en moyenne ± ET

Cependant, durant la déglutition, aussi bien le VT, le TI, le TE que le VT/TI (figure 2) étaient plus bas dans le groupe G1 que dans le groupe G2 (Tableau 2).

Tableau 2 : Les paramètres ventilatoires durant la déglutition dans le groupe avec section du phrénique et son groupe sham

Durant la déglutition	G1 : section phrénique	Groupe sham	p
VT (ml/kg)	5,86 ± 0,80	6,66 ± 1,18	0,008
TI (s)	0,13 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,045
TE (s)	0,21 ± 0,05	0,26 ± 0,04	0,029
VT/TI (ml/kg/s)	42,62 ± 3,60	46,23 ± 6,25	0,034

Volume courant (VT), Temps inspiratoire (TI), Temps expiratoire (TE) et débit inspiratoire moyen (VT/TI) représenté en moyenne ± ET



VT/TI : débit inspiratoire moyen

G1 : groupe de rat avec section du nerf phrénique

G2 : Groupe Sham * : $p < 0,05$

Figure 2 : Débit inspiratoire moyen dans le groupe de rats avec section du nerf phrénique et dans le groupe Sham durant la déglutition

IV. Discussion :

Cette étude est la première, à notre connaissance, à avoir étudié l'effet de la section du nerf phrénique sur la déglutition ainsi que sur la coordination ventilation déglutition. Il a été démontré que la section du nerf phrénique modifiait peu la ventilation au repos alors que cette dernière est diminuée au cours de la déglutition. Une augmentation de la fréquence de déglutition ainsi qu'une altération de la ventilation déglutition ont aussi été objectivés laissant penser que l'atteinte du nerf phrénique augmenterait le risque de fausses routes.

Le nerf phrénique innerve la totalité du diaphragme. C'est un nerf mixte émerge de C4 et C6 et descend jusqu'au diaphragme (Mendelsohn et al 2011).

Trente à Quarante-cinq pour cent des fibres du nerf phrénique sont des fibres afférentes (Duron et al 1978) dont l'activation entraîne diverses réponses telles qu'une inhibition de courte durée des motoneurones (Marlot et al 1987) et une augmentation de la ventilation (Marlot 1987, Revelette et 1988). La neurophysiologie et l'étude histologique du nerf phrénique ont confirmé la projection de ce nerf au niveau du tronc cérébral et des parties supérieures du cortex (Davenport et al, 2005) (Figure 3). En effet, la stimulation du nerf phrénique active la formation réticulée (Macron et al 1985) ainsi que les groupes respiratoires ventral et dorsal (Malakhova et al 2001).

Dans les années soixante, on pensait que les afférences du nerf phrénique avaient peu voire pas d'effet sur les centres respiratoires. Cependant, des études plus récentes ont prouvé le contraire et ont montré que ces afférences jouaient un rôle important dans la modulation du débit ventilatoire (Nair et al 2017).

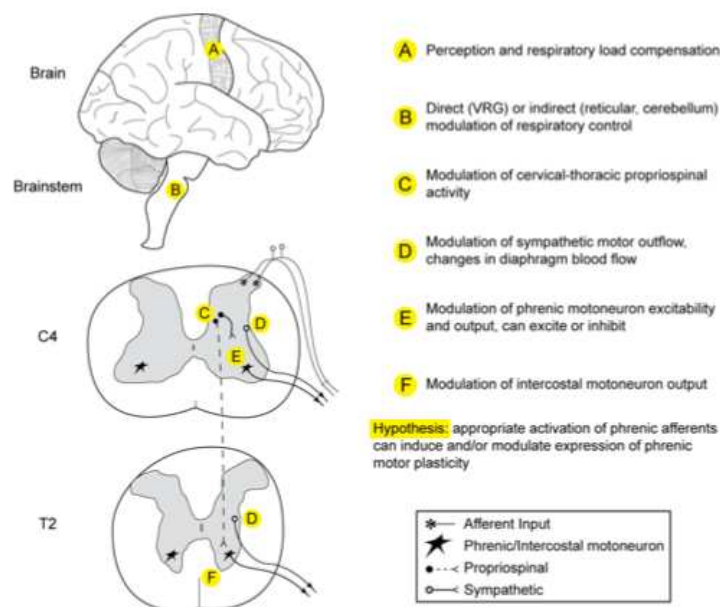


Figure 3 : Diagramme illustrant les projections médullaires et supra-médullaires des fibres afférentes du nerf phrénique (Nair et al 2017)

Ces données pourraient expliquer l'effet de la section du nerf phrénique sur la déglutition et la coordination ventilation déglutition par son action sur les centres de contrôle de la ventilation. Ces résultats viennent compléter les études antérieures dans lesquelles il a été démontré que l'hypercapnie altérait la déglutition ainsi que la coordination ventilation déglutition (Ghannouchi et al, 2013). Dans cette étude, nous avons aussi observé une diminution de la fréquence de déglutition et la proportion déglutition de type expiratoire. Ceci augmenterait le risque de fausse route. Ces résultats rejoignent aussi ceux de Nishino et al qui avaient trouvé que l'hypercapnie diminuait la protection des voies aériennes lors de la déglutition (Nishino et al, 1998). L'altération du réflexe de déglutition en hypercapnie conforte l'idée que l'hypercapnie augmente le risque de troubles de déglutition (Nishino et al, 1998).

V. Conclusion :

Dans cette étude, la section du nerf phrénique avait induit une diminution de la réponse diaphragmatique par baisse du volume courant. Une altération du contrôle ventilatoire lui était associée et avait modifié la déglutition et augmentait les déglutitions en inspirations augmentant ainsi le risque de fausse route. Ces résultats viennent confirmer que l'altération d'une afférence ventilatoire altère la coordination ventilation déglutition.

IV. Bibliographie:

- Aubert M & Legros J (1970). Topography of the projections of visceral sensitivity on the cerebral cortex of the cat. I. Study of the cortical projections of the cervical vagus in the cat anaesthetized with nembutal (in Italian). *Arch Ital Biol* 108, 423–446.
- Davenport PW & Hutchison AA (2002). Cerebral cortical respiratory-related evoked potentials elicited by inspiratory occlusion in lambs. *J Appl Physiol* 93, 31–36.
- Davenport PW & Reep RL (1985). Projection of phrenic nerve afferents to the cat sensorimotor cortex: laminar analysis. *Fed Proc* 44, 1586.
- Davenport PW, Reep RL and Floyd JT (2010). Phrénic nerve afferent activation of neurons in the cat SI cerebral cortex. *J. Physiol*, 873-886.

- Davenport PW, Shannon R, Mercak A, Reep RL & Lindsey BG (1993). Cerebral cortical evoked potentials elicited by cat intercostal muscle mechanoreceptors. *J Appl Physiol* 74, 799–804.
- Duron B, Jung-Caillol MC, Marlot D. Myelinated nerve fiber supply and muscle spindles in the respiratory muscles of cat: quantitative study. *Anat Embryol (Berl)* 152: 171–192, 1978. doi:10.1007/BF00315923.
- Ghannouchi I, Duclos C, Marie J, Verin E, 2013. Modification in swallowing and ventilation co-ordination during hypercapnia, hypoxia, and tachypnea in unrestrained animals. *Neurogastroenterology & Motility* 25, 308.
- Holt GA, Dalziel DJ, Davenport PW. The transduction properties of diaphragmatic mechanoreceptors. *Neurosci Lett.* 1991;122(1):117–121.
- Macron JM, Marlot D, and Duron B. Phrenic afferent input to the lateral medullary reticular formation of the cat. *Respiration physiology* 59: 155-167, 1985.
- Malakhova OE, and Davenport PW. c-Fos expression in the central nervous system elicited by phrenic nerve stimulation. *Journal of Applied Physiology* 90: 1291-1298, 2001
- Marlot D, Macron JM, Duron B. Inhibitory and excitatory effects on respiration by phrenic nerve afferent stimulation in cats. *Respir Physiol* 69: 321–333, 1987. doi:10.1016/0034-5687(87)90086-7.
- Martin-Harris B. The videofluorographic swallowing study. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008 ; 19 :769-785.
- Mendelsohn AH, Deconde A, Lambert HW, Dodson SC, Daney BT, Stark ME, Berke GS, Wisco JJ. Cervical variations of the phrenic nerve. *Laryngoscope* 121: 1920–1923, 2011. doi:10.1002/lary.21894
- Nair J, Streeter ka, Turner SMF, Sunshine MD, Bolser DC, Fox EJ, Davenport PW, Fuller DD. Anatomy and physiology of phrenic afferent neurons.. *J Neurophysiol* 2017. 118(6):2975-90.
- Nishino T, Hasegawa R, Ide T, Isono S. Hypercapnia enhances the development of coughing during continuous infusion of water into the pharynx. *Am J Respir Crit Care Med* ;1998. 157 :815-21
- Raux M, Fiamm MN, Similowski T, Straus C(2007). Contrôle de la ventilation : physiologie et exploration en réanimation. *Réanimation* 16, 511—520

- Revelette WR, Jewell LA, Frazier DT. Effect of diaphragm small-fiber afferent stimulation on ventilation in dogs. *J Appl Physiol* (1985) 65: 2097–2106, 1988.
- Shannon R, Shear WT, Mercak AR, Bolser DC, Lindsey BG. Non-vagal reflex effects on medullary inspiratory neurons during inspiratory loading. *Respir Physiol* 60: 193–204, 1985.
- Yates JS, Davenport PW & Reep RL (1994). Thalamocortical projections activated by phrenic nerve afferents in the cat. *Neurosci Lett* 180, 114–118.
- Zhang W & Davenport PW (2003). Activation of thalamic ventroposteriolateral neurons by phrenic nerve afferents in cats and rats. *J Appl Physiol* 94, 220–226.

DISCUSSION

Discussion

Au cours de nos travaux nous avons montré que les pathologies respiratoires chroniques augmentent le risque de dysphagies oro-pharyngées. Le dépistage de ces dysphagies chez les patients BPCO avait trouvé que ces derniers se plaignaient peu voire pas de dysphagies. Cependant, leur test montrait une altération aussi bien de l'efficacité que de la sécurité de la déglutition. Pour essayer d'expliquer ces résultats, nous avons opté pour l'étude de la déglutition et la coordination ventilation déglutition chez les rats. L'étude de la déglutition et de la ventilation sur un modèle de rats chez qui nous avons induit une pathologie respiratoire chronique a objectivé une augmentation de la fréquence de déglutition associée à une baisse des déglutitions de type expiratoire. Nous avons aussi montré dans deux autres études qu'en modifiant les afférences ventilatoires soit en exposant les rats à une hypercapnie soit en réalisant une section du nerf phrénique, nous avons une modification des déglutitions qui survenaient plus fréquemment en temps inspiratoire ce qui augmenterait le risque de fausse route.

Le dépistage des dysphagies oro-pharyngées a été réalisé chez les patients BPCO vu la fréquence de cette pathologie. L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que, dans les pays industrialisés, la BPCO figurera au cinquième rang des causes de mortalité les plus fréquentes en 2030 (Mathers et al 2006). Cette pathologie présente un impact économique non négligeable avec des coûts directs (diagnostic, traitement, prévention, réhabilitations), des coûts indirects (arrêt de travail et baisse de la reproductivité), des coûts liés aux comorbidités et des coûts intangibles liés à l'altération de la qualité de vie.

Parmi les facteurs pronostiques de cette pathologie, outre la fonction respiratoire, la fréquence et la sévérité des exacerbations ont été soulignées. En effet, les exacerbations caractérisées par une altération aiguë de la fonction respiratoire, augmentent la morbidité, la mortalité et le coût de prise en charge des patients. Une des principales causes d'exacerbation chez les patients BPCO est les infections des voies aériennes (Sapey et al, 2006). Ces infections peuvent être la conséquence de fausses routes passées inaperçues rentrant dans le cadre des troubles de la déglutition.

La relation intime existant entre les exacerbations de BPCO et les troubles de la déglutition est donc importante à considérer d'où l'intérêt d'un dépistage précoce par des tests simples et rapides afin de détecter à temps les patients à risque de dysphagie et de fausse route et de les orienter vers des explorations plus poussées. L'étude des troubles de la déglutition repose bien évidemment sur un interrogatoire, un examen clinique et sur des examens complémentaires selon l'orientation clinique tel que l'endoscopie, l'examen ORL, le bilan stomatologique, un bilan d'évaluation de l'état nutritionnel et de l'état de déshydratation. La VFS est l'examen de référence pour étudier les mécanismes de dysphagie et pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la déglutition (Cook et al 1999, Clavé et al 2004). Cet examen permet d'identifier les principaux signes de dysphagies tels que le retard de déglutition pharyngé, la pénétration du bolus dans le vestibule laryngé, l'aspiration traché-bronchique et le résidu oro-pharyngé (Cook et al 1999).

L'exploration peut aussi être réalisée par nasofibroscopie (FEES). Cet examen fait sans anesthésie en consultation ou au lit du malade permet de visualiser la morphologie, la motricité et la sensibilité des régions velopharyngées et pharyngolaryngées ainsi que le fonctionnement de la langue. Il sera complété par une recherche d'une éventuelle stase de sécrétions, une inflammation ou un œdème (Crevier et al 2007). Ces GOLD standard sont cependant des tests invasifs coûteux et nécessitent un personnel expérimenté. Ils sont en plus non disponibles dans tous les centres. Dans notre étude le choix du VVST test comme test de dépistage était basé sur sa simplicité et sa rapidité de réalisation. Il pourrait être proposé systématiquement à tous les patients BPCO. Cet examen a été validé pour le dépistage des troubles de la déglutition dans la population générale avec une bonne sensibilité et spécificité. Parmi les grands avantages de ce test c'est sa sensibilité de 100% pour le dépistage des aspirations même les silencieuses d'entre elles (Clave et al 2008). D'autre part, ce test nous permet de proposer aux patients les consistances et les volumes pour lesquels il n'existe pas de risque de dysphagie.

Nos résultats ont montré que la BPCO pourrait augmenter le risque de dysphagie oro-pharyngée avec une altération aussi bien de l'efficacité que de la sécurité. Les patients BPCO déglutissaient par bolus plus fréquemment que les sujets tabagiques non BPCO. Ceci pourrait être due à une atteinte des muscles de la déglutition. En effet, les effets systémiques de la BPCO vont au-delà de l'altération de la fonction respiratoire.

Parmi l'ensemble des répercussions systémiques, la présence d'une atteinte musculaire périphérique est clairement établie dans la BPCO (Celli et al 2015). La force et l'endurance des muscles striés squelettiques sont réduites à cause de la dénutrition et du déconditionnement des muscles (Gea et al 2001). Il a aussi été bien admis que 20 à 40% des patients BPCO présentent une atrophie musculaire (Jones et al 2015, Vanfleteren et al 2013).

Des études récentes avaient montré que la sarcopénie liée à l'âge peut être à l'origine de dysphagie (Pena-Chavez et al 2015, Azzolino et al 2019). Il a été constaté une réduction du volume du muscle géniohyoïdien et ptérygoïde ainsi que celui de la langue chez les personnes âgées (Feng et al 2013, Tamura et al 2012). Le vieillissement entraînait aussi une diminution de la force d'ouverture des mâchoires et une réduction de la pression maximale de la langue chez les patients âgés atteints de sarcopénie (Buehring et al 2013). Ces résultats de l'effet de la sarcopénie sur la déglutition associés au fait que les patients BPCO soient à risque de faiblesse musculaire nous laisse conclure que probablement l'atteinte de l'efficacité de la déglutition serait en rapport avec une sarcopénie induite par l'âge et aggravée par la BPCO. L'effet de l'âge est négligeable dans notre étude vu que le groupe de BPCO a été comparé à un groupe de tabagique non BPCO apparié pour l'âge.

La perturbation de la déglutition et plus précisément l'altération de la sécurité pourrait être expliquée par l'altération de la coordination déglutition ventilation. Parmi les premiers à étudier la coordination déglutition ventilation chez les patients BPCO c'est Shaker et al. En enregistrant simultanément la respiration et la déglutition de salive par un EMG sub-mentonnier avaient montré que les patients BPCO en exacerbation déglutissaient plus fréquemment en inspiration que lorsqu'ils sont en état stable (Shaker et al 1992). Gross et al quant à eux en donnant à manger à leurs patients différents volumes et textures avaient trouvé que l'altération de la coordination ventilation déglutition survenait plus souvent en avalant les aliments solides (Gross et al 2009). Cvejic et al en étudiant la déglutition par VFS avaient trouvé que les 16 patients BPCO étaient plus susceptibles de présenter des aspirations lorsqu'ils avalaient de gros volumes. Ces patients présentaient des déglutitions à la transition inspiration-expiration (Cvejic et al 2011).

D'autres travaux avaient objectivé une adaptation et une modification de la physiologie de la déglutition chez les patients BPCO. Ils avaient objectivé un allongement du temps du transit pharyngé associé à une durée de fermeture laryngée plus longue afin de prévenir les éventuelles aspirations (Cassiani et al 2015). Il a été observé un allongement du temps de contact de la base de la langue contre la paroi postérieure du pharynx chez les patients BPCO (De Deus Chaves et al 2014). Mokhlesi et al avaient trouvé que 45% de leurs patients BPCO prolongeait la fermeture de leurs voies aériennes. Ils avaient aussi montré un retard de déclenchement du temps pharyngé (Mokhlesi et al 2002).

Un autre mécanisme pourrait expliquer la survenue plus fréquente de dysphagies oro-pharyngées chez les patients BPCO : c'est l'altération du réflexe de déglutition observé chez ces patients. Cette altération était corrélée à la présence de reflux gastro-œsophagien selon Terada et al (Terada et al 2010). Clayton et al avaient pratiqué une FEES à des patients BPCO stables. Ils avaient trouvé une diminution de la sensibilité laryngo-pharyngée. Quatre-vingt-dix pour cent de leurs patients présentaient un résidu pharyngé, 25% une pénétration laryngée ou une aspiration (Clayton et al 2014).

Pour étudier plus en détail la fonction ventilatoire et la déglutition en présence d'une pathologie respiratoire chronique nous avons induit de l'emphysème pulmonaire ou de la fibrose pulmonaire chez les rats.

Le choix du modèle expérimental et plus précisément du rat dans nos études était d'une part dû au fait que notre équipe ait déjà validé l'étude de la déglutition et de la coordination ventilation déglutition chez le rat. En effet, nous avons déjà pu confirmer les apnées de déglutition en enregistrant simultanément l'activité électromyographique des muscles impliqués dans la déglutition et les variations de pressions ventilatoires par pléthysmographie (Ouahchi et al 2011). D'autre part, le rat est un animal facile à prendre en charge et sa morphologie lui permet de s'adapter facilement au pléthysmographe (Glaab et al 2007). Dans la littérature, l'étude de la coordination entre la ventilation et la déglutition a été basée sur l'analyse du débit aérien par pléthysmographie d'inductance (Mokhlesi et al 2002, Hirst et al 2002, Tarrant et al 1997) ou par pneumotachographie (Martin-Haris et al 2005, Klahn et al 1999, Kelly et al 2007, Mortola et al 1998). Ces techniques sont difficiles à mettre en œuvre, nécessitant pour l'exploration de la déglutition d'avoir recours à d'autres moyens tels que l'électromyographie, la manométrie ou la vidéofluoroscopie. Le grand avantage

de la pléthysmographie barométrique associée à des enregistrements vidéo est que l'apnée de déglutition peut être identifiée alors que l'animal est libre sans aucune contrainte ce qui minimise l'influence des conditions expérimentales (Ouahchi et al, 2011). Les paramètres mesurés par pléthysmographie barométrique sont : les temps inspiratoire, expiratoire et total et la variation de la pression au niveau de la chambre d'analyse lors de chaque mouvement ventilatoire. Le volume courant est quant à lui calculé par multiplication de la variation de la pression par un facteur de calibration. L'analyse des différents temps ventilatoires est fiable (Mortola et al 1998). L'interprétation des valeurs du volume courant doit être prudente. En effet, nous n'avons pu mesurer en continu la température du corps (paramètre nécessaire pour le calcul du VT) durant les enregistrements pléthysmographiques car cela aurait nécessité la contention des animaux. Toutefois, nous avons veillé à maintenir la température dans la chambre d'analyse constante. De même, le système du pléthysmographe présente une fuite qui fait que le VT n'est qu'une estimation de sa valeur réelle (Dauger et al 1998).

Le schéma expérimental lors des explorations pléthysmographiques a été appliqué de la même façon pour tous les rats. L'adaptation préalable de chaque animal à l'environnement du laboratoire et au pléthysmographe était indispensable pour que les enregistrements soient les plus reproductibles possibles et les moins stressants pour le rat.

Pour étudier l'impact de l'altération de la ventilation sur la déglutition, nous avons induit des pathologies respiratoires chroniques chez le rat. Ces derniers avaient altéré la coordination ventilation déglutition par augmentation du pourcentage de déglutition en inspiration aussi bien dans le modèle emphysème que fibrose pulmonaire. Ces résultats rejoignent notre étude chez l'homme (Article 2).

En étudiant la coordination ventilation déglutition chez le rat en hypoxie, hypercapnie et en hyperventilation, nous avons observé une augmentation de la ventilation et de son contrôle lors de la déglutition chez le rat en hypercapnie à 10% en comparaison avec les rats à l'air ambiant. Cette augmentation du contrôle ventilatoire n'a pas été observée chez les rats en hypoxie ni en hyperventilation. Nous avons aussi observé une diminution de la fréquence de déglutition et la proportion déglutition de type expiratoire. Ceci augmenterait le risque de fausse route. Ces résultats rejoignent ceux de Nishino et al qui avaient trouvé que l'hypercapnie diminuait la protection des voies

aériennes lors de la déglutition dont entre autres le réflexe de déglutition (Nishino et al 1998). L'altération du réflexe de déglutition en hypercapnie conforte l'idée que l'élévation de la pression artérielle en CO₂ augmente le risque de troubles de déglutition.

Dans notre étude, en mettant nos rats en hypercapnie à 5% et 10%, nous avons stimulé les chémorécepteurs périphériques mais surtout centraux. En effet, 75 à 80 % de l'augmentation de la ventilation induite par l'hypercapnie résulte de l'activation de chémorécepteurs centraux localisés dans le tronc cérébral (Kawai et al 1996). L'hypoxie, quant à elle, ne stimule que les chémorécepteurs périphériques alors que l'élévation de la température n'induisait qu'une hyperventilation. La modification de la coordination ventilation déglutition et la réduction du nombre de déglutition n'a été observé qu'en hypercapnie. L'augmentation du pourcentage de déglutition de type inspiratoire en hypercapnie ne peut être expliqué par l'augmentation de la fréquence respiratoire comme cela a été évoqué (Preiksaitis et al 1996). En effet, l'étude de la déglutition chez le groupe en hyperventilation n'a pas montré n'a pas fait basculer la déglutition au temps inspiratoire comme c'était le cas en hypercapnie. Ceci suggère qu'au niveau central, la commande ventilatoire pourrait agir sur le centre moteur de la déglutition. Nos résultats sont donc venus compléter les études antérieures dans lesquelles nous avons démontré que les troubles de déglutition entraînaient une diminution du contrôle de la ventilation lors de la déglutition (Ouahchi et al 2011bis). Cette coordination ventilation déglutition s'explique par la connexion entre les générateurs centraux qui jouent un rôle dans la synchronisation de la ventilation et la déglutition et l'inhibition réciproque entre ces deux événements (Bautista et al 2010).

Le contrôle de la déglutition se fait par un ensemble de neurones situés dans le cortex et le tronc cérébral. Les neurones du tronc cérébral se trouvent dans le NTS (Jean et al 2001). D'autre part, la ventilation est sous la commande de deux groupes de neurones situés dans le bulbe rachidien : les groupes respiratoires dorsale (GRD) et ventrale (GRV). Le GRD reçoit des afférences provenant des nerfs IX et X et à partir du corps carotidien et est responsable de l'inspiration. Le GRD envoie des influx aux motoneurones spinaux et au GRV (Cohen et al 1974, Raux et al 2007). Le GRV innerve également le larynx. Le GRV est localisé au niveau des noyaux para-ambigus et rétro ambigu. Il contient des neurones inspiratoires qui envoient des efférences vers

les intercostaux, les scalènes et des neurones expiratoires qui commandent les muscles abdominaux.

L'innervation vagale motrice partagée du pharynx et du larynx via le noyau ambigu et la relation anatomique étroite entre les afférences des voies respiratoires et du pharynx avec potentiellement des zones de chevauchement du noyau du tractus solitaire (Kalia et al 1980) et les centres médullaires respiratoires suggèrent un niveau élevé de coordination entre la ventilation et la déglutition (Doty et al, 1967). Ces différentes interactions entre la ventilation et la déglutition dans le tronc cérébral sont également présentes au niveau cortical.

Dans la dernière partie de notre travail nous avons étudié l'effet d'une paralysie unilatérale du nerf phrénique sur la coordination ventilation déglutition. Nous avons constaté que la section du nerf phrénique droit ou gauche avait induit une diminution de la ventilation au cours de la déglutition avec une baisse des déglutitions de type expiratoire. Le nerf phrénique est un nerf mixte pour le diaphragme dont l'atteinte affecterait la fonction ventilatoire par diminution des afférences vers le CPG ventilatoire. En effet, il a été démontré que ce nerf contient des fibres afférentes capable de moduler la réponse ventilatoire. Sa stimulation active la formation réticulée (Macron et al 1985) ainsi que les groupes respiratoires ventral et dorsal (Malakhova et al 2001). Nair et al sont venus confirmer cette hypothèse et ont montré que l'activation des afférences phréniques module les débits ventilatoires (Nair et al 2017). Cette altération de la ventilation pourrait expliquer la modification de la déglutition par section du nerf phrénique.

Par ailleurs, la section du nerf phrénique altère aussi les fibres efférentes et pourrait par conséquent altérer la fonction du muscle diaphragmatique. Ce muscle serait impliqué dans la déglutition. En effet, Uysal et al avaient observé que le muscle diaphragmatique n'était pas complètement relaxé au cours des déglutitions de type expiratoire (Uysal et al 2013). Hardemark et al avaient montré qu'il y avait une activité du muscle diaphragmatique au cours de l'apnée de déglutition chez le sujet sain (Hardemark et al 2009). La stimulation répétée du nerf laryngé supérieur afin de simuler des déglutition entraînait une inhibition de l'activité inspiratoire du nerf phrénique (Saito et al 2002). Tous ces résultats montrent bien l'implication aussi bien du muscle diaphragmatique que le nerf phrénique dans la déglutition et la coordination déglutition ventilation.

Au total, notre travail réalisé chez les patients BPCO nous a montré que la déglutition ainsi que sa coordination avec la ventilation sont altérées. Le modèle expérimental nous a permis de confirmer ce résultat et de montrer que la coordination déglutition ventilation est modifiée par l'altération de l'afférence ventilatoire chemosensible et par l'atteinte du nerf phrénique.

CONCLUSION

Conclusion

La ventilation et la déglutition partagent une voie anatomique commune qu'est le pharynx. La déglutition est définie comme une activité neuromusculaire coordonnée de la bouche, du pharynx, du larynx et de l'œsophage afin de permettre le passage des aliments ingérés sans entraîner de fausse route. Ceci implique donc une bonne coordination ventilation déglutition. Le tronc cérébral contient aussi bien le centre générateur de la déglutition que celui de la ventilation. Il contiendrait des réseaux neuronaux contrôlant cette déglutition et ventilation afin de protéger les voies aériennes des fausses routes.

Dans nos travaux nous avons montré qu'il existait une augmentation des dysphagies oro-pharyngées chez les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques. Ces résultats ont été aussi bien rapportés par les études sélectionnées dans notre revue systématique que par notre étude de dépistage des dysphagies chez les patients BPCO. En effet, le VVST test nous a permis de retrouver des altérations de la déglutition touchant d'une part l'efficacité et d'autre part la sécurité de la déglutition chez nos patients BPCO. Ces derniers présentaient plus de déglutition par bolus que les sujets non BPCO. Ces résultats nous ont laissé penser que les patients BPCO avaient probablement une altération des muscles de la déglutition les amenant à fournir plus d'effort pour déglutir. La possibilité d'une altération de la coordination déglutition ventilation a aussi été évoquée et confortée par les résultats de l'étude de la ventilation et de la déglutition chez des rats porteurs d'un emphysème ou d'une fibrose pulmonaire. En effet, ces rats avaient augmenté le nombre de leurs déglutitions de type inspiratoire. Nous avons complété notre travail, par l'exploration de la déglutition sur des modèles de rats chez qui nous avons altéré une afférence ventilatoire soit en les exposant à une hypercapnie soit en sectionnant leur nerf phrénique. L'hypercapnie connue pour stimuler principalement les chémorécepteurs centraux avait altéré la coordination ventilation déglutition par la réduction du nombre d'apnée de déglutition et par l'augmentation des déglutitions de type inspiratoire, ce qui n'était pas le cas en hypoxie ou en hyperventilation. Ceci suggère qu'au niveau central, la commande ventilatoire pourrait agir sur le centre moteur de la déglutition.

La section du nerf phrénique avait entraîné, quant à elle, une diminution de la ventilation et du contrôle de la ventilation. Ces altérations étaient associées à une perturbation de la déglutition. Après section du nerf, les rats avaient augmenté leur fréquence de déglutition avec une augmentation des déglutitions de type inspiratoire. Tous ces résultats nous ont permis de conclure que le générateur central de la ventilation intègre les informations provenant d'afférences multiples et adapterait la commande centrale de la déglutition allant à entraver l'efficacité et la sécurité de cette fonction dans les situations pathologiques.

Il serait judicieux de compléter ces travaux par une étude plus approfondie du muscle diaphragmatique et de voir son implication dans la déglutition aussi bien chez l'animal par l'insertion d'électrode d'électromygraphie chez le rat non contraint et de l'enregistrer en pléthysmographie au repos et durant la déglutition que chez l'homme. Ça nous renseignerait sur le comportement de ce muscle durant la déglutition.

Pour mieux comprendre la physiopathologie de la dysphagie, l'étude de la dysfonction des muscles de la déglutition viendrait compléter ce travail aussi bien dans la population générale que chez les patients BPCO chez qui l'atteinte musculaire est une comorbidité fréquente.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- Auzou P. Etiologies des dysphagies neurologiques et traitements médicamenteux. *Kinesither Rev* 2007,64 :29-32.
- Aviv JE, Martin JH, Jones ME, Wee TA, Diamond B, Keen MS, et al. Age-related changes in pharyngeal and supraglottic sensation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:749–52.
- Azzolino, D.; Damanti, S.; Bertagnoli, L.; Lucchi, T.; Cesari, M. Sarcopenia and swallowing disorders in older people. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2019, 22, 1–7.
- Bautista TG, Burke PG, Sun QJ, Berkowitz RG, Pilowsky PM. The generation of post-inspiratory activity in laryngeal motoneurons: a review. *Adv Exp Med Biol.* 2010;669:143–9. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5692-7_29.
- Berne R, Levy M. *Physiology*. Toronto: CV Mosby, 1988.
- Buehring B, Hind J, Fidler E, et al. Tongue strength is associated with jumping mechanography performance and handgrip strength but not with classic functional tests in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:418e422.
- Cassiani RA, Santos CM, Baddini-Martinez J, Dantas RO, Oral and pharyngeal bolus transit in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Int. J. COPD* 10 (2015) 489e496.
- Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, Criner GJ, MacNee W, Make BJ, Rennard SI, Stockley RA, Vogelmeier C, Anzueto A, Au DH, Barnes PJ, Burgel PR, Calverley PM, Casanova C, Clini EM, Cooper CB, Coxson HO, Dusser DJ, Fabbri LM, Fahy B, Ferguson GT, Fisher A, Fletcher MJ, Hayot M, Hurst JR, Jones PW, Mahler DA, Maltais F, Mannino DM, Martinez FJ, Miravittles M, Meek PM, Papi A, Rabe KF, Roche N, Sciruba FC, Sethi S, Siafakas N, Sin DD, Soriano JB, Stoller JK, Tashkin DP, Troosters T, Verleden GM, Verschakelen J, Vestbo J, Walsh JW, Washko GR, Wise RA, Wouters EF, ZuWallack RL;ATS/ERS Task Force for COPD Research. An official american thoracic society/european respiratory society statement: research questions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Apr 1;191(7):e4-e27.
- Clave P, Arreola V, Romea M, Medina L, Palomera E, Serra-Prat M. Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr* 2008 ;22 :806-15.

- Clave P, Terre R, de Kraa M, Serra M. Approaching oropharyngeal dysphagia. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:119e31.
- Clayton NA, Carnaby GD, Peters MJ, Ing AJ. Impaired laryngopharyngeal sensitivity in patients with COPD: the association with swallow function. *Int. J. Speech Lang. Pathol.* 2014; 16(6): 615e623.
- Cohen, M.J., 1974. Trophic functions of the neuron. VI. Other trophic systems. Trophic interactions in excitable systems of invertebrates. *Ann N Y Acad Sci* 228, 364-380.
- Connolly MJ. Of proverbs and prevention: aspiration and its consequences in older patients. *Age Ageing* 2010; 39: 2–4.
- Cook, I.J. and P.J. Kahrilas, AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology*, 1999. 116(2): p. 455-78.
- Crevier-Buchman L., Borel S., Brasnu D. *Physiologie de la déglutition*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie,20-801-A-10,2007
- Cvejic L, Harding R, Churchwards T, Turton A, Finlay P, Massey D, Bardi, AG, Guy P. Laryngeal penetration and aspiration in individuals with stable COPD. *Respiratory*.2011;16:269-275.
- Dager, S., Nsegbe, E., Vardon, G., Gaultier, C., Gallego, J., 1998. The effects of restraint on ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in adult mice. *Respir Physiol* 112, 215-225.
- de Deus Chaves R, Chiarion Sassi F, Davison Mangilli L, Jayanthi SK, Cukier A, Zilberstein B, Furquim de Andrade CR. Swallowing transit times and valleculae residue in stable chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med* 2014.: 14: 62
- Doty, R.W., Richmond, W.H., Storey, A.T., 1967. Effect of medullary lesions on coordination of deglutition. *Exp Neurol* 17, 91-106.
- Ertekin C, Aydogdu I, Yuceyar N, Pehlivan M, Ertas M, Uludag B, Celebi G. Effects of bolus volume on oropharyngeal swallowing: an electrophysiologic study in man. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2049– 2053.
- Feng X, Todd T, Lintzenich CR, et al. Aging-related geniohyoid muscle atrophy is related to aspiration status in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:853e860.
- Garand KL, Strange C, Paoletti L, Hopkins-Rossabi T, Martin-Harris B. Oropharyngeal swallow physiology and swallowing-related quality of life in underweight patients with concomitant advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2663–2671.

- Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E, Ferrer A, Broquetas J. Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: the "compartments" theory. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2001 Jun;56(3):214-24.
- Ghannouchi I, Speyer R, Doma K, Cordier R, Verin E. Swallowing function and chronic respiratory diseases: systematic review. *Respir Med.* 2016;117:54–64.
- Glaab, T., Taube B, Braun A et Mitzner W., Invasive and noninvasive methods for studying pulmonary function in mice. *Respir Res*, 2007. 8: p. 63.
- Gross R.D, Atwood C.W, Ross S.B, Olszewski J.W, Eichhorn K.A. The coordination of breathing and swallowing in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* ;2009.179 :559-65.
- Gross RD, Atwood CW Jr, Grayhack JP, Shaiman S. Lung volume effects on pharyngeal swallowing physiology. *J Appl Physiol* 2003;95:
- Hadjikitis S, Pickersgill TP, Dawson K, Wiles CM. Abnormal patterns of breathing during swallowing in neurological disorders. *Brain* 2000;123(pt 9):1863–1873.
- Hårdemark Cedborg AI, Sundman E, Boden K, Hedström HW, Kuylenstierna R, Ekberg O, et al. Coordination of spontaneous swallowing with respiratory airflow and diaphragmatic and abdominal muscle activity in healthy adult human. *Exp Physiol* 2009;94:459–68.
- Hirst LJ, Ford GA, Gibson GJ, Wilson JA., Swallow-induced alterations in breathing in normal older people. *Dysphagia*, 2002. 17(2): p. 152-61.
- Jean, A., Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev*, 2001. 81(2): p. 929-69.
- Jiang C, Gao L, Shen E, Wei JY. Respiration related neurons in the region of the nucleus tractus solitarius of the rabbit. *Brain Res* 1986;377(1):190–193.
- Jones SE, Maddocks M, Kon SS, et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2015;70:213–18
- Kahrilas RJ, Dodds WJ, Dent J, Logemann JA, Shaker R. Upper esophageal sphincter function during deglutition. *Gastroenterology* 1988;95:52-62.
- Kalia M, Mesulam MM. Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: I. The cervical vagus and nodose ganglion. *J Comp Neurol* 1980;193(2):435–465.
- Kawai A, Ballantyne D, Muckenhoff K, Scheid P. Chemosensitive medullary neurones in the brainstem--spinal cord preparation of the neonatal rat. *J Physiol (Lond)* 1996;492:277-92.
- Kelly B.N, Huckabee M.L., Jones R.D., Grant J.C. The influence of volition on breathing-swallowing coordination in healthy adults. *Behav Neurosci*, 2007. 121(6): p. 1174-9.

- Kim, L., M. H. Chun, et al. (2011). "Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with brain injury and Dysphagia." *Ann Rehabil Med* 35(6): 765-771.
- Klahn MS, Perlman AL. Temporal and durational patterns associating respiration and swallowing. *Dysphagia*. 1999 Summer;14(3):131–8.
- Kmet LM, Lee RC, Cook LS, Standard Quality Assessment Criteria for Evaluating Primary Research Papers from a Variety of Fields, Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Edmonton, 2004.
- Loewy AD, Burton H. Nuclei of the solitary tract: efferent projections to the lower brain stem and spinal cord of the cat. *J Comp Neurol* 1978;181(2):421–449.
- Logemann JA, Pauloski BR, Colangelo L. Light digital occlusion of the tracheostomy tube: a pilot study of effects on aspiration and bio-mechanics of the swallow. *Head Neck* 1998;20:52–57.
- Macron JM, Marlot D, and Duron B. Phrenic afferent input to the lateral medullary reticular formation of the cat. *Respiration physiology* 59: 155-167, 1985.
- Malakhova OE, and Davenport PW. c-Fos expression in the central nervous system elicited by phrenic nerve stimulation. *Journal of Applied Physiology* 90: 1291-1298, 2001
- Martin-Harris B, Brodsky MB, Michel Y, Ford CL, Walters B, Heffner J. Breathing and swallowing dynamics across the adult lifespan. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131(9), 762–770
- Martin-Harris B, Brodsky MB, Price CC, Michel Y, Walters B. Temporal coordination of pharyngeal and laryngeal dynamics with breathing during swallowing: single liquid swallows. *J Appl Physiol* 2003;94:1735–1743.
- Martin-Harris B. Coordination of respiration and swallowing. *GI Motility online*. 2006 doi: 10.1038/gimo10
- Martin-Harris B. The videofluorographic swallowing study. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008 ; 19 :769-785.
- Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*. 2005;36:2756–2763.
- Mathers C.D.,Loncar D.Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 *Plos Med* 2006;3:e442.
- McFarland DH, Lund JP, Gagner M. Effects of posture on the coordination of respiration and swallowing. *J Neurophysiol* 1994;72(5):2431–2437.
- McFarland DH, Lund JP. Modification of mastication and respiration during swallowing in the adult human. *J Neurophysiol* 1995;74(4):1509–1517.
- Merrill EG. Where are the real respiratory neurons? *Fed Proc* 1981;40(9):2389–2394.

- Michou, E. and S. Hamdy. "Cortical input in control of swallowing." *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009 17(3): 166-171.
- Mokhlesi B, Logemann JA, Rademark AW, Stangl CA, Corbridge TC. Oropharyngeal deglutition in stable COPD. *CHEST*2002 ;121 :361-9.
- Molfenter SM and Steele CM, "Physiological variability in the deglutition literature: hyoid and laryngeal kinematics," *Dysphagia*, vol. 26, pp. 67-74, Mar 2011.
- Monnier A, Alheid GF, McCrimmon DR. Defining ventral medullary respiratory compartments with a glutamate receptor agonist in the rat. *J Physiol* 2003;548(pt 3):859–874.
- Mortola, J.P. and P.B. Frappell, On the barometric method for measurements of ventilation, and its use in small animals. *Can J Physiol Pharmacol*, 1998. 76(10-11): 937-44.
- Nair J, Streeter ka, Turner SMF, Sunshine MD, Bolser DC, Fox EJ, Davenport PW, Fuller DD. Anatomy and physiology of phrenic afferent neurons. *J Neurophysiol*2017.118(6):2975-90.
- Newnham DM, Hamilton SJ. Sensitivity of the cough reflex in young and elderly subjects. *Age Ageing* 1997;26:185–8.
- Nishino T, Hasegawa R, Ide T, Isono S. Hypercapnia enhances the development of coughing during continuous infusion of water into the pharynx. *Am J Respir Crit Care Med* ;1998.157 :815-21
- Nishino T, Yonezawa T, Honda Y. Effects of swallowing on the pattern of continuous respiration in human adults. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(6):1219–1222.
- Ortega O, Cabré M, Clavé P. Oropharyngeal Dysphagia: Aetiology & Effects of Ageing. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research* 2014; 3(5): 1049-1054
- Ouahchi Y, Bon-MardionN, Jean-Paul Marie JP, Verin E. Involvement of the aero-digestive tract in swallowing-ventilation coordination: an animal study. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 ;23(3) :e136-40.
- Ouahchi Y, Letelier C, Bon-MardionN, Jean-Paul Marie JP, Tardif C, Verin E. Effects of chronic aspirations on breathing pattern and ventilatory drive in vagatomized rats. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 176 (2011) 98–102.
- Ouahchi Y, Messenger V, Bon-Mardion N, Marie J-P, Letellier C, Verin E (2011) Laryngeal implications in swallowing-ventilation coordination. *Eur Respir J A* 4404 (bis)
- Pena-Chavez R, Lopez-Espinoza M, Guzman-Inostroza M, et al [Factors associated with post-stroke oropharyngeal dysphagia]. *Rev Neurol* 2015;61: 295e300
- Preiksaitis, H. G., & Mills, C. A. (1996). Coordination of breathing and swallowing: Effects of bolus consistency and presentation in normal adults. *Journal of Applied Physiology*, 81(4), 1707–1714.

- Preiksaitis, H.G. and C.A. Mills, Coordination of breathing and swallowing: effects of bolus consistency and presentation in normal adults. *J Appl Physiol*, 1996. 81(4): p. 1707-14.
- Raux M, Fiamm MN, Similowski T, Straus C (2007). Contrôle de la ventilation : physiologie et exploration en réanimation. *Réanimation* 16, 511—520
- Reddy NP, Thomas R, Canilang EP, and Casterline J, "Toward classification of dysphagic patients using biomechanical measurements," *J Rehabil Res Dev*, vol. 31, pp. 335-44, Nov 1994.
- Rekling JC and Feldman JL: Pacemaker neurons: Hypothesized sites and kernel for respiratory rythme generation. *Annual Review of Physiology*, Volume 60. ©1998 by Annual Reviews. www.annualreviews.org.)
- Robbins J, Hamilton JW, Lof GL. Oropharyngeal swallowing in normal adults of different ages. *Gastroenterology* 1992;103:823–9.
- Robbins J. Swallowing in ALS and motor neuron disorders. *Neurol Clin*, 5 (1987), pp. 213-229
- Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index, *Sleep* 32 (2) (2009) 150e157.
- Saito Y, Ezure K, Tanaka I, 2002. Difference between hypoglossal and phrenic activities during lung inflation and swallowing in the rat. *J Physiol* 544, 183–193.
- Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250–8.
- Schindler JS, Kelly JH. Swallowing disorders in the elderly. *Laryngoscope* 2002;112:589-602
- Selley WG, Flack FC, Ellis RE, Brooks WA. Respiratory patterns associated with swallowing: Part 1. The normal adult pattern and changes with age. *Age Ageing* 1989;18(3):168–172.
- Shaker R, Dodds WJ, Dantas RO, Hogan WJ, Arndorfer RC. Coordination of deglutitive glottic closure with oropharyngeal swallowing. *Gastroenterology* 1990;98(6):1478–1484.
- Shaker R, Li Q, Ren J, Townsend WF, Dodds WJ, Martin BJ, Kern MK, Rynders A. Coordination of deglutition and phases of respiration: effect of aging, tachypnea, bolus volume, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol* 1992;263:G750–G755.
- Similowski T, Straus C, Duguet A, Arnulf I, Derenne J-P. Contrôle de la respiration. In: Aubier M, Fournier M, Pariente R, eds. *Traité de Pneumologie*. Paris: Medecine-Science Flammarion, 1996;99-110.
- Smith J, Wolkove N, Colacone A, Kreisman H. Coordination of eating, drinking and breathing in adults. *Chest* 1989;96:578–582.

- Takizawa C, Gemmell E, Kenworthy J, Speyer R. A systematic review of the prevalence of oropharyngeal dysphagia in stroke, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, head injury, and pneumonia. *Dysphagia* 2016;31(3): 434e41.
- Tamura F, Kikutani T, Tohara T, et al. Tongue thickness relates to nutritional status in the elderly. *Dysphagia* 2012;27:556e561.
- Tarrant SC, Ellis RE, Flack FC, Selley WG., Comparative review of techniques for recording respiratory events at rest and during deglutition. *Dysphagia*, 1997. 12(1): p. 24-38.
- Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hishino Y, Hirai T, Njimi A, Chin K, Mishima M. Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. *CHEST* ; 2010.137 :326-32.
- Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, et al. High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 577–579.
- Terzi, H. Normand, E. Dumanowski, M. Ramakers, A. Seguin, C. Daubin, X. Valette, R. Masson, B. Sauneuf, P. Charbonneau, D. du Cheyron, F. Lofaso. Noninvasive ventilation and breathing-swallowing interplay in chronic obstructive pulmonary disease*. *Crit. Care Med.*2014: 42(3): 565e573.
- Troche, M. S., I. Huebner, et al. (2011). "Respiratory-swallowing coordination and swallowing safety in patients with Parkinson's disease." *Dysphagia* 26(3): 218-224.
- Uyasal H, Kizilay F, Unal A, Güngör HA, Ertekin C. The interaction between breathing and swallowing in healthy individuals. *J Electromyogr Kinesiol.* 2013;23(3):659–663.
- Vanfleteren LE, Spirit MA, Groenen M, Gaffron S, Van Empel VP, Bruijnzeel PL, Rutten EP, OP't Roodt J, Wounters EF, Franssen FM. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systematic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*2013 Apr.1;187(7):728-35
- Verin, E. and Leroi AM (2009). "Poststroke dysphagia rehabilitation by repetitive transcranial magnetic stimulation: a noncontrolled pilot study." *Dysphagia* 24(2): 204-210.
- Von Euler C. Brain stem mechanisms for generation and control of breathing pattern. In: Cherniack NS, Widdicombe JG, eds. *Handbook of Physiology: The Respiratory System*. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1984:1–67.
- Wirth R, Dziewas R, Beck AM, et al. Oropharyngeal dysphagia in older persons - from pathophysiology to adequate intervention: A review and summary of an international expert meeting. *Clin Intervent Aging* 2016;11:189e208.