



HAL
open science

Optimisation de la ventilation non-invasive nocturne des patients adultes atteints de pathologies neuromusculaires lentement évolutives

Antoine Léotard

► **To cite this version:**

Antoine Léotard. Optimisation de la ventilation non-invasive nocturne des patients adultes atteints de pathologies neuromusculaires lentement évolutives. Pneumologie et système respiratoire. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASW006 . tel-03885473

HAL Id: tel-03885473

<https://theses.hal.science/tel-03885473>

Submitted on 5 Dec 2022

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.

Optimisation de la ventilation non-invasive nocturne des patients adultes atteints de pathologies neuromusculaires lentement évolutives

*The optimization of nocturnal non-invasive ventilation in adult
patients with slowly progressive neuromuscular diseases*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale 566, Sciences du sport, de la motricité et du mouvement humain (SSMH)

Spécialité de doctorat : sciences du sport et du mouvement humain

Graduate School : Sport, mouvement, facteurs humains

Référent : Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse préparée dans l'unité de recherche **END-ICAP (Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm)**, sous la direction de **Frédéric LOFASO**, PU-PH, la codirection de **Hélène PRIGENT**, PU-PH, le co-encadrement de **Jean Christian BOREL**, PhD.

Thèse soutenue à Paris, le 10 Novembre 2022, par

Antoine LEOTARD

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Pascal LAFORET

MD, PhD, INSERM U1179, END-ICAP,
UVSQ, Université Paris-Saclay

Président

Jean Paul JANSSENS

MD, PhD, Division of Pulmonary Diseases,
Geneva University Hospitals

Rapporteur & Examineur

Capucine MORELOT

MD, PhD, UMR-S 1158 Inserm - Sorbonne
Université, Neurophysiologie Respiratoire
Expérimentale et Clinique

Rapporteur & Examinatrice

Marjolaine GEORGES

MD, PhD, UFR des Sciences de la Santé,
Université de Bourgogne

Examinatrice

RESUME

Titre : Optimisation de la ventilation non-invasive nocturne des patients adultes atteints de pathologies neuromusculaires lentement évolutives

Mots clés : Ventilation non invasive, Pathologies Neuromusculaires, Syndrome d'apnées du sommeil, Insuffisance Respiratoire, Hypercapnie

Résumé : La ventilation non invasive (VNI) nocturne représente le traitement de référence de l'hypoventilation alvéolaire chronique des patients neuromusculaires. Au cours des dernières décennies en parallèle des progrès des dispositifs et du développement de la télémédecine et de l'ambulatoire, on ne s'intéresse plus à l'efficacité de la VNI en tant que « technique » mais aux « techniques de VNI » dans cette population. L'objectif de cette thèse est d'établir un état des lieux de ces techniques et d'identifier les cibles d'optimisation de la VNI chez ces patients. Le prisme de l'interface et des paramètres de ventilation représentent des cibles de choix et ont été évaluées plus spécifiquement dans le cadre de cette thèse.

Nous n'avons pas été en mesure d'établir la supériorité d'un type d'interface dans cette indication mais nos résultats soulignent la

nécessité d'une surveillance rigoureuse en cas de changement de masque. D'autre part, bien que nos résultats suggèrent une proportion significative de patients insuffisamment ventilés, nous n'avons pas pu identifier de "paradigme" pour les réglages de la VNI dans cette population.

La prise en charge ventilatoire reste donc, à ce stade, affaire de spécialistes nécessitant un haut niveau d'expertise et des ajustements personnalisés. Un meilleur phénotypage des patients est nécessaire afin de développer des recommandations. Dans un futur proche, le développement et l'implémentation de la télémédecine devront jouer un rôle majeur dans l'accessibilité aux équipes spécialisées et au suivi de la VNI pour une prise en charge précoce et personnalisée des patients tout en favorisant l'ambulatoire.

Title : The optimization of nocturnal non-invasive ventilation in adult patients with slowly progressive neuromuscular diseases.

Keywords : Noninvasive ventilation, Neuromuscular Diseases, Sleep Apnea Syndromes, Respiratory Insufficiency, hypercapnia

Abstract : Noninvasive ventilation (NIV) is the gold standard treatment for chronic alveolar hypoventilation in patients with neuromuscular diseases. During the past decades, alongside the advances in ventilators, the development of telemedicine and ambulatory management, focus has shifted from the effectiveness of NIV as a single modality to that of the currently available multiple NIV techniques. The aim of this thesis is to describe the different techniques and to identify targets for NIV optimization in this population. The patient-machine interface and ventilation parameters are key targets and are assessed in detail.

Identifying the superiority of a specific interface was not possible, but our results underline the

importance of rigorous monitoring when masks are changed. Although our results also show that a significant proportion of patients are not optimally ventilated, we could not identify a template for ventilator settings in this population.

Managing ventilation thus remains for the moment an activity requiring specialist input and individual adjustment. Improving patients' phenotype is necessary to develop recommendations. In the short term, the development and implementation of telemedicine is likely to play a major role in improving access to specialist input and NIV follow-up, allowing early individualized management in the ambulatory setting.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES PUBLICATIONS AU COURS DE LA THESE	9
Publications en lien avec le sujet de thèse.....	9
Publications en dehors du sujet de thèse.....	10
LISTE DES COMMUNICATIONS AU COURS DE LA THESE	11
Communications orales en lien avec le sujet de thèse.....	11
Enseignements en lien avec le sujet de thèse.....	11
LISTE DES FORMATIONS AU COURS DE LA THESE	12
Formations en lien direct avec le sujet de thèse.....	12
Autres formations.....	12
LISTE DES ABBREVIATIONS	13
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	14
I- INTRODUCTION	16
II- RATIONNEL	20
II.A - Histoire de la VNI dans les pathologies neuromusculaires.....	22
II.A.1. Naissance de la ventilation en pression positive (1952-1985).....	22
II.A.2. Ventilation au masque : premières expériences (1986-1995).....	23
II.A.3. Diffusion de la ventilation à domicile (à partir de 1996)	26
II.B - Etat des lieux : VNI nocturne des patients neuromusculaires	27
II.B.1. Pourquoi ?	27
II.B.2. Pour Qui ?	35
II.B.3. Quand ?.....	44
II.B.4. Par qui ?	46
II.B.5. Où ?.....	47
II.B.6. Comment ?.....	48
II.B.7. Quel Suivi ?	67
II.B.8. Quelles spécificités ?	81
II.C - Cibles d'optimisation de la VNI.....	86
III- Améliorer l'efficacité et la tolérance de la VNI	90
III.A. Le prisme de l'interface.....	90
III.A.1. Etat des lieux : choix du masque de ventilation chez les patients neuromusculaires ..	91
PUBLICATION n° 1 : Facteurs associés au masque de ventilation non invasive nocturne chez les patients neuromusculaires adultes	93
III.A.2. Evaluation spécifique de l'impact de l'interface en VNI.....	94
PUBLICATION n° 2 : Impact du type d'interface chez les patients neuromusculaires traités par ventilation non invasive nocturne : un essai randomisé en chassé-croisé ...	95

III.B. Le prisme des paramètres.....	96
III.B.1. Contrôle de l'hypoventilation alvéolaire	96
PUBLICATION n° 3 : Ventilation non invasive des patients atteints de maladies neuromusculaires : faut-il utiliser des niveaux de ventilation plus importants ?	99
PUBLICATION n° 4 : Intensité de la ventilation chronique de domicile chez les patients avec insuffisance respiratoire restrictive d'origine neuromusculaire ou thoracique : Une revue systématique et méta analyse sur données individuelles.....	101
III.B.2. Contrôle de la perméabilité des voies aériennes supérieures.....	133
PUBLICATION n° 5 : Obstruction expiratoire sous ventilation non invasive chez les patients atteints de myopathie de Duchenne : Analyse pas à pas d'un pattern obstructif inhabituel.....	135
IV- Synthèse et futures directions	136
IV.A. Synthèse des principaux résultats	136
IV.A.1. Optimiser la VNI nocturne par le prisme de l'interface	136
IV.A.2. Optimiser la VNI nocturne par le prisme des paramètres	140
IV.B. Futures directions.....	142
IV.B.1. Accessibilité, diagnostic précoce.....	142
IV.B.2. Phénotypage et place de la PPC ?	143
IV.B.3. Promouvoir l'observance.....	145
IV.B.4. Place de la Télémédecine et de la e-Santé	149
IV.B.5. Développement d'outils de suivi clinique.....	152
IV.B.6. Intégration et évaluation des développements industriels.....	153
IV.B.7. Intégration de l'ensemble des composantes : concept de l'hôpital virtuel de ventilation ?.....	154
CONCLUSION GENERALE	159
REFERENCES.....	162
ANNEXES.....	180
PUBLICATION n° 6 : Masque nasal versus masque oronasal pour la ventilation à domicile des patients avec insuffisance respiratoire chronique hypercapnique : une revue systématique avec méta analyse sur données individuelles.....	180
PUBLICATION n° 7 : technologies d'ajustement automatique des paramètres de ventilation non invasive : une évaluation sur banc de la réponse des différents dispositifs aux évènements respiratoires.....	182
SUPPLEMENTARY MATERIAL (Publication n°4).....	183
Focus : Score NOSE.....	195
Focus : mesure des mouvements mandibulaires.....	196

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur LAFORET,

Vous me faites l'honneur et l'amitié de présider le jury de cette thèse. Au-delà de votre expertise et de votre sympathie je vous remercie pour votre bienveillance au quotidien tant dans l'élaboration de projets que dans la prise en charge de nos patients communs. J'espère que ce travail ouvrira la porte à de nombreuses collaborations futures.

Monsieur le Professeur JANSSENS,

Vous me faites l'immense honneur de bien vouloir juger ce travail. Le privilège est d'autant plus grand que cette thèse est largement étoffée de vos travaux et de vos enseignements, références incontournables dans cette thématique. Je souhaite ici vous exprimer mon profond respect et toute ma sincère admiration.

Madame le Professeure MORELOT,

Vous me faites l'immense privilège de bien vouloir évaluer cette thèse. J'ai eu la chance de bénéficier de vos enseignements et de vos lectures à de nombreuses reprises et suis chaque fois ressorti enrichi de ces séances que vous partagez avec rigueur et passion. Merci pour votre temps et votre disponibilité.

Madame le Professeure GEORGES,

Vous me faites l'honneur de participer au Jury de cette thèse. A vrai dire je ne le concevais pas autrement tant vos travaux et enseignements ont eu un impact sur ma pratique clinique et scientifique. Merci d'associer autant de passion, de patience et de bienveillance dans la transmission de votre savoir. Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma profonde considération.

A mes maîtres

Monsieur le Professeur Lofaso,

Frédéric, je vous remercie d'abord de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis de rejoindre votre service dans lequel je m'épanouis depuis chaque jour avec passion et enthousiasme. Merci de garder votre porte ouverte et de libérer de votre temps pour me permettre de ressortir à chaque échange, plus riche que je ne suis entré. Enfin merci pour vos conseils, votre disponibilité, vos enseignements et votre passion.

Madame le Professeure Prigent,

Hélène, en 2018 j'écrivais dans les remerciements de ma thèse d'exercice : « [...] merci d'avoir ponctué mon internat de ta bonne humeur et de ta disponibilité. Je suis ravi d'avoir l'occasion de frapper encore de nombreuses fois à ta porte à l'avenir » ... Cela n'a pas loupé ! Et je continuerais de frapper à cette porte encore longtemps j'espère, tout comme j'espère tu continueras de l'ouvrir pour me faire profiter de ta bienveillance, de ton amitié et d'une ou deux photos de Corto. Merci pour tout Cheffe !

Monsieur le Professeur Pépin,

Merci de m'avoir accueilli avec tant de bienveillance à la naissance de ce projet. C'est un privilège pour moi d'avoir pu compléter ma formation dans votre service. J'admire votre rigueur scientifique mais encore au-delà votre humanité et la sympathie dont vous avez toujours fait preuve à mon égard. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de ma profonde considération.

A Jean Christian,

Je ne compte plus les idées partagées, les conseils avisés, les travaux accomplis dont la réalisation sous ton œil bienveillant est presque plus plaisante que le résultat final. Nul doute que j'ai grandi à ton contact et que je cultive l'espoir que cela durera encore longtemps. Merci du fond du cœur pour ta disponibilité et ta gentillesse.

A mes collègues

A l'équipe du laboratoire de sommeil,

Merci de construire avec moi chaque jour un service à notre image dans lequel je peux m'épanouir grâce à vous. Les principaux bénéficiaires de cet équilibre bienveillant sont les patients qui me rappellent chaque jour combien ils apprécient votre travail. Merci et bravo.

A Sarah,

Merci pour ton aide depuis le premier jour et chaque jour depuis. Je dois dire que je suis très fier de notre petite équipe de deux et de ce que nous avons déjà accompli ensemble sur tous les tableaux. Rien de tout cela n'aurait été possible sans toi et je tiens ici à te remercier du fond du cœur. *To be continued...*

A Vincent,

Merci de me rappeler chaque jour qu'au-delà des livres, des publications et de la politique il y a les patients, et que la ventilation ne peut finalement être un succès qu'en les écoutants. Succès qui n'est par ailleurs imaginable qu'en équipe dont tu portes les valeurs à merveille. Merci pour tout.

A mes compagnons de fortune

Ma vision de la recherche repose depuis toujours sur le partage, l'échange et la collaboration. Comme dans de nombreux domaines ces valeurs ne sont applicables qu'en « équipe » et donc par définition, lorsque l'intérêt du collectif est plus grand que celui de l'individu. Chers amis, merci de partager ces valeurs avec moi sur le terrain scientifique comme en dehors désormais.



A ma famille et mes amis,

Qui se reconnaîtront, et que je ne remercierais jamais assez de m'avoir accompagné sur le chemin de la vie dans tous ces aspects. Je vous aime.

A toi,

Qui me supporte, me pousse, me réconforte, me sublime, me surprend, m'émerveille, me ravi chaque jour.

Qui est au centre de tout, et qui me permet au quotidien de franchir toutes les étapes de ce parcours sinueux et de me relever quand je pense être tombé.

A toi qui m'a offert ma plus grande réussite et qui porte la suivante aujourd'hui.

LISTE DES PUBLICATIONS AU COURS DE LA THESE

Publications en lien avec le sujet de thèse

- Leotard, A ; Lebret, M ; Prigent, H ; Arnol, N ; Pépin, JL ; Hartley, S & al , [Factors associated with the type of mask used during nocturnal NIV in patients with neuromuscular disorders]., Rev Mal Respir, 2020, 37, 99-104
- Léotard, A ; Lebret, M ; Daabek, N ; Prigent, H ; Destors, M ; Saint-Raymond, C & al , Impact of Interface Type on Noninvasive Ventilation Efficacy in Patients With Neuromuscular Disease: A Randomized Cross-Over Trial., Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2021, 57, 273-280
- Lebret, M ; Léotard, A ; Pépin, JL ; Windisch, W ; Ekkernkamp, E ; Pallero, M & al , Nasal versus oronasal masks for home non-invasive ventilation in patients with chronic hypercapnia: a systematic review and individual participant data meta-analysis., Thorax, 2021, 76, 1108-1116
- Léotard, A ; Delorme, M ; Delord, V ; Niel-Duriez, M ; Orlikowski, D ; Annane, D & al , Expiratory obstruction in patients with Duchenne muscular dystrophy under non-invasive ventilation: A step-by-step analysis of a new obstructive pattern., Chron Respir Dis, 2021, 18, 14799731211036901
- Léotard, A ; Delorme, M ; Hartley, S ; Khouri, C ; Lebret, M ; Lofaso, F & al , Non-invasive ventilation in neuromuscular diseases: should we use higher levels of ventilatory support?, Sleep Breath, 2022, ,
- Delorme, M ; Leroux, K ; Leotard, A ; Boussaid, G ; Prigent, H ; Louis, B & al , Noninvasive Ventilation Automated Technologies: A Bench Evaluation of Device Responses to Sleep-Related Respiratory Events., Respir Care, 2022, ,

Publications en dehors du sujet de thèse

- Léotard, A ; Lesgoirres, M ; Daabek, N ; Lebret, M ; Bailly, S ; Verain, A & al , Adherence to CPAP with a nasal mask combined with mandibular advancement device versus an oronasal mask: a randomized crossover trial., *Sleep Breath*, 2019, 23, 885-888
- Léotard, A ; Lévy, J ; Hartley, S ; Pages, A ; Genet, F ; Lofaso, F & al , Sleep disorders in aging polio survivors: A systematic review., *Ann Phys Rehabil Med*, 2020, 63, 543-553
- Levy, J ; Léotard, A ; Lawrence, C ; Paquereau, J ; Bensmail, D ; Annane, D & al , A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments following severe COVID-19., *Ann Phys Rehabil Med*, 2020, 63, 376-378
- Léotard, A ; Levy, J ; Pérennou, D ; Pépin, JL ; Lofaso, F ; Bensmail, D & al , Sleep might have a pivotal role in rehabilitation medicine: A road map for care improvement and clinical research., *Ann Phys Rehabil Med*, 2021, 64, 101392
- Delorme, M ; Leroux, K ; Boussaid, G ; Lebret, M ; Prigent, H ; Leotard, A & al , Protective Recommendations for Non-invasive Ventilation During COVID-19 Pandemic: A Bench Evaluation of the Effects of Instrumental Dead Space on Alveolar Ventilation., *Arch Bronconeumol*, 2021, 57, 28-33

LISTE DES COMMUNICATIONS AU COURS DE LA THESE

Communications orales en lien avec le sujet de thèse

- Entretien de la fondation Garches (2019), Respiration et handicap neurologique, Explorations respiratoires au cours du sommeil
- 26 -ème CPLF (2022), Session respirer ou dormir faut-il choisir, Quelle place pour la pression positive continue dans les maladies neuromusculaires ?

Enseignements en lien avec le sujet de thèse

- Cours DU Lyon (2022) : DU Kinésithérapie cardio respiratoire, Module 4 : Ventilation Non Invasive, titre : Pathologies neuro-musculaires et ventilation : physiopathologie, recommandations, prises en charges spécifiques, complémentaires
- Cours DIU Angers (2022) : DIU Ventilation artificielle, Module 6 Ventilation de domicile, titre : ventilation chronique dans les pathologies neuro-musculaires
- Cours DU Lille (2020, 2021) : DU prise en charge des pathologies neuromusculaires, UE Dépistage, méthodes d'évaluation et prise en charge des complications respiratoires, titre : Indications et interprétation des explorations du sommeil

LISTE DES FORMATIONS AU COURS DE LA THESE

Formations en lien direct avec le sujet de thèse

- DIU Assistance respiratoire de domicile (ARD) : major de promotion
« masque d'or »

Autres formations

- Formation bonne pratique clinique (BPC) – Validée TransCelerate
- Le congrès du sommeil 2019, 2020, 2021
- CPLF 2022
- Réussir sa prise de fonction managériale – Excellens formation
- Dynamiser vos cours grâce aux pédagogies actives
- Statistiques, Analyse de données
- Ethique de la recherche et déontologie
- Stage du DIU ARD, service du Pr Gonzalez

LISTE DES ABBREVIATIONS

AI, Aide Inspiratoire

BPCO, Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CO₂, Dioxyde de carbone

CV, Capacité vitale

GAVO₂, Groupe assistance ventilatoire et oxygène

GDS, Gazs du sang

HVA, Hypoventilation alvéolaire

IAH, Index d'Apnées Hypopnées

IMC, Indice de masse corporelle

PCO₂, pression partielle artérielle en dioxyde de carbone (Gazs du sang).

Pemax, Presssions expiratoires maximales

PEP, Pression expiratoire positive

Pimax, Pressions inspiratoires maximales

PPC, Pression positive continue

PSQI, Pittsburgh sleep quality index

PtcCO₂, Pression transcutanée en dioxyde de carbone (capnographie)

QDV, Qualité de vie

SACS, Syndrome d'apnées centrales au cours du sommeil

SAOS, Syndrome d'apnées obstructives au cours du sommeil

SAS, Syndrome d'apnées du sommeil

SLA, Sclérose Latérale Amyotrophique

SOH, Syndrome Obésité Hypoventilation

SpO₂, saturation pulsée en oxygène

VAS, Voies aériennes supérieures

VNI, Ventilation non invasive

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figures

Figure 1 : Evolution des modalités de ventilation, des critères de jugement et des questionnements autour de l'efficacité de la ventilation du début du XXe siècle à nos jours

Figure 2 : Représentation schématique de la physiopathologie de l'atteinte respiratoire chez les patients atteints de pathologies neuromusculaires

Figure 3 : Représentation schématique des interactions multifactorielles complexes entre la pathologie neuromusculaire et l'influence du sommeil physiologique sur le développement des troubles respiratoires nocturnes

Figure 4 : Physiopathologie de l'hypoventilation alvéolaire nocturne et rationnel physiologique de la ventilation

Figure 5 : Répartition des différentes pathologies neuromusculaires dans l'échantillon APNEA-NMD

Figure 6 : répartition de la sévérité du syndrome d'apnées du sommeil dans l'échantillon APNEA-NMD

Figure 7 : Les trois principaux types de masques

Figure 8 : conséquences anatomiques de l'application d'un masque oronasal. Vue sagittale.

Figure 9 : Observance à la VNI chez les patients neuromusculaire : une notion multifactorielle résultant d'interactions complexes ?

Figure 10 : Intérêt de l'utilisation de plusieurs programmes pour l'adaptation à différentes conditions de ventilation

Figure 11 : concept de processus de désencombrement et ses différentes composantes

Figure 12 : Abstract graphique de la publication n°2 – Messages clés

Figure 13 : Evolution des niveaux de pressions utilisés dans la BPCO et chez les patients restrictifs et évolution des deltas de PCO_2 dans ces indications : une analyse non systématique de la littérature

Figure 14 : Interface de ventilation non invasive dans les pathologies neuromusculaires

Figure 15 : Résultats de capnographie transcutanée nocturne avant et après introduction de la PPC chez deux patients neuromusculaires présentant un SAS sévère avec hypercapnie nocturne et sans hypercapnie diurne.

Figure 16 : Projet NIVad-NMD : Identification des déterminants de l'adhérence à la VNI chez les patients neuromusculaires, développement d'une plateforme d'optimisation de l'adhérence et évaluation de son efficacité.

Figure 17 : Concept de l'hôpital virtuel de ventilation

Tableau

Table 1. Résumé des principales indications pour l'initiation de la ventilation non invasive dans les pathologies neuromusculaires

Table 2. Données démographiques et respiratoires des patients neuromusculaires étudiés (n=117)

Table 3. Cibles d'optimisation et freins au développement de la VNI nocturne des patients atteints de pathologies neuromusculaires lentement progressives.

Table 4. : Hypercapnie résiduelle selon différentes définitions issues de la littérature chez les patients neuromusculaires ventilés en fonction du niveau de volume courant monitoré.

Table 5. Avantages et inconvénients classiquement associés aux différents types d'interfaces.

I- INTRODUCTION

La ventilation non invasive (VNI) nocturne représente le traitement de référence de l'hypoventilation alvéolaire chronique des patients neuromusculaires (1,2). Son bénéfice sur l'amélioration du pronostic vital est fortement suggéré par de nombreuses études observationnelles rendant difficile d'un point de vue éthique la réalisation d'études randomisées avec groupe contrôle sans ventilation. Au-delà de la survie, de nombreux auteurs ont mis en avant les bénéfices de la prise en charge ventilatoire sur l'amélioration des symptômes, de la qualité de vie et du sommeil chez ces patients. Cependant, cette prise en charge respiratoire chronique et contraignante est souvent perturbée par des problématiques générales de tolérance et d'observance et spécifiques liées au handicap moteur entraînant de nouveaux défis pour ces populations de patients (limitation de la force et des capacités de préhension des membres supérieurs, intervention de tiers pour la conduite du traitement, dépendance vitale au dispositif, profil maxillo-facial spécifique, atteinte des capacités de toux...).

Les dernières décennies ont permis des progrès majeurs dans le champ de la VNI du patient avec insuffisance respiratoire chronique. La ventilation peut être administrée au moyen de différentes interfaces (nasale, oronasale, narinaire, orale), via différents types de ventilateurs avec toute une gamme de modes ventilatoires et de réglages en évolution constante (émergence de modes hybrides permettant l'ajustement automatique de l'aide inspiratoire (AI) sur une consigne de volume courant minimum, du niveau de pression expiratoire positive (PEP), ou avec une ventilation/minute cible). De plus, avec le développement de la télémédecine et du

télesuivi, les compétences hospitalières s'exportent progressivement vers le domicile afin d'améliorer l'accessibilité aux soins et le suivi du traitement tout en réduisant les coûts de santé. Néanmoins toutes ces évolutions s'accompagnent d'autant d'interrogations nouvelles avec une évolution de paradigme de « l'efficacité de la VNI en tant que technique » vers « l'évaluation des techniques de VNI ». Les progrès technologiques et numériques sont intéressants mais les preuves de l'utilité de ses nouvelles techniques méritent d'être clarifiées afin de faire évoluer les recommandations officielles.

Le choix de l'interface et des réglages de la ventilation représente par exemple un enjeu majeur puisqu'il doit non seulement permettre d'assurer une ventilation optimale mais aussi être suffisamment confortable et bien toléré pour favoriser l'observance. La littérature disponible souffre d'un manque d'évaluations prospectives randomisées du choix de l'interface et des paramètres de ventilation à l'initiation de la VNI dans cette population. De plus, le profil hautement spécifique de ces patients limite la mise en place et l'évaluation à quelques équipes hautement spécialisées avec la subtilité que les besoins en pressions sont susceptibles de varier au cours du temps (AI mais aussi PEP pour assurer une perméabilité et une stabilité suffisante des voies aériennes supérieures (VAS)) et que l'accès à ces services surspécialisés pour le suivi reste malheureusement limité.

Le masque oronasal, couvrant le nez et la bouche, est souvent proposé aux patients rapportant des fuites buccales au cours du sommeil, que ce soit à l'initiation du traitement ou après quelques jours d'essai d'une ventilation par voie nasale (3). De plus, une proportion non négligeable des patients pour lesquels un masque

oronasal a été instauré au cours d'un épisode de décompensation respiratoire aiguë continue d'utiliser cette interface au long cours à domicile (4). Il en résulte une surreprésentation de ce type d'interface dans le champ de la VNI à contre-courant des données disponible dans le champ de la Pression Positive Continue (PPC) (qui préconisent l'utilisation d'une interface nasale en première intention) et sans données robustes disponibles dans la littérature pour cette indication. En pratique la décision de mettre en place une interface oronasale repose le plus souvent sur la symptomatologie subjective rapportée par les patients (fuites buccales, sècheresse buccale...), le niveau de fuites non intentionnelles rapporté par les logiciels intégrés aux ventilateurs et recueilli par les prestataires de ventilation à domicile (parfois même sans avis médical en l'absence de recommandations clairement établies) ou le clinicien au cours du suivi. Cependant, la proportion du temps de sommeil avec ouverture buccale objectivement mesurée est rarement documentée (5) et le retour à une interface nasale au cours du suivi jamais envisagée, l'ouverture et les fuites buccales étant souvent considérées à tort comme des conditions fixées.

Le choix des paramètres initiaux de ventilation chez les patients neuromusculaires manque là aussi d'évaluation standardisée et repose souvent sur des recommandations d'experts ou des habitudes de centres. Au cours des dernières décennies, chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO, autre indication de VNI au long cours), un changement de paradigme s'est opéré pour le choix et l'ajustement des paramètres de VNI en faveur de l'utilisation de la « haute intensité » (pression et fréquence de sécurité élevées). Cette approche

n'a jamais été évaluée dans les populations de patients neuromusculaires à notre connaissance.

Enfin, dans le champ de la VNI, le développement récent d'algorithmes d'auto-ajustement de la PEP a permis d'améliorer l'accès à la titration initiale (Niveaux de PEP requis afin d'assurer la perméabilité des VAS) (6,7). Cependant, la perméabilité des VAS est susceptible de varier au cours du temps (l'activité des muscles dilatateurs du pharynx varie en fonction des stades de sommeil, de la consommation de toxiques ou de médicaments, du statut inflammatoire, des variations de poids et de position...) et les bénéfices à long terme de ces modes hybrides d'ajustement de la PEP n'ont jamais été évalués dans la population neuromusculaire à notre connaissance.

Cette thèse a donc pour objectif d'identifier des cibles d'optimisation de la VNI nocturne des patients adultes atteints de pathologies neuromusculaires lentement évolutives. Pour ce faire, nous proposons une stratégie en trois temps :

- Etat des lieux des pratiques et recommandations issu d'une analyse méticuleuse de la littérature disponible. A la lumière de cet état des lieux nous proposerons des cibles d'amélioration de la VNI nocturne du patient neuromusculaire.
- Proposition d'études originales permettant d'aborder certaines de ces cibles d'amélioration notamment via le prisme de l'interface et des paramètres de ventilation.
- Proposition d'un « calendrier de recherche et futures perspectives » à partir des cibles précédemment identifiées.

II- RATIONNEL

L'évolution récente et continue des techniques de VNI à domicile contribue grandement à l'amélioration de la prise en charge de l'insuffisance respiratoire d'origine neuromusculaire. Néanmoins, l'intégration rapide des progrès techniques se fait parfois aux dépens d'une démarche scientifique rigoureuse, de sorte que la place et l'efficacité des nouveaux outils et techniques mériteraient d'être précisées. Cette évaluation rigoureuse se heurte malheureusement à la complexité de réaliser des études de grande ampleur dans ces pathologies relativement rares et surtout très hétérogènes rendant difficile la généralisation des résultats obtenus.

Afin de proposer des cibles d'optimisation adaptées il est primordial de s'intéresser à l'histoire de la VNI dans les pathologies neuromusculaires et de comprendre le cheminement des expériences successives et des progrès industriels qui ont conduit à l'évolution des techniques de ventilation.

L'identification de cibles d'optimisation de la VNI nocturne des patients neuromusculaires nécessite par ailleurs un état des lieux exhaustif des recommandations et pratiques que nous proposons d'aborder par le spectre de 8 grandes questions :

- ***Pourquoi ?*** Introduction à la physiopathologie multifactorielle des atteintes respiratoires et au rationnel physiologique et clinique de la VNI dans cette population.
- ***Pour qui ?*** Balayage des grandes indications de la VNI et introduction de la nécessité de prendre en compte l'hétérogénéité de mécanique ventilatoire et d'évolution de la fonction respiratoire.

- **Quand ?** Discussion du « timing » d'introduction de la VNI dans les pathologies neuromusculaires : préventif vs. précoce vs. critères stricts gazométriques ?
- **Par qui ?** Introduction de la notion d'équipes spécialisées et multidisciplinaires.
- **Où ?** Transfert progressif des compétences vers l'ambulatoire et le domicile : faisabilité ? Efficacité ?
- **Comment ?** Etat des lieux des outils et recommandations concernant les dispositifs, les interfaces, les paramètres et modalités de titration de la VNI.
- **Avec quel suivi ?** Importance du « monitoring » et de l'adaptation continue et lentement progressive de la VNI (Observance, fuites, hypoventilation alvéolaire résiduelle, obstructions résiduelles, asynchronies).
- **Avec quelles spécificités ?** Prise en compte des spécificités propres à la pathologie neuromusculaire en termes d'autonomie, d'accompagnement, de sécurité et de comorbidités.

Cette approche nous permettra d'aborder les grands axes de la prise en charge ventilatoire nocturne des patients neuromusculaires et d'identifier les perspectives de recherche dont certaines seront explorées plus spécifiquement dans la suite de cette thèse.

II.A - Histoire de la VNI dans les pathologies neuromusculaires

II.A.1. Naissance de la ventilation en pression positive (1952-1985)

Le développement des techniques de ventilation et des unités de réanimation est intimement lié à l'histoire des grandes épidémies de poliomyélite. Dans les années 30 se développe la pratique de la ventilation en pression négative extra thoracique (poumon d'acier, cuirasse) avec un impact pronostic majeur sur la survie des patients avec atteinte ventilatoire.

A Copenhague, durant l'année 1952, plus de 300 patients développent dans les suites de l'atteinte initiale une défaillance respiratoire ou bulbaire, conduisant jusqu'alors dans la grande majorité des cas au décès (85-90% des cas). La ventilation artificielle était jusqu'alors assurée par pression négative extra thoracique. Le manque de matériel (6 cuirasses et 1 poumon d'acier), et le nombre croissant de patients nécessitant un support ventilatoire simultanément (jusqu'à 70 patients) au cours de cette épidémie, conduit les Pr Lassen et Dr Ibsen à envisager un autre mode de ventilation (8).

Ainsi c'est plus de 250 étudiants en médecine par jour qui ont assuré, manuellement, 24h/24, la ventilation au ballon sur orifice de trachéotomie chez ces patients. Cette prise en charge par pression positive a permis de réduire la mortalité chez ces patients de 85% à 40%. Sur ce constat est née la première unité de soins intensifs en décembre 1953, à l'hôpital Belgham de Copenhague (9).

Après quelques mois l'assistance manuelle a été remplacée par la création de respirateurs « automatiques » (Engström, Radcliff, Vincent-Jandot). Entre 1952 et 1985 la ventilation est donc principalement invasive et ses indications s'étendent aux

insuffisances respiratoires d'autres origines (auparavant considérée comme « terminales ») en parallèle de l'éradication progressive de la poliomyélite par la vaccination. La technique s'exporte progressivement au domicile des patients.

II.A.2. Ventilation au masque : premières expériences (1986-1995)

En 1981 Collin Sullivan démontre pour la première fois l'efficacité de la pression positive continue au masque nasal sur le contrôle des apnées obstructives permettant ainsi d'éviter le recours à la trachéotomie dans cette indication (10). En 1987, la même équipe s'intéresse au contrôle de l'hypoventilation alvéolaire nocturne chez 5 patients neuromusculaires (avec atteinte des muscles respiratoires) en comparant l'efficacité de la ventilation en pression positive au masque par rapport à la ventilation en pression négative (11). Les auteurs concluent à un bénéfice supérieur de la ventilation en pression positive notamment par son action stabilisatrice au niveau des voies aériennes supérieures au contraire de la ventilation en pression négative.

Très rapidement, plusieurs équipes vont étudier l'intérêt de ces techniques dans le champ de l'insuffisance respiratoire. Les premières expériences s'intéressent alors à l'efficacité de la technique sur un certain nombre de critères de jugement (Echanges gazeux ? Fonction respiratoire ? Survie ? Amélioration de la symptomatologie ? Qualité de sommeil ? Qualité de vie ?).

Après l'étude de cas de l'équipe de Sullivan en 1987 (11), l'une des premières équipes à évaluer l'efficacité de ces techniques non invasives (bien avant 1990 d'ailleurs mais de manière plus confidentielle) publie les résultats (observationnels)

d'une cohorte de 45 patients, suggérant une amélioration voire normalisation des paramètres gazométriques ainsi qu'une amélioration de la symptomatologie des patients traités (chez 100% des patients concernant : la fatigue, la dyspnée, les céphalées matinales, la somnolence diurne, les troubles de la concentration et les cauchemars...) (12).

De nombreuses études ont ensuite suggéré des résultats similaires (et positifs) sur les paramètres gazométriques mais toujours sur de faibles effectifs et sans randomisation (13–16). Par ailleurs si les bénéfices sur l'hypoventilation alvéolaire nocturne semblent déjà consensuels, l'amélioration de l'hypercapnie diurne et sa persistance après sevrage de la ventilation restent à l'époque controversée (16) mais seront confirmées dans de nombreuses études par la suite (17,18).

Les bénéfices directs sur la fonction respiratoire (notamment la force des muscles respiratoires) sont plus discutés. De nombreuses équipes ont échoué à démontrer une amélioration de la fonction des muscles respiratoires chez les patients ventilés (15,16,19,20), suggérant que l'amélioration de l'hypercapnie diurne pourrait reposer sur d'autres paramètres comme par exemple l'amélioration de la réponse ventilatoire. Malgré tout, les résultats de Vianello et al en 1994, sans démontrer d'améliorations évidentes, suggéraient un ralentissement de la dégradation respiratoire (déclin de la capacité vitale) dans un groupe de patients atteints de myopathie de Duchenne ventilés par rapport aux contrôles (21) (résultats qui seront confirmés plus tard en 2016 par l'équipe de Garches (22)). Piper et al, en 1996, objectivaient une amélioration significative des pressions inspiratoires maximales

(Pimax) après un minimum de 6 mois de prise en charge par ventilation non invasive (18).

L'année 1994 marque un tournant avec la publication consécutive de deux articles contradictoires sur l'amélioration de la survie des patients atteints de myopathie de Duchenne sous ventilation en pression positive nasale. D'un côté, Vianello et al en comparant 5 patients ventilés à 5 patients ayant refusé la ventilation non invasive (non randomisé) objectivent au cours d'un suivi de 24 mois un déclin de la capacité vitale plus rapide dans le groupe sans traitement et surtout 100% de survie à 24 mois dans le groupe traité contre 80% de décès dans le groupe contrôle (21). D'autre part Raphael et al, dans la première étude contrôlée randomisée multicentrique avec suivi à long terme (52 mois), ont choisi d'évaluer la ventilation en pression positive par voie nasale préventive chez des patients Duchenne sans insuffisance respiratoire diurne (n=70, 35 dans le groupe VNI, 35 dans le groupe contrôle). Les résultats sont à contre-pied de toutes les études observationnelles préalables avec une mortalité significativement plus importante dans le groupe de patients avec ventilation préventive (19).

Ces résultats ont depuis été longuement débattus (chronologie de l'initiation de la ventilation, pas de mesure de l'adhérence au traitement, hyperventilation...) et soulignent la nécessité d'évaluer non pas l'effet isolé de la technique « ventilation non invasive au masque » mais d'en préciser les contours (23) afin de proposer une prise en charge personnalisée avec la bonne interface, les bons réglages, au bon moment et avec le suivi et les ajustements et compléments adaptés.

II.A.3. Diffusion de la ventilation à domicile (à partir de 1996)

Le développement de la ventilation à domicile précède en réalité l'avènement de la ventilation au masque. En effet très tôt se pose la question du domicile déjà en ventilation en pression négative et en ventilation invasive (24,25).

A partir de 1996 les publications se multiplient, les indications s'élargissent (notamment à la Sclérose latérale amyotrophique (SLA), au syndrome obésité hypoventilation (SOH) et à la BPCO), et les premières « guidelines » émergent en parallèle des progrès industriels sur les ventilateurs (transportabilité, batterie, mémoire, télétransmission) et les interfaces (élargissement de la gamme disponible). Il en résulte une augmentation considérable de la prise en charge par ventilation non invasive au domicile (26,27).

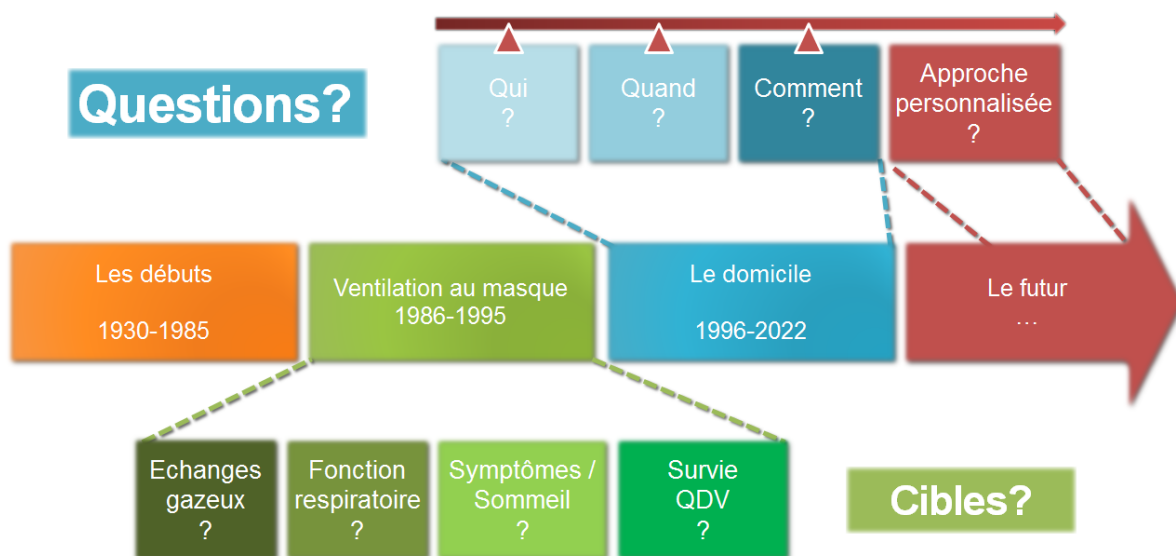


Figure 1 : Evolution des modalités de ventilation, des critères de jugement et des questionnements autour de l'efficacité de la ventilation du début du XXe siècle à nos jours

À la suite des premières expériences sur la VNI et le questionnement de son efficacité sur un certain nombre de paramètres le paradigme et le questionnement évoluent vers le développement et la mise en place de la technique elle-même (Quand débiter ? Chez quels patients ? Avec quels paramètres ? Avec quelles mesures complémentaires ?) (**cf. Figure 1**).

II.B - Etat des lieux : VNI nocturne des patients neuromusculaires

II.B.1. Pourquoi ?

II.B.1.a. Physiopathologie de l'atteinte respiratoire

Bien qu'il existe une immense hétérogénéité dans la physiopathologie des troubles respiratoires dans le spectre très large des différentes pathologies neuromusculaires, 3 grands cadres nosologiques doivent être identifiés et explorés chez ces patients : l'hypoventilation alvéolaire, l'altération de la dynamique des VAS, et l'atteinte des capacités de toux (**cf. Figure 2**). La présence et la sévérité de ces différentes atteintes dépend de nombreux paramètres au premier rang desquels la localisation de l'atteinte neurologique et/ou musculaire, l'âge et l'évolutivité de la maladie (28).

L'atteinte de la fonction des muscles inspiratoires, la réduction des volumes pulmonaires et dans certains cas de la compliance (scoliose, atélectasies...) augmentent le travail respiratoire et conduisent à des anomalies des échanges gazeux (Hypoventilation alvéolaire) (29) notamment lorsque la charge appliquée au système respiratoire surpasse les capacités d'adaptation des muscles respiratoires et de la commande centrale (30) (**cf. Figure 4.A**). Cette augmentation du travail

respiratoire peut être progressive (aggravation de la maladie, d'un trouble de la statique rachidienne, prise de poids...), brutale (Anesthésie/chirurgie, infections...) ou encore situationnelle (décubitus dorsal, sommeil, effort...).

En fonction de ces différentes situations, la fatigabilité des muscles respiratoires contre l'application d'une charge constante ou ponctuelle va participer à l'aggravation du phénomène (La fatigue « centrale » correspondant à un défaut de la capacité de recrutement de l'ensemble des unités motrices quand la fatigue « périphérique » intéresse l'incapacité des muscles à développer une réponse maximale malgré une activation préservée (31)).

En parallèle, l'atteinte des VAS se manifeste principalement au cours du sommeil et sera abordée ultérieurement. Néanmoins certaines atteintes bulbaires, ou neuropathiques, peuvent se manifester à l'éveil et influencer les capacités de toux et de déglutition avec un retentissement indirect sur la fonction respiratoire et la survenue d'épisodes infectieux. Les patients atteints de pathologies neuromusculaires peuvent aussi expérimenter des difficultés à assurer le désencombrement des voies aériennes (32). Ce point en marge du sujet de cette thèse sur la ventilation nocturne sera abordé ultérieurement (cf. section II.B.8.).

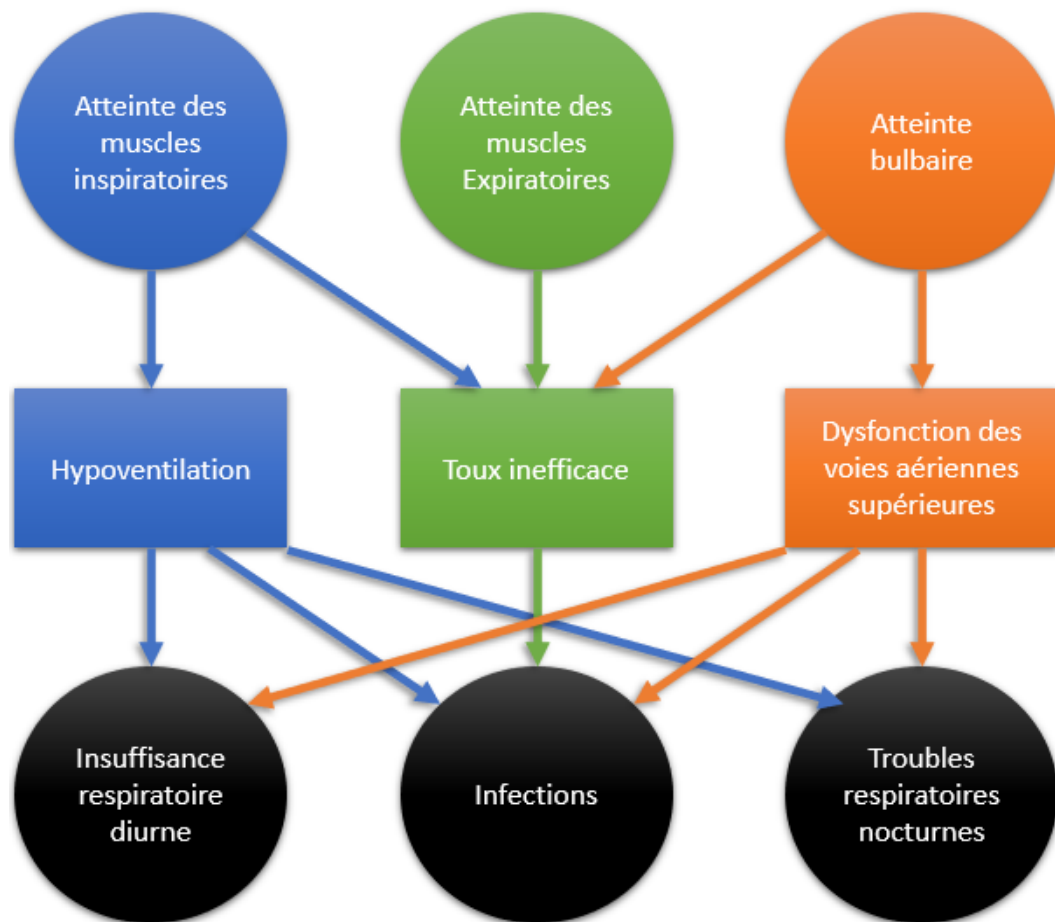


Figure 2 : Représentation schématique de la physiopathologie de l’atteinte respiratoire chez les patients atteints de pathologies neuromusculaires

II.B.1.b. Le rôle du sommeil : « ennemi de la fonction respiratoire, allié du diagnostic précoce »

Le sommeil physiologique est le siège de modifications importantes de la ventilation et de la dynamique des VAS. La perte de l’influence corticale, la diminution de la chémosensibilité, la diminution du volume courant, et l’augmentation de la collapsibilité des VAS sont autant d’éléments qui augmentent la vulnérabilité respiratoire, notamment au cours du sommeil paradoxal, siège d’une

atonie musculaire physiologique laissant la ventilation quasi exclusivement dépendante de l'action du diaphragme (33–35).

Les troubles respiratoires au cours du sommeil sont très fréquents chez les patients neuromusculaires mais dépendent grandement de la pathologie sous-jacente et de la sévérité de l'atteinte respiratoire (36,37). Tout le spectre des troubles respiratoires nocturnes peut être observé chez les patients neuromusculaires en fonction du substrat pathophysiologique sous-jacent (35) **(cf. Figure 3)**:

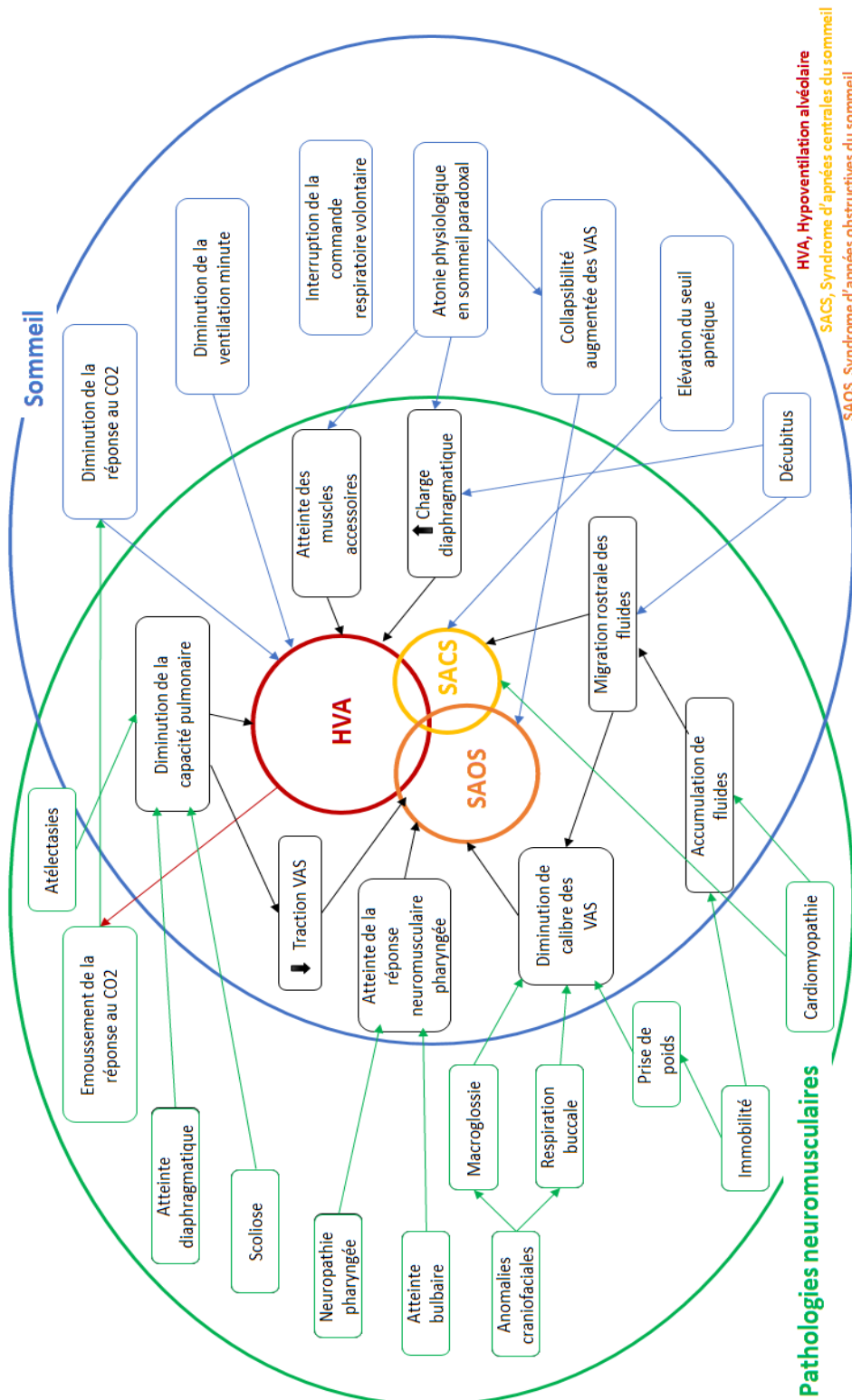
- Hypoventilation alvéolaire :
 - secondaire à l'atteinte des muscles inspiratoires démasquée en sommeil paradoxal.
- Évènements obstructifs
 - en relation avec une atteinte bulbaire, une neuropathie pharyngée, des anomalies craniofaciales ou une macroglossie,
 - secondaire à la diminution des volumes pulmonaires.
- Évènements centraux
 - en relation avec une cardiomyopathie sous-jacente.
 - secondaire à la pathologie neurologique sous-jacente

En parallèle des modifications physiologiques observées au cours du sommeil, la position de décubitus dorsal entraîne des modifications de l'action de la gravité sur le contenu abdominal responsables d'une contrainte supplémentaire à l'excursion de la course diaphragmatique se traduisant par une augmentation de la charge respiratoire. Cette augmentation de la charge peut se traduire par une diminution du

volume courant plus importante qu'en station assise notamment en cas d'atteinte diaphragmatique (38,39).

La complexité de ces interactions multifactorielles entre l'action physiologique du sommeil et la physiopathologie associée à la pathologie neuromusculaires sont illustrées dans la **Figure 3**.

Le sommeil est donc à la fois un moment de grande vulnérabilité respiratoire mais aussi une porte d'entrée pour le dépistage précoce de l'atteinte respiratoire chez les patients neuromusculaires. En effet l'hypoventilation alvéolaire nocturne précède souvent l'apparition de l'hypercapnie diurne (40,41). Bauman et al en 2013 ont évalué les propriétés diagnostiques de l'oxy-capnographie à domicile pour le dépistage de l'hypoventilation alvéolaire nocturne. Une hypoventilation alvéolaire nocturne ($P_{tc}CO_2 > 50\text{mmHg}$ pendant $> 5\%$ du temps d'enregistrement) a pu être mise en évidence chez 75% des patients avec hypercapnie diurne mais également chez 44% des patients sans hypercapnie diurne soulignant l'importance de la réalisation de mesures de nuit chez ces patients (42). Trucco et al, en 2018 rapportaient des résultats similaires avec la mise en évidence d'une hypoventilation alvéolaire nocturne chez 29 patients neuromusculaires (sur 46 explorés). Treize de ces 29 patients avaient de plus une hypercapnie nocturne isolée sans hypercapnie diurne mais également sans symptômes cliniques ni hypoxémie nocturne (43). Ces résultats renforcent là encore la nécessité d'une stratégie de dépistage systématique dans cette population.



HVA, Hypoventilation alvéolaire
 SACS, Syndrome d'apnées centrales du sommeil
 SAOS, Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Figure 3 : Représentation schématique des interactions multifactorielles complexes entre la pathologie neuromusculaire et l'influence du sommeil physiologique sur le développement des troubles respiratoires nocturnes

L'un des enjeux majeurs de cette dernière décennie et encore actuellement est donc l'amélioration de l'accessibilité au diagnostic précoce d'hypoventilation alvéolaire nocturne chez les patients neuromusculaires.

II.B.1.c. Rationnel physiologique de la ventilation nocturne

Si à ce stade l'intérêt de la VNI nocturne n'est plus débattu, les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'amélioration de l'hypercapnie diurne continuent d'être étudiés dans les années 90, notamment en raison des résultats contradictoires sur l'amélioration de la force des muscles respiratoires. Il est alors suggéré que les mécanismes qui sous-tendent l'amélioration des échanges gazeux sont probablement multifactoriels mais principalement dus au « reset » des centres respiratoires avec amélioration de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie plus qu'à un bénéfice direct sur les muscles respiratoires (18,20). Annane et al en 1999 testent de nouveau cette hypothèse chez 16 patients suivis au long cours (3 ans) et n'objectent encore une fois aucune amélioration sur la fonction respiratoire (capacité vitale, capacité pulmonaire totale, pressions inspiratoires et expiratoires maximales). En revanche ils mettent en évidence une amélioration significative de la réponse ventilatoire au CO₂. La réduction de l'hypercapnie diurne étant étroitement corrélée ($r=-0.68$, $p=0.008$) avec ce dernier paramètre (44).

En 2014, dans une revue Cochrane, Annane et al réalisent une méta-analyse des résultats des rares études randomisées de VNI chez les patients neuromusculaires avec hypoventilation alvéolaire chronique. Les résultats sur la mortalité à 1 an (RR 0.62 [0.42 ; 0.91], $p=0.01$), les hospitalisations non

programmées (RR 0.25 [0.08 ; 0.82], $p=0.02$), l'amélioration de la capnie diurne à long terme (RR 0.59 [0.41 ; 0.86], $p=0.01$) sont tous en faveur du groupe traité. En revanche les résultats sur la fonction respiratoire ne sont pas significatifs. A noter que les effectifs totaux inclus dans cette analyse demeurent très faibles et issus de populations hétérogènes (SLA, maladie neuromusculaire lentement progressive et atteinte restrictive thoracique) invitant à interpréter les résultats avec précaution (1).

Au-delà des bénéfices sur la fonction respiratoire et la morbi-mortalité, l'intérêt du traitement sur l'amélioration de la qualité de vie (QDV) et de la qualité de sommeil se développe notamment à partir des années 2000. Dans la plupart des études, la QDV est améliorée sous traitement bien que Les bénéfices concernent différentes composantes en fonction des pathologies et de la durée de suivi (45,46). Les résultats sur la qualité de sommeil varient selon les études et selon les outils d'évaluation (subjectifs vs. objectifs). Ainsi, si Crescimanno et al rapportaient une qualité de sommeil altérée (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) chez les patients neuromusculaires sous VNI (47), d'autres auteurs ont démontré un bénéfice objectif (polysomnographie) de la ventilation sur l'architecture du sommeil (augmentation du temps de sommeil lent profond et du sommeil paradoxal) (48–50).

Cet intérêt est toujours aujourd'hui au cœur des préoccupations des cliniciens, comme en témoignent les résultats d'une enquête internationale récente auprès des prescripteurs, qui placent en première position des cibles thérapeutiques de la prescription de ventilation : l'amélioration de la qualité de vie et de la qualité de sommeil juste devant l'amélioration des échanges gazeux suivie par l'amélioration de la dyspnée et seulement après de la survie (51).

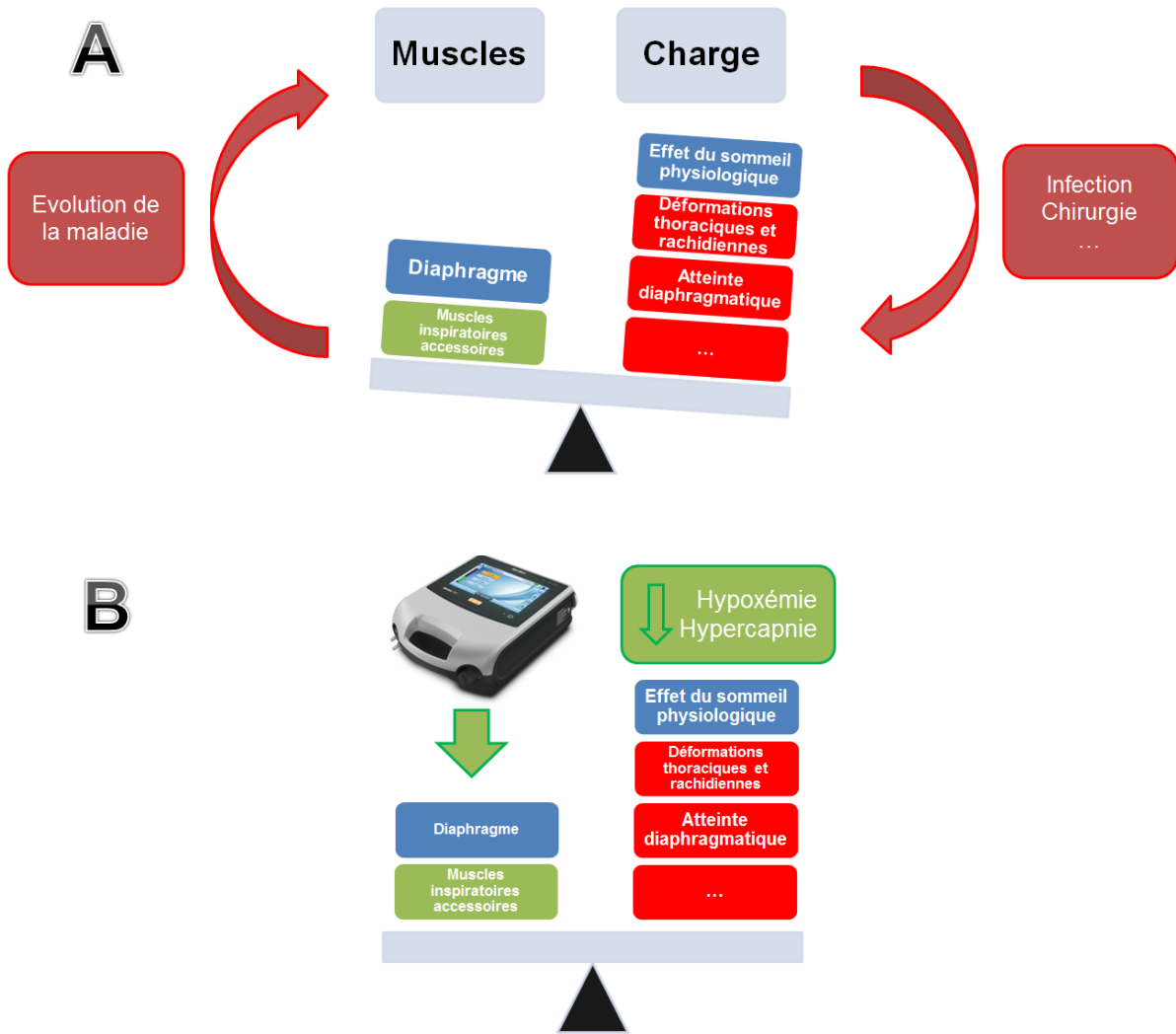


Figure 4 : Physiopathologie de l'hypoventilation alvéolaire nocturne (A) et rationnel physiologique de la ventilation (B)

II.B.2. Pour Qui ?

II.B.2.a. Indications de la VNI

La décision d'introduire une ventilation nocturne chez les patients neuromusculaires marque souvent un tournant dans le vécu de la maladie. Cette étape peut être à la fois très positive en permettant la résolution de symptômes

respiratoires, l'amélioration de la qualité du sommeil et la qualité de vie mais s'accompagne d'une augmentation inévitable des contraintes médicotecniques imposées au patient et à son entourage. Dans ce contexte il est important de prendre la bonne décision, au bon moment pour le bon patient. En ce sens la littérature souffre cruellement de l'absence de recommandations précises et uniformes sur les indications à débiter une prise en charge ventilatoire chez les patients atteints de pathologie neuromusculaires. Cette absence d'uniformité s'explique par : (1) la très grande hétérogénéité des patients regroupés sous le terme de « maladies neuromusculaires » (atteinte du muscle, de la jonction neuromusculaire, du nerf phrénique, du motoneurone...) ; (2) la relative rareté des pathologies neuromusculaires abordées individuellement limitant la puissance des études ; (3) l'hétérogénéité dans la mécanique respiratoire, son évolution et sa sévérité chez les patients neuromusculaires (52).

Il en résulte une très grande hétérogénéité dans les indications entre les pays et les sociétés savantes (53). Cette hétérogénéité se retrouve dans l'enquête internationale REINVENT qui a le mérite de regrouper des experts de différents pays et donc de lisser les différences d'indications liées aux recommandations locales. Quatre grandes indications pour débiter une ventilation au long cours dans les pathologies neuromusculaires se dégagent de cette enquête : (1) l'hypercapnie diurne ; (2) la survenue de > 3 hospitalisations non programmées par an ; (3) les symptômes ; (4) l'hypercapnie nocturne (51). Les critères comme la capacité vitale, les mesures des pressions maximales et des bicarbonates étant jugés comme extrêmement ou très important par moins de 50% des répondants.

Longtemps les recommandations de la « National Association for Medical Direction of Respiratory Care » (NAMDRC) publiées dans Chest en 1999 (54) ont été reconnues comme les plus pertinentes par l'ensemble de la communauté internationale. Elles utilisaient l'hypercapnie diurne modérée ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) comme critère majeur d'initiation d'une VNI chez les patients neuromusculaires. Cependant ce critère survient tardivement dans l'évolution de l'insuffisance respiratoire et de nombreuses équipes se sont intéressées depuis à l'intérêt d'une mise en place plus précoce.

En 2016 Georges et al, se sont intéressés aux outils de dépistage démontrant qu'une proportion non négligeable d'hypoventilation alvéolaire nocturne était sous-estimée en l'absence de capnographie diagnostique (GDS + Oxymétrie) (55). En 2018, une autre étude montrait des données similaires chez les enfants et adolescents avec pathologies neuromusculaires. Dans cette étude, 29/46 patients consécutifs présentaient une hypoventilation alvéolaire nocturne, parmi lesquels 13/29 ne présentaient ni hypercapnie diurne, ni hypoxie nocturne, ni aucun symptôme clinique d'hypoventilation alvéolaire (43). Au vu des données présentées précédemment et de l'impact du sommeil sur la fonction respiratoire, il est évident que l'absence d'hypercapnie diurne ne doit pas suffire à remettre en cause la prise en charge au risque de négliger une hypoventilation alvéolaire nocturne souvent déjà symptomatique.

En 2021, un panel d'expert américains propose d'élargir les indications de la ventilation à deux niveaux de pression afin de couvrir un spectre plus large d'atteinte respiratoire en prenant en compte non seulement les niveaux de CO_2 diurnes et

nocturnes mais également un certain nombre de critères cliniques (orthopnée, dyspnée, céphalées matinales, somnolence diurne, sommeil non rafraichissant) et paracliniques issus des épreuves fonctionnelles respiratoires (Capacité vitale, pression inspiratoire maximale) et des examens du sommeil (saturation en oxygène nocturne) (53) (**cf. Table 1**). L'objectif était de pouvoir proposer une VNI plus précoce aux patients atteints de pathologies neuromusculaires lentement évolutives grâce à de nouveaux critères : les critères spirométriques et de pressions maximales sont maintenant moins sévères, donc plus précoces, notamment lorsqu'une symptomatologie en lien avec l'insuffisance respiratoire est présente. L'indication d'une VNI intègre également comme critère isolé l'existence d'une hypercapnie nocturne qui généralement apparait avant l'hypercapnie diurne (56) et est prédictive de l'apparition de celle-ci (41,57).

Table 1. Résumé des principales indications pour l'initiation de la ventilation non invasive dans les pathologies neuromusculaires

Un seul critère parmi les suivants	→ suffisant pour initier la ventilation
1. Symptômes et CV < 80%	Orthopnée, dyspnée, céphalées matinales, somnolence diurne excessive, sommeil non réparateur
2. Mesure du CO₂	a. PaCO ₂ diurne ≥ 45 mmHg (GDS) b. PtcCO ₂ ≥ 50mmHg
3. Saturation en Oxygène au cours du sommeil	a. ≤90% pendant ≥ 5% de la nuit b. ≤88% pendant ≥ 5 minutes
4. Capacité vitale	a. ≤ 50% de la théorique b. ≤ 80% de la théorique + Symptômes (cf. supra)
5. Fonction des muscles inspiratoire	a. Pimax ≤ - 60 cmH ₂ O b. SNIP ≤ - 40 cmH ₂ O

II.B.2.b. Une place pour la PPC ?

L'évaluation de la fonction respiratoire et la recherche de l'hypoventilation alvéolaire sont souvent au premier plan au dépend de l'évaluation de la perméabilité des VAS. Très tôt pourtant il est suggéré qu'en présence d'évènements obstructifs nombreux, un essai de traitement par pression positive continue peut-être proposé en première intention (34,58). Cela implique évidemment que l'étude de perméabilité des VAS soit considérée dans le bilan diagnostique et l'intérêt de cette prise en charge par PPC n'a pas bénéficié à notre connaissance d'évaluation robuste dans cette indication.

La prévalence du syndrome d'apnées hypopnées obstructives au cours du sommeil n'est pas clairement établie dans la population de patients atteints de pathologies neuromusculaire lentement évolutives. Une équipe australienne rapportait dans les données démographiques à l'inclusion d'une étude de 2018 un IAH médian de 29 (IQR 14-68) chez 51 patients neuromusculaires hors SLA (59). Schellhas et al, la même année, retrouvaient une élévation initiale de l'IAH dans 69% des cas avec un IAH moyen à 9.1/h (60). Dans la dystrophie myotonique de Steinert, West et al rapportaient 20% de syndrome d'apnées du sommeil isolés confirmant l'importance d'évaluer ce phénomène notamment dans un contexte de somnolence diurne excessive (61). Enfin de rares études de cas rapportent l'intérêt de la prise en charge des apnées dans des indications spécifiques : « faiblesse paradoxale » au réveil dans la myasthénie (62), amélioration des symptômes dans un cas de neuropathie de Charcot-Marie-Tooth (63) ou dans l'amyotrophie spinale (64,65).

En complément de ces éléments nous proposons ici une analyse rétrospective (étude APNEA-NMD, non publiée) de données issues de notre centre et qui suggèrent une prévalence élevée des obstructions des VAS dans certaines sous populations de patient avec pathologies neuromusculaires. Les données de 117 patients neuromusculaires (**détails cf. Figure 5**) ayant bénéficiés d'une polygraphie ventilatoire en air ambiant entre octobre 2018 et octobre 2021 ont été recueillies rétrospectivement. Les données démographiques et respiratoires de la population de l'étude sont résumées dans la **table 2**. Les objectifs étaient : 1) de préciser la prévalence des obstructions des VAS (SAS) dans un large échantillon de patients atteints de pathologies neuromusculaires lentement évolutives adressés en centre de référence ; 2) d'étudier le risque de conclure à tort à l'absence de troubles respiratoires nocturnes en fonction de différentes combinaisons d'examen et notamment en l'absence d'une analyse de signal de débit couplé à une mesure de l'effort respiratoire (polygraphie/polysomnographie).

Il s'agit là de résultats exploratoires mais qui mettaient en lumière une élévation modérée à sévère de l'IAH chez 46% des patients avec seulement 17% de patient présentant un IAH < 5/h (considéré comme normal). 15% des patients présentaient par ailleurs un syndrome d'apnées hypopnées obstructives au cours du sommeil sévère.

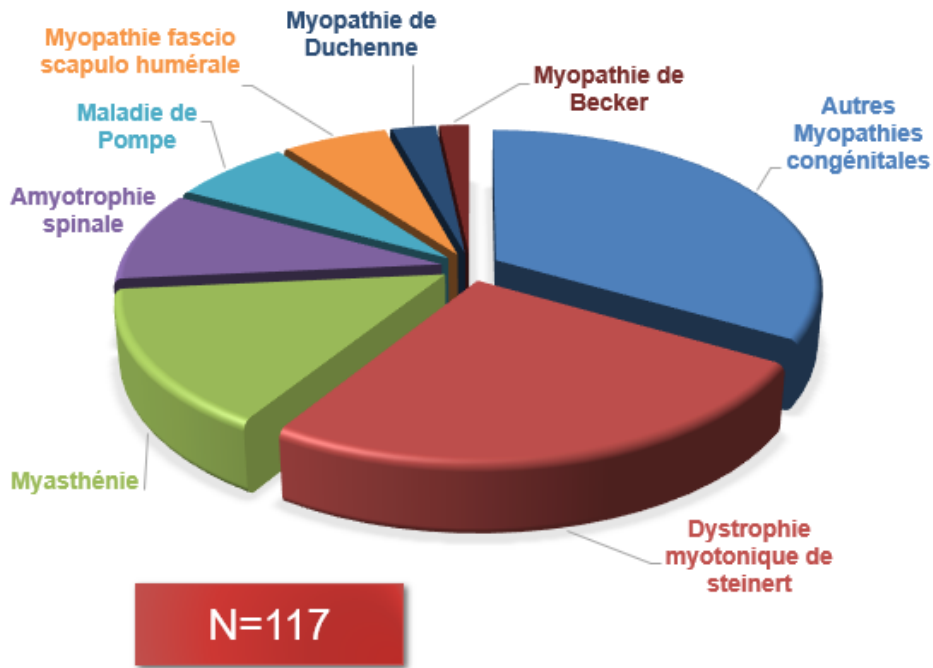


Figure 5 : Répartition des différentes pathologies neuromusculaires dans l'échantillon APNEA-NMD

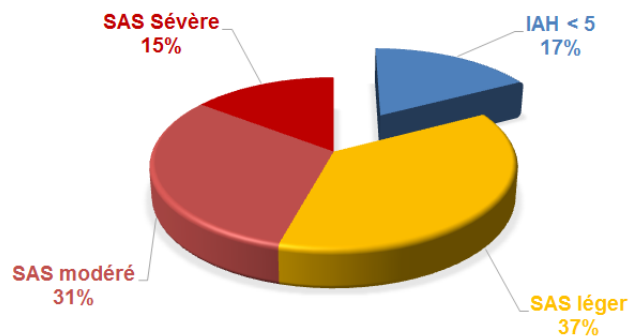


Figure 6 : répartition de la sévérité du syndrome d'apnées du sommeil dans l'échantillon APNEA-NMD

Parmi les patients présentant un IAH > 15/h et ayant bénéficié d'une polygraphie associée à une capnographie ET un GDS (n=38), 68.4% ne présentaient pas d'hypercapnie diurne ni nocturne associée. Plus spécifiquement :

- Dystrophie myotonique de Steinert : 21/29 patients ont un IAH > 15/h, dont 11/21 sans hypercapnie.
- Amyotrophie spinale : 6/11 patients ont un IAH > 15/h, dont 5/6 sans hypercapnie.
- Myasthénie : 7/17 patients ont un IAH > 15/h, 7/7 sans hypercapnie.

Table 2. Données démographiques et respiratoires des patients neuromusculaires étudiés (n=117)

	<i>N (DM)</i>	<i>Population totale</i>
Age (années)	117 (0)	46.6 ± 18.3
Sexe (masculin)	117 (0)	75 (64.1)
IMC (kg/m ²)	115 (2)	24.9 ± 6.5
CV (L)	112 (5)	65.7 ± 24.4
Pemax (cmH ₂ O)	110 (7)	57.7 ± 34.1
Pimax (cmH ₂ O)	111 (6)	45.5 ± 25.1
IAH (evenements /h)	116 (1)	19.1 ± 18.9
IAH > 15	116 (0)	53 (45.7)
SpO ₂ moyenne (%)	116 (1)	92.6 ± 9.3
PtcCO ₂ moyenne (mmHg)	96 (21)	45.6 ± 7.2
PCO ₂ (kPa)	95 (22)	5.7 ± 0.8

Les données sont présentées au format n (%) ou moyenne ± écart type

IMC, Indice de masse corporelle ; CV, capacité vitale ; Pemax, Pressions expiratoires maximales ; Pimax, Pressions inspiratoires maximales ; IAH, Index d'Apnées Hypopnées ; SpO₂, saturation pulsée en oxygène ; PtcCO₂, Pression partielle transcutanée en dioxyde de carbone nocturne (capnographie) ; PCO₂, pression partielle artérielle en dioxyde de carbone (Gaz du sang).

Ces résultats présentent un certains nombres de limites liées premièrement au design de l'étude (rétrospectif). Il y a malgré tout très peu de données manquantes

sur les données de polygraphie car issues de comptes rendus standardisés. Deuxièmement il existe un biais de sélection car les patients adressés pour un enregistrement du sommeil pourraient être les plus symptomatiques et donc avec une probabilité augmentée de troubles respiratoires. Cependant, dans notre centre, le bilan respiratoire global comprenant l'étude du sommeil est assez systématique ce qui limite en partie ce risque.

En conclusion ces résultats suggèrent que :

- La prévalence des évènements obstructifs pourrait être importante dans cette population et plus particulièrement dans certains sous-groupes de patients (Dystrophie myotonique de Steinert, Amyotrophie spinale...)
- L'évaluation gazométrique seule est insuffisante pour conclure à l'absence de troubles respiratoires nocturnes et la dynamique des VAS devrait être évaluée de manière systématique.
- Certains patients pourraient bénéficier d'une prise en charge d'un syndrome d'apnées du sommeil par PPC

A l'heure actuelle l'évaluation de la perméabilité des voies aériennes supérieures est loin d'être systématique en fonction des habitudes et possibilités de chaque centre. Elle ne figure d'ailleurs pas « en systématique » dans la plupart des « algorithmes » récents de dépistage proposés dans la littérature (66) bien que conseillée au même titre que l'essai de la PPC dans des publications de références plus anciennes (34,58). Il y a très peu de données robustes concernant l'intérêt de la PPC dans cette population mais elle semble malgré tout utilisée dans certaines circonstances si l'on en croit par exemple les résultats de l'enquête européenne

REINVENT (51) ou en analysant de manière attentive certaines publications récentes (Essai de CPAP préalable à la VNI chez 28.3% des patients de l'étude de Hannan en 2019 avec une majorité de patients SLA et neuromusculaires non-SLA) (67).

Tout cela implique un meilleur phénotypage des patients et la mise en place de stratégies diagnostiques complexes afin de ne pas négliger une hypoventilation alvéolaire nocturne en cas de GDS normaux ou encore de conclure à tort à l'absence de troubles respiratoires en présence d'un syndrome d'apnées du sommeil. Cependant l'accès aux examens du sommeil demeure souvent limité pour ces patients et les rôles et indications de la PPC mériteraient d'être précisées.

II.B.3. Quand ?

Faute à la grande hétérogénéité de pathologies incluses sous le terme de pathologies neuromusculaires, à leur disparité d'évolution et aux résultats contradictoires publiés notamment concernant la myopathie de Duchenne, la question du « timing » optimal de démarrage de la ventilation non invasive nocturne chez les patients neuromusculaires n'est pas parfaitement résolue (52). Au-delà de ces considérations, l'accessibilité à des équipes hautement spécialisées dans la prise en charge de ces patients demeure limitée.

En 2005, Ward et al se sont intéressés à l'évolution de patients avec hypoventilation alvéolaire nocturne sans hypercapnie diurne associée. Sur 10 patients ayant complété les 24 mois de suivi dans le bras contrôle (pas de ventilation), 9 ont finalement remplis les critères pour la mise en place d'un traitement par VNI nocturne (apparition d'une hypercapnie diurne et/ou apparition de symptômes). Ces

résultats suggèrent que ces patients auraient pu bénéficier de la mise en place d'un traitement plus précoce avant l'apparition des symptômes diurnes et de l'hypercapnie (41).

Dans la myopathie de Duchenne, si l'impact de la ventilation sur le pronostic est désormais évident, des données suggèrent qu'une mise en place dite « préventive » (avant l'apparition de l'hypercapnie nocturne) pourrait être délétère (19). La mise en place de la ventilation si elle doit être précoce doit malgré tout s'appuyer sur des données objectives suggérant une hypoventilation alvéolaire débutante au cours du sommeil (sommeil paradoxal) (68). Dans cette indication elle permettra de ralentir significativement le déclin de la fonction respiratoire (capacité vitale, Pimax, Pemax) (22).

Au-delà du « timing » de démarrage de la ventilation au long cours, la prise en compte d'éléments de contexte peut également participer à la décision. Ainsi la VNI peut être envisagée en aigue, en péri-opératoire, durant la grossesse ou encore à visée symptomatique pour encadrer la fin de vie (40).

En 2001 l'équipe de Stefano Nava confirmait qu'une interruption (même de courte durée) de la ventilation chez des patients insuffisants respiratoires chroniques hypercapniques était associée à un risque élevé de dégradation des paramètres gazométriques confirmant la nécessité de poursuivre la prise en charge au long cours et la nécessité d'une surveillance accrue en cas d'interruption du traitement (69).

II.B.4. Par qui ?

Il n'existe pas à notre connaissance d'évaluation randomisée spécifique du succès de la mise en place de la VNI en fonction de la profession ou des caractéristiques des principaux intervenants (IDE, Kinésithérapeutes, techniciens, prestataires, médecins...). Une seule étude à notre connaissance propose un protocole de mise en place par kinésithérapeute expert en Italie mais il s'agit d'une étude de faisabilité et des études coûts-efficacité demeurent nécessaires (70). L'étude de faisabilité de Patout et al, suggère que dans une population de patients atteints de BPCO la titration de la VNI menée par des infirmières formées avec un monitoring respiratoire limité pourrait être équivalente à la titration guidée par PSG. Là encore les effectifs sont faibles (n=14) et des études complémentaires nécessaires (71).

La réponse à cette question repose donc principalement sur des recommandations d'expert (GAV O2 en France), des considérations médico-légales et le bon sens. La notion « d'équipe pluridisciplinaire formée et entraînée » est primordiale pour répondre à tous les objectifs de la mise en place d'un traitement chronique, particulièrement ici la ventilation. Cette équipe devrait à minima remplir les critères suivants :

- « **Connaissances** » : de la pathologie et de ses spécificités pour proposer le bon traitement au bon patient au bon moment avec le suivi adapté.
- « **Compétences** » : techniques (ventilateur, interface, circuit...)
- « **Transmission** » : capacité à transmettre et vulgariser le savoir à destination des patients et des aidants (éducation thérapeutique)

- « **Communication** » : capacité à organiser la relation triangulaire « patient-prescripteur-prestataire » et avec la médecine de ville
- « **Accessibilité** » : capacité (moyen humains, délais...) à assurer un suivi adapté en terme de chronologie et de qualité.

Malheureusement à ce jour la rareté des équipes expertes et leur répartition géographique inégale continuent de poser problème en raison des difficultés et des coûts inhérents à la prise en charge du handicap (accessibilité, transport, structures adaptées, compensations techniques, aide humaine...). L'évolution de la prise en charge ventilatoire vers l'ambulatoire et le développement de la télémédecine permettront peut-être à l'avenir de répondre à ces difficultés.

II.B.5. Où ?

L'exportation des techniques de ventilation chronique au domicile des patients se développe depuis les années 50 de sorte qu'elle est désormais parfaitement ancrée dans le soin courant. Au cours de la dernière décennie le développement de l'initiation ambulatoire de la VNI (jusqu'alors affaire d'experts au sein de centre de référence) se développe dans l'objectif d'améliorer l'accessibilité au traitement tout en réduisant les coûts de santé.

En 2008 déjà, l'une des premières études prospectives à aborder la question de l'adaptation et du suivi ambulatoire de la VNI dans une cohorte de patients avec insuffisance respiratoire restrictive objectivait des résultats prometteurs avec une amélioration similaire de la qualité de vie entre les groupes et des niveaux de PCO₂ à

6 mois significativement plus bas dans le groupe ambulatoire (à interpréter avec précaution en l'absence de randomisation) (72).

Les premières études randomisées arrivent en 2014, deux équipes s'intéressent simultanément à l'équivalence de l'adaptation ambulatoire de la VNI par rapport à l'initiation intra hospitalière chez des patients avec insuffisance respiratoire restrictive (d'origine thoracique ou neuromusculaire). Les résultats de ces deux études contrôlées sont parfaitement concordants et confirment la non-infériorité de la prise en charge ambulatoire sur la PaCO₂ à 6 mois. Ces résultats sont obtenus avec des coûts de santé réduits et des réglages qui ne diffèrent pas entre les groupes (73,74). Ces résultats seront par ailleurs confirmés en 2020 par Van den Bigelaar et al, avec une non-infériorité de la prise en charge ambulatoire sur la qualité de vie et une préférence des patients en faveur de l'ambulatoire (75). Des résultats similaires seront également observés pour d'autres indications de VNI au long cours (eg. BPCO) (76).

II.B.6. Comment ?

L'application de la VNI nocturne nécessite un ventilateur (avec des paramètres adaptés et personnalisés) relié à une interface de ventilation au moyen d'un circuit. Dans le périmètre de cette thèse qui s'intéresse à la ventilation **non invasive nocturne** les modalités spécifiques de la ventilation invasive (trachéotomie) et de ventilation diurne (embout buccal) ne seront pas abordées en détail.

II.B.6.a. Le dispositif ?

Il existe de très nombreux dispositifs disponibles sur le marché dont le choix doit s'appuyer sur un certains nombres de critères :

- Règlementaires :
 - Ventilation nocturne (<8h/24h) : ventilateur de niveau 1 (sans batterie)
 - Ventilation diurne ($\geq 8h/24h$ mais <16h/24h) : ventilateur de niveau 2 (batterie interne)
 - Patients ventilo dépendants ($\geq 16h/24h$) : ventilateurs support de vie (+ 2eme ventilateur de secours)
- Objectifs personnalisés :
 - Une bonne connaissance des différents dispositifs permet d'orienter le choix en fonction d'objectifs personnalisés (qualité et accessibilité du télé suivi, possibilités de régler plusieurs programmes, autonomie de la batterie, poids, adaptabilité au fauteuil roulant en cas de ventilation diurne, mode pipette...).
- Habitudes :
 - Il est recommandé d'utiliser des dispositifs avec lesquels le prescripteur est à l'aise

En 2014, une enquête Franco-Belge auprès des patients et des prescripteurs mettait en évidence des différences d'opinions et d'attentes sur les dispositifs de ventilation. Notamment les prescripteurs étaient plus intéressés par l'utilisation de nouvelles technologies que les patients, ces derniers mettant en avant le manque d'information et de recul. Ces données soulignent l'importance de la prise en compte

de l'avis des patients mais aussi et surtout la nécessité d'une information loyale et continue sur l'utilisation des nouvelles technologies dans le champ de la VNI (77).

Des données récentes issues de l'enquête internationale REINVENT (51) auprès des prescripteurs soulignaient que les facteurs les plus importants pour leur choix de dispositif étaient : (1) le retour des patients ; (2) la possibilité sur un même dispositif d'utiliser des modes en « pression » et des modes « volume cible » ; (3) la transportabilité (poids/taille) ; (4) l'autonomie de la batterie.

II.B.6.b. Les paramètres ?

Au début des années 1990, alors que la ventilation était jusque-là principalement délivrée en mode volumétrique, le mode barométrique devient peu à peu le traitement de choix pour la prise en charge chronique non invasive de l'insuffisance respiratoire à domicile. En dépit de l'absence de supériorité de ce dernier sur la survie ou les niveaux de PCO_2 diurne (1,78,79) sa capacité à compenser les fuites et le confort qu'il permet (ajustement en fonction de la demande du patient) en font progressivement et encore actuellement le mode ventilatoire de première intention (51).

En revanche, chez les patients neuromusculaires, il n'existe pas à ce jour de recommandations standardisées sur le choix des paramètres à la mise en place ni sur la stratégie d'ajustement au cours du suivi. Dans le champ de l'insuffisance respiratoire d'origine obstructive (BPCO), un changement de paradigme majeur a émergé au cours de la dernière décennie avec l'utilisation de niveaux de pression élevés associés à une fréquence respiratoire de sécurité importante, définissant le concept de ventilation à « haute intensité » (80–83). Il est important malgré tout de

relativiser ce contexte de « haute intensité ». En effet dans les travaux initiaux de Dreher, il existait une différence non négligeable entre les pressions mesurées et prescrites (de l'ordre de 4 cmH₂O) (80). De nombreuses cohortes ont également été publiées depuis, dans lesquelles des valeurs d'IPAP moyennes autour de 20 cmH₂O semblent permettre une normalisation de la capnie diurne et nocturne (18 cmH₂O, IQR[16-20] dans l'étude de cantero et al (84) et 20±2 cmH₂O pour le groupe de Rouen dans l'étude de Patout et al (85)). Cependant à notre connaissance il n'existe aucune évaluation d'une telle stratégie thérapeutique chez les patients neuromusculaires.

De rares études se sont malgré tout intéressées à l'impact des paramètres de ventilation dans le champ des pathologies neuromusculaires. En 2005, Fanfulla et al ont comparé l'application de paramètres « standards » avec des réglages dit « physiologiques », adaptés à l'effort respiratoire du patient avec un bénéfice supérieur de cette dernière modalité sur l'architecture du sommeil (en partie par la réduction des asynchronies patient ventilateur) et les échanges gazeux nocturnes par rapport aux réglages standards (86).

D'autres modes de ventilation comme la ventilation assistée proportionnelle (ajustement de la pression en fonction des résistances et des compliances avec une assistance proportionnelle à l'effort du patient) ont démontré un bénéfice similaire aux bénéfices des modes barométriques classiques sur les critères de jugement physiologiques (SaO₂, PtcCO₂) mais au prix d'une tolérance et d'un bénéfice moindre sur les symptômes, la synchronisation patient ventilateur et la mise au repos du diaphragme (87).

En France, actuellement, le GAVO2 (Groupe assistance ventilatoire et oxygène) recommande en première intention des réglages personnalisés, adaptés principalement sur la tolérance et le confort du malade en premier lieu en prenant en compte la mécanique respiratoire et l'atteinte prédominante responsable de l'hypoventilation alvéolaire (commande, compliance, parenchyme et perméabilité des VAS). L'adaptation des réglages doit ensuite être à la fois continue et lentement progressive.

II.B.6.c. Stratégie de Titration

La titration consiste à déterminer les niveaux de pression et réglages nécessaires à la réalisation des objectifs suivants : correction de l'hypercapnie, maintien de la perméabilité des voies aériennes supérieures, bonne synchronisation patient ventilateur.

En France, actuellement, les recommandations d'experts proposent en première intention des réglages personnalisés, établis au cours d'une session test diurne et adaptés principalement sur la tolérance et le confort du malade en premier lieu (Conseils du GAVO2).

L'intérêt théorique d'une titration manuelle plus rigoureuse des réglages du ventilateur a été abordé à plusieurs reprises dans la littérature mais sa faisabilité remise en cause en pratique quotidienne (accessibilité, disponibilité, coût). Différentes modalités de titration ont été étudiées avec un intérêt grandissant pour la réalisation d'examen en ambulatoire et le développement des modes automatiques (dit « hybrides ») pour pallier ces limites.

- ***Titration manuelle***

En 2019, Hannan et al n'ont pas démontré de supériorité de la titration polysomnographique par rapport à la titration diurne clinique (étude randomisée, n=60, majorité de patients neuromusculaires) sur la PCO₂, la qualité de vie ou l'observance au traitement (67). En revanche il a été mis en évidence dans cette étude :

- Une réduction de l'index d'asynchronies dans le groupe « titration polysomnographique » par rapport au groupe contrôle mais sans bénéfice significatif sur la fragmentation du sommeil.
- Une amélioration significative de l'adhérence dans le sous-groupe de patients non observant (<4h) au cours de la phase d'habituation préalable à la titration.

Ces résultats remettent en cause l'intérêt de la réalisation systématique d'une titration guidée par polysomnographie mais suggère une approche plus personnalisée dédiée à certains sous-groupes de patients. Cette approche personnalisée pourrait reposer sur un monitoring respiratoire plus limité et accessible, guidée par du personnel entraîné (Infirmière de pratique avancée, kinésithérapeute...) (71).

Afin d'accompagner les cliniciens dans cette démarche d'ajustements progressifs plusieurs algorithmes décisionnels de modifications des paramètres en fonction des données monitorées ont été proposés (88,89) mais ne dispense pas de l'analyse détaillées des courbes de débits requérant un haut niveau d'expertise.

- ***Titration automatique***

Au cours des deux dernières décennies, l'émergence de mode de ventilation avec ajustement automatique des pressions (dits « hybrides ») se présente comme une réponse aux problématiques de titration et de variabilité intra- et inter-nuit des besoins des patients (émergence de modes hybrides permettant l'ajustement automatique de l'aide inspiratoire (AI), du niveau de pression expiratoire positive (PEP), ou avec des volumes cibles).

En 2009, l'équipe d'Anita Simonds propose l'une des premières études randomisée de l'efficacité de la titration automatique dans une population de patients neuromusculaires et restrictifs d'origine thoracique (90). Si les modes automatiques semblent comparables au traitement conventionnel sur le contrôle de l'oxymétrie, la tolérance, l'efficacité du sommeil et sa fragmentation, les auteurs rapportent, malgré tout, des taux de CO₂ transcutané nocturne modestement plus élevés dans le groupe « hybride ». Dans la même lignée en 2011, Crescimanno et al, ne mettait pas en évidence de supériorité des modes barométriques avec « volume cible garanti », ni sur les échanges gazeux ni sur le confort, avec de surcroit une majoration des asynchronies patients ventilateurs (91). A contrario, Janssens et al, en 2009, dans une population de patients avec syndrome obésité hypoventilation, objectivaient un meilleur contrôle de l'hypoventilation alvéolaire avec l'utilisation de mode « volume cible » mais toujours au prix d'une dégradation subjective et objective de la qualité du sommeil et du confort sous VNI (92). En parallèle, Murphy et al n'ont pas montré de supériorité des modes « hybrides » par rapport aux modes conventionnels dans cette même population (93).

Une autre étude a exploré la possibilité d'une nuit de titration en 2 temps (mode conventionnel et mode hybride au cours de la même nuit) chez 27 patients neuromusculaires. Au cours de cette nuit de titration, l'utilisation du mode hybride était associée significativement à des volumes courant plus élevés et des niveaux de capnie transcutanée nocturne plus bas en sus d'une fragmentation moindre du sommeil. Cependant la préférence des patients s'orientait vers les modes conventionnels (59% contre 15% en faveur des modes hybrides) (94).

Dans le champ de la ventilation pédiatrique les études sont également en nombre limité et de qualité méthodologique souvent insuffisante. Dans une population d'enfant (n=20, âge 11.6 ± 4.6 ans) atteints de pathologies neuromusculaires, Sunkonkit et al ont montré que l'utilisation de mode en pression avec volume cible était associée à une observance supérieure (8.4 ± 1.6 versus 7.2 ± 2.5 h [$p = 0.012$]) sans bénéfice significatif sur les échanges gazeux ou l'architecture du sommeil (95). Dans leur étude rétrospective, Saddi et al ne retrouvaient pas cette tendance mais un bénéfice significatif des modes AVAPS sur la mesure de la capnie transcutanée (moyenne et maximale) lorsque utilisée en deuxième ligne après échec des modes conventionnels (96).

Enfin, dans le champ de la VNI, le développement récent d'algorithmes d'auto-ajustement de la PEP a permis d'améliorer l'accès à la titration initiale (Niveaux de PEP requis afin d'assurer la perméabilité des VAS). En effet, deux études randomisées récentes ont démontré la non-infériorité des modes automatiques d'ajustement de la PEP par rapport à la titration manuelle au cours d'une polysomnographie nocturne sur des critères d'efficacité (Index de désaturation en

oxygène > 4% et IAH résiduel) et de qualité subjective et objective du sommeil (6,7). Cependant il s'agissait d'études à court terme (évaluation sur une nuit), dans des populations de patients très hétérogènes (BPCO, SOH, pathologies neuromusculaires) et avec des effectifs restreints. De plus, l'utilisation de mode avec ajustement automatique de la PEP était associée avec des niveaux de pressions plus élevés (7) et des niveaux de fuites plus importants (6) par rapport aux groupes contrôles. Cela pose la question de l'impact à long terme de ces modes dans la mesure où ces deux paramètres sont fréquemment associés à la tolérance et à l'observance au traitement. En effet, la perméabilité des VAS est susceptible de varier au cours du temps (l'activité des muscles dilatateurs du pharynx varie en fonction des stades de sommeil, de la consommation de toxiques ou de médicaments, du statut inflammatoire, des variations de poids...) et les bénéfices à long terme de ces modes hybrides d'ajustement de la PEP n'ont jamais été évalués dans la population d'intérêt à notre connaissance.

En conclusion il existe une grande hétérogénéité des résultats cliniques et paracliniques, reposant principalement sur des études de non-infériorité conduites sur de courtes durées. De plus les algorithmes d'ajustement des dispositifs demeurent peu connus des cliniciens et très hétérogènes selon les constructeurs (pré requis indispensable : évaluation sur banc de la réponse des différents ventilateurs). Les bénéfices des modes ventilatoires dits « hybrides » (ajustement automatique des pressions) ne sont donc pas clairement établis dans cette population et ne doivent pas être utilisés en première intention.

II.B.6.d. L'interface ?

Le choix de l'interface de ventilation représente un enjeu majeur puisqu'il doit non seulement permettre d'assurer une ventilation optimale (étanchéité) mais aussi être suffisamment confortable et bien toléré pour favoriser l'observance. La littérature disponible souffre d'un manque d'évaluation prospective randomisée du choix de l'interface à l'initiation de la VNI et au cours du suivi notamment chez les patients neuromusculaires.

Le masque oronasal, couvrant le nez et la bouche, est souvent proposé aux patients rapportant des fuites buccales au cours du sommeil, que ce soit à l'initiation du traitement ou après quelques jours d'essai d'une ventilation par voie nasale (3). De plus, une proportion non négligeable des patients pour lesquels un masque oronasal a été instauré au cours d'un épisode de décompensation respiratoire aiguë continue d'utiliser cette interface au long cours à domicile (4). En pratique, la décision de mettre en place une interface oronasale repose le plus souvent sur la symptomatologie subjective rapportée par les patients (fuites buccales, sècheresse buccale...), le niveau de fuites non intentionnelles rapporté par les logiciels intégrés aux ventilateurs et recueilli par les prestataires de ventilation à domicile (parfois même sans avis médical en l'absence de recommandations clairement établie) ou le clinicien au cours du suivi. Cependant, la proportion du temps de sommeil avec ouverture buccale objectivement mesurée est rarement documentée (5) et le retour à une interface nasale au cours du suivi jamais envisagée, l'ouverture et les fuites buccales étant souvent considérées à tort comme des conditions fixées.

L'impact du type de masque a été plus largement étudié dans le cadre de la PPC pour le traitement des apnées du sommeil. En dépit du nombre limité d'études contrôlées la littérature existante suggère une efficacité moindre du masque oronasal associée à une observance inférieure, et un risque plus important d'abandon du traitement (97), de sorte que l'utilisation d'un masque nasal est à considérer en première intention dans cette indication (98). Nous détaillerons ici les arguments physiologiques ainsi que les connaissances actuelles en termes d'efficacité et de tolérance pour le choix du type d'interface.

Il existe 4 types de d'interface disponibles sur le marché : i) nasale, ii) narinaire, iii) oronasale et iv) orale.

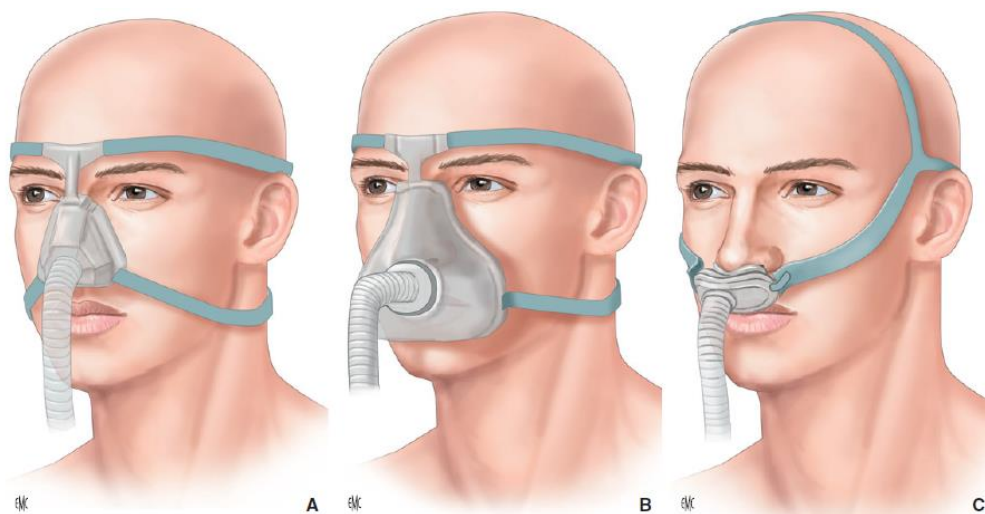


Figure 5. Les trois principaux types de masque : masques nasal (A), nasobuccal (B) et narinaire (C).

Figure 7 : Les trois principaux types de masques : (A) masque nasal, (B) masque oronasal, (C) masque narinaire. Extrait de Le Bret M, Leotard A, Borel JC. Syndrome d'apnées du sommeil et kinésithérapie. EMC – Kinésithérapie-Médecine physique-

Réadaptation 2019 ;0(0) :1-12 [Article 26-508-B-10].

Le masque nasal recouvre uniquement le nez. Il doit être positionné de façon à ne pas générer de contraintes trop importantes sur l'arrête nasale, la partie inférieure reposant juste au-dessus de la lèvre supérieure. En France il constitue l'interface recommandée en première intention pour la PPC (99) cependant plus d'un quart des patients sont encore appareillés par le biais d'un masque oronasal (masque nasal 62%, masque oronasal 26%, embouts narinaires 11%) (100).

Le masque oronasal recouvre à la fois le nez et la bouche. Il autorise une respiration aussi bien nasale que buccale soumises au dispositif de PPC ou de VNI. Initialement utilisé principalement en réanimation, dans le cadre de la VNI de patients avec insuffisance respiratoire aiguë, ses indications se sont secondairement étendues au domicile, notamment chez les patients avec plainte d'obstruction nasale et/ou de respiration buccale.

Les embouts narinaires ont été développés en alternative au masque nasal, notamment dans le but de limiter les contraintes appliquées sur le visage. Ils constituent une option de choix lorsqu'il existe des lésions cutanées (arrête nasale par exemple) liées à l'application prolongée d'une interface nasale ou oronasale. Leur efficacité semble proche de celle du masque nasal (101,102), mais avec probablement plus d'effets indésirables (congestion ou sécheresse nasale, épistaxis, céphalées) et des possibilités de pressions d'insufflation plus limitées (103).

D'autres interfaces, d'utilisation plus limitée, complète l'arsenal thérapeutique dans les situations difficiles ou particulières. Le masque oral, composé le plus souvent de silicone, se positionne entre les lèvres et les dents. La présence d'un

guide doit permettre de maintenir la langue en position. Elle est rarement utilisée en pratique courante.

- ***Eléments de physiologie en relation avec le choix de l'interface***

La VNI nocturne permet de suppléer la fonction respiratoire des patients en situation de vulnérabilité (insuffisance respiratoire restrictive, décubitus dorsal, sommeil...) par le biais d'une « aide inspiratoire » via l'application d'un débit ou d'une pression constante accompagnant la phase d'inspiration. Dans le champ du SAOS, le concept du traitement repose sur l'administration d'une pression positive en continue, supérieure à la pression critique de fermeture du pharynx, et capable de maintenir la perméabilité des VAS.

Les éléments en faveur d'une moindre efficacité du traitement administré via un masque oronasal sont résumés ci-après :

- Les résistances des VAS ainsi que la proportion d'évènements obstructifs au cours du sommeil sont plus élevées au cours de la respiration buccale par rapport à la respiration nasale (104).
- Les résistances oropharyngées mesurées sont plus importantes avec l'utilisation d'un masque oronasal en comparaison d'un masque nasal (105).
- L'utilisation d'une interface oronasale pourrait, lorsque la traction des sangles est importante, entraîner un recul postérieur de la mandibule et ainsi participer à la réduction de calibre anatomique des VAS (60,106)

(cf. figure 8).

- L'application d'une pression importante par la cavité buccale pourrait entraîner un recul postérieur de la base de langue et compromettre la perméabilité des VAS (107,108).
- Le masque oronasal permet une pressurisation à la fois dans le nasopharynx et l'oropharynx sans générer de gradient de pression entre ces deux compartiments, ce qui peut favoriser l'effet de la gravité entraînant la base de la langue et le voile du palais vers l'arrière et créant une obstruction des VAS (101).

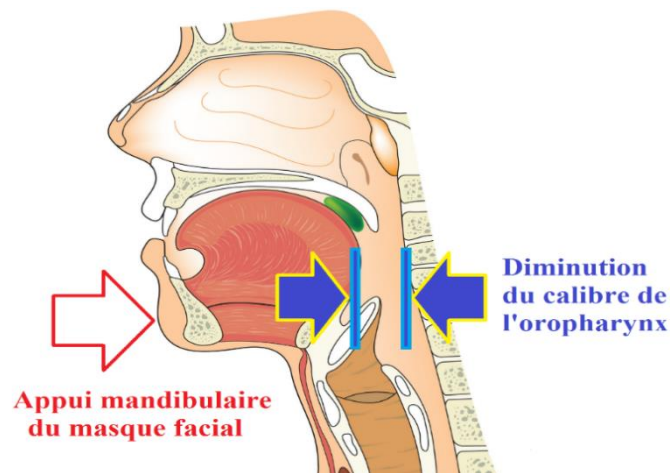


Figure 8 : conséquences anatomiques de l'application d'un masque oronasal. Vue sagittale.

- ***Critères de choix de l'interface de VNI***

Bien que l'utilisation d'une interface nasale soit recommandée en première intention, de nombreuses modalités ont été évaluées pour le choix initial du masque notamment dans le cadre du traitement par PPC.

Lorsque le choix initial est laissé au patient, la tendance au premier essai s'oriente clairement vers une interface nasale (66% contre 27% un masque oral et 7% un masque oronasal, dans une cohorte de 98 patients) (109). Par ailleurs, près d'un tiers des patients ayant débuté avec l'interface oronasale souhaitent changer d'interface au cours du suivi (109).

L'évaluation de l'obstruction nasale (score NOSE, cf Annexe) a été proposée comme déterminant du choix initial de l'interface de ventilation. Le Bret et al ont ainsi montré qu'un score NOSE supérieur à 50/100 lors de l'installation était associé à une augmentation significative du risque d'utiliser un masque oronasal après 4 mois de traitement. A contrario si le patient présente un score NOSE < 50/100 à l'installation il est probable qu'il utilise un masque nasal à 4 mois (110).

Dans le champ de la VNI nocturne, chez certains patients avec atteinte neuromusculaire, la prise en charge peut être initiée au cours d'un épisode de décompensation respiratoire aiguë. En réanimation, le masque oronasal est souvent préféré. La poursuite du traitement à domicile s'effectue alors souvent avec le masque oronasal, sans que le retour à une interface nasale soit envisagé de manière systématique au cours du suivi. Dans cette population, les capacités de retrait du masque doivent cependant être évaluées et peuvent conduire à préférer une interface nasale en cas d'impossibilité de retrait autonome en situation d'urgence (vomissements par exemple).

- ***Efficacité en relation avec l'interface***

Dans le champ de la PPC, la littérature semble s'accorder sur une efficacité moindre du masque oronasal par rapport au masque nasal, comme en témoigne la

nécessité d'appliquer des pressions plus importantes et le taux plus élevé d'évènements résiduels rapportés (98,101). Dès la nuit de titration l'utilisation d'un masque oronasal pourrait être responsable d'un nombre plus importants de micro-éveils, de fuites plus importantes et d'un taux d'évènements résiduels plus élevé (111). La plupart des études suggèrent en revanche une efficacité globalement équivalente du masque nasal et des embouts narinaires.

Très récemment, Rowland et al ont étudié l'impact de trois modalités d'administration de la PPC : masque nasal (NM), masque oronasal (ONM), masque nasal + mentonnière (NM + M). Ces trois modalités de traitement permettaient de réduire l'IAH, mais la stratégie avec interface nasale semblait la plus efficace (ONM: 7.1 ± 7.7 , NM: 4.0 ± 3.1 , NM + M: 4.2 ± 3.7 ; $p=0,001$) (112).

Le niveau de pression efficace est un point primordial au moment du choix de l'interface. Dans une méta-analyse récente, Andrade et al. montraient que la pression efficace était en moyenne supérieure d'1,5 cmH₂O avec un masque oronasal par rapport à la pression efficace avec un masque nasal (101). Ce phénomène pourrait être une réponse à l'augmentation des résistances pharyngées avec le masque oronasal (108), provoquée par la tension des sangles de fixation exercée sur la mâchoire. Celles-ci provoqueraient un recul mandibulaire responsable d'une diminution du calibre de l'oropharynx (105,108).

Ainsi, pour être efficace, la PPC nécessite une pression de traitement souvent plus élevée avec masque oronasal qu'avec un masque nasal. Or, l'augmentation des pressions peut contribuer à majorer les fuites et autres effets indésirables, entraînant

par conséquent une diminution de la tolérance et de l'observance au traitement (113).

Dans le champ de la VNI nocturne, Wilson et al, retrouvaient une tendance en faveur de SpO₂ moyenne plus basse avec masque oronasal quand Fernandez et al ne rapportaient pas de différence sur le plan de l'efficacité (114,115). Très récemment Schellhas et al ont observé une prévalence plus importante d'obstructions des voies aériennes « induites par le traitement » chez les patients neuromusculaires avec masque oronasal par rapport à la population générale (17.0% vs 4.3%) (60). Cependant, en dehors de ces quelques études, les données restent limitées dans le champ de la VNI.

- ***Tolérance en relation avec l'interface***

La sensation de claustrophobie sous le masque, la congestion nasale, la respiration ou les fuites buccales sont des effets indésirables pouvant favoriser l'inobservance à la PPC ; il convient donc d'optimiser au mieux le choix de l'interface.

Dans l'étude de Rowland et al, si aucune différence significative n'a pu être mise en évidence en termes d'observance selon les différentes interfaces, le temps passé en fuites importantes était significativement plus important avec le masque oronasal, et la préférence des patients en termes de confort, de mise en place et de qualité du sommeil était nettement en faveur du masque nasal (112). Des résultats similaires, reposant cependant sur un nombre d'observations plus limité, ont été rapportés dans le champ de la VNI du patient neuromusculaire (114,115).

En pratique clinique, l'installation du masque oronasal reste une stratégie usuelle en cas de respiration ou de fuites buccales sous PPC ou VNI nasale. Or, une revue systématique publiée récemment (113) a montré que le niveau de fuites non-intentionnelles était plus important avec l'utilisation du masque oronasal qu'avec le masque nasal. Ceci suggère que l'installation d'un masque oronasal, dans le but de réduire les fuites non-intentionnelles, n'est pas toujours une solution efficace pour résoudre ce problème.

- ***Observance en relation avec l'interface***

Les données d'observances sont extrêmement variables dans la littérature. Au cours du traitement par PPC, elle est estimée entre 46% et 80% (101). De nombreux auteurs se sont intéressés aux déterminants de l'observance à court, moyen et long terme, notamment à l'impact du type d'interface utilisée sur ce paramètre. Ainsi une observance en moyenne 1h plus courte avec masque oronasal et un risque 2 fois plus grand de non-adhérence au traitement ont été rapportés avec une préférence des patients clairement en faveur du masque nasal (95%) (100,116).

Le type de masque utilisé pourrait donc jouer un rôle prépondérant dans l'observance à long terme à la PPC. Sur une large cohorte de patients apnéiques l'observance moyenne avec masque nasal était évaluée à 5.7 ± 2.2 h/nuits contre 5.1 ± 2.3 h/nuits avec masque oronasal ($p < 0.0001$) et le masque oronasal était indépendamment associé à un risque plus important de non-observance (100).

D'autres déterminants indépendamment associés à l'observance à long terme ont été identifiés tel que l'adhérence précoce au traitement et la survenue d'effets indésirables (117). L'ensemble des données disponibles semble converger vers une

observance moindre dans la population de patient avec masque oronasal (101). Cependant la plupart des données disponibles concernent la ventilation en pression positive continue, et les déterminants de l'observance chez les patients neuromusculaires avec hypoventilation alvéolaire chronique sont moins bien documentés.

- ***Embout buccal : une alternative aux « masques » pour la ventilation diurne***

A mesure que l'insuffisance respiratoire progresse, les besoins en ventilation peuvent s'étendre à la journée et l'utilisation d'un masque représente alors une contrainte importante dans les activités essentielles de la vie quotidienne (parler, boire, s'alimenter...). L'embout buccal (pipette) représente une alternative intéressante aux masques classiques en permettant une ventilation intermittente avec pour objectif d'augmenter la durée de ventilation diurne tout en préservant l'autonomie de déplacement et en facilitant la communication et la déglutition (cf. Figure 14). Son utilisation augmente en parallèle du niveau de dépendance avec une utilisation chez près de 40% des patients ventilés entre 12 et 20h/24h et plus de 85% des patients ventilés au-delà de 20h/24h (77) dans une cohorte Franco-Belge. Les experts recommandent d'envisager son utilisation notamment dans les situations suivantes (118) :

- Capacité vitale < 30% de la théorique
- Ventilation au masque > 12h/24h
- Dyspnée améliorée par la ventilation au masque
- Essoufflement lors de l'alimentation ou de la parole

- Hypercapnie diurne malgré normalisation des échanges gazeux nocturnes sous VNI
- Sevrage de ventilation invasive.

Là encore la mise en place de cette modalité de ventilation diurne nécessite un haut niveau d'expertise tant sur l'ajustement des paramètres (118) que sur le choix des dispositifs (119) et le monitoring (120).

II.B.7. Quel Suivi ?

L'évolution des connaissances et les progrès technologiques des dispositifs au cours des dernières décennies ont permis d'améliorer considérablement le suivi de la ventilation non invasive et de proposer des algorithmes décisionnels « génériques ». Au-delà des indications classiques de mise en place de la ventilation il est important de fixer des objectifs à court moyen et long terme dont les principaux sont résumés ci-après (89):

- Tolérance et observance au traitement
- Amélioration de la symptomatologie
- Amélioration des paramètres gazométriques

La chronologie de réalisation de ces objectifs n'est pas clairement établie mais il est recommandé de fixer des objectifs réalisables et progressifs à la phase initiale (Observance, confort, correction des fuites) avant d'ajuster plus finement les paramètres pour obtenir :

- La correction de l'hypoventilation alvéolaire
- La correction des obstructions résiduelles

- Une bonne synchronisation patient-ventilateur

Cette approche par objectifs a été évaluée dans une large cohorte de patient avec insuffisance respiratoire chronique d'origine variée. Dans cette études 5 objectifs étaient retenus : observance > 4h, amélioration des échanges gazeux, amélioration de la qualité de vie, amélioration de la qualité du sommeil et maîtrise des évènements indésirables (121). Une « initiation adéquate » (3 objectifs sur 5 complétés) et une « initiation excellente » (5 objectifs sur 5 complétés) étaient observées respectivement dans 68% et seulement 9% des cas. Ces résultats suggèrent que ces objectifs sont rarement atteints en « vie réelle ». Dans cette étude, des niveaux de volume courant > 7.8 ml/kg de poids idéal étaient associés à une augmentation de la probabilité d'initiation considérée comme « adéquate ». Cependant, dans le sous-groupe de patients neuromusculaire, seul 25% des patients atteignait ce seuil (Médiane 6.71, interquartiles [5.69-7.83]). Les critères de succès les plus facilement atteints dans ce même sous-groupe de patients étaient la correction de l'hypercapnie (>90% des cas) et l'observance > 4h (>70% des cas) au contraire de l'amélioration de la qualité de vie et de la qualité de sommeil (<50% des cas).

Parmi les outils à disposition du clinicien pour le suivi, la polysomnographie sous VNI représente le Gold Standard mais son accessibilité demeure limitée dans de nombreux centres, particulièrement chez les patients non autonomes. Crescimanno et al, en 2014 ont confirmé la faisabilité du monitoring polysomnographique de la VNI à domicile chez les patients neuromusculaires avec une préférence des patients pour l'examen ambulatoire dans 82% des cas (122). L'intérêt grandissant en faveur

des examens « hors les murs », au domicile des patients, dans des conditions plus représentatives de leur quotidien, n'est donc plus à démontrer mais se heurte encore trop souvent au manque d'équipes mobiles spécialisées et à la réglementation (en France le prestataire de santé ne peut pas réaliser ce type d'examen).

Dans ce contexte, la clinique, l'analyse des données machines (123), les GDS, l'oxymétrie nocturne (124) et la capnographie (125) offrent des alternatives de choix (plus ou moins disponibles en ambulatoire) bien que parfois insuffisantes. Le calendrier d'utilisation de ces outils n'est pas clairement établi et reflète souvent plutôt des habitudes (ou possibilités) locales comme en témoigne les résultats de l'enquête internationale européenne REINVENT (51). Les démarches et outils nécessaires au suivi de la ventilation seront abordés dans cette section.

II.B.7.a. Observance et tolérance au traitement

Le concept d'observance est une notion extrêmement complexe et multifactorielle dans le champ de la ventilation non-invasive tout particulièrement chez les patients atteints de pathologies neuromusculaires. Bien que les bénéfices de la VNI soit clairement établis dans le champ de la VNI nocturne des patients atteints de pathologies neuromusculaires, ce traitement contraignant continue d'occasionner des difficultés organisationnelles dans cette population spécifique.

Il est souvent considéré que l'observance est globalement bonne chez ces patients en comparaison d'autres indications. Dans l'étude de Jolly et al, l'observance moyenne est effectivement à 6.28 heure/jour. Cependant ce chiffre est difficilement

interprétable dans cette population ou l'adhérence devrait s'exprimer en « % de la prescription ». Difficile donc de statuer sans connaître la proportion de patient ventilo dépendant (qui tirent probablement la moyenne vers le haut par ailleurs). De plus, dans cette étude l'objectif retenu pour l'observance est « ≥ 4 h d'utilisation ». Malgré ce seuil qui semble très « permissif » dans cette population, 25% des patients ne remplissent pas ce critère (121). D'autres cohortes d'envergure objectivent également des niveaux d'adhérence très satisfaisants mais avec respectivement 25% de patients avec une observance < 5 h dans l'étude de Patout (85) et < 4.8 h dans l'étude de Cantero (84).

L'efficacité du traitement est en relation étroite avec son utilisation mais bien que les patients soient de mieux en mieux informés des bénéfices attendus un certain nombre (approximativement 1 sur 4) demeurent non-observants (126–128) ce qui justifie: 1) de mieux identifier les profils à risque de mauvaise observance ou d'abandon et 2) de promouvoir l'adhérence chez ces patients à risque.

Les études s'intéressant spécifiquement à l'observance dans les pathologies neuromusculaires sont limitées et se concentrent principalement sur des populations pédiatriques ou des maladies neuromusculaires rapidement évolutives (SLA). Dans une petite cohorte d'enfants et d'adolescents atteints de myopathie de Duchenne, les principales barrières à l'utilisation du traitement (identifiées par entretiens semi-structurés) étaient représentées par l'absence d'amélioration des symptômes sous traitement, une attitude négative vis-à-vis de la VNI, le manque de soutien de l'entourage et la survenue d'effets indésirables (129). Toujours chez l'adolescent Duchenne, l'utilisation de la VNI semble positivement corrélée à la sévérité des

évènements obstructifs associés, mais pas aux variables cardio-respiratoires classiques. L'inconfort lié au masque était la principale barrière à l'adhérence dans cette deuxième étude (126). Cependant l'importance des déterminants comportementaux à l'adolescence et l'implication forte des proches rend ces résultats difficilement transposables à la population adulte. Dans une étude s'intéressant aux patients atteints de SLA, la probabilité d'obtenir une bonne observance était inférieure chez les patients célibataires, avec niveau d'étude inférieur ou avec une moindre disponibilité des aidants. Les symptômes associés à un faible niveau d'observance étaient principalement la sensation de pression excessive, la claustrophobie, la fragmentation du sommeil et les difficultés de ré-endormissement (130).

Du fait des difficultés spécifiques relatives à la prise en charge ventilatoire des patients atteints de dystrophie myotonique de type I (Maladie de Steinert), certains auteurs se sont intéressés aux déterminants de l'observance à la VNI dans cette population particulière. Ainsi Boussaid et al, dans une cohorte prospective de 128 patients, ont montré que la présence de symptômes d'insuffisance respiratoire était associée significativement à une meilleure observance au traitement à moyen (1 an) et long terme (5 ans). Les déterminants associés à un plus grand risque d'abandon du traitement étaient : la présence de fuites excessives (HR = 7.81), la survenue de dysfonctionnement du dispositif nécessitant une intervention technique en urgence (HR = 12.6) ou encore l'indice de masse corporelle élevé. Le statut professionnel (« en activité ») semblait jouer un rôle protecteur (128).

Récemment, dans une large cohorte de 489 patients traités par VNI (toutes étiologies) aucune association n'a été retrouvée entre le niveau d'observance et les modalités de mise en place de la VNI (ambulatoire vs. Hospitalière), le choix de l'interface, la présence de comorbidités ou l'âge (131). L'ensemble de ces résultats confirme le caractère multifactoriel du concept d'adhérence (**cf. Figure 9**) dans ces populations et mériterait de futures études afin de mieux caractériser les déterminants de l'observance chez les patients adultes atteints de pathologies neuromusculaires lentement évolutives afin de mettre en place des actions précoces et personnalisées permettant de promouvoir l'observance.

D'un point de vue pratique, mais très réducteur, une observance satisfaisante est souvent définie comme une utilisation du dispositif > 4h/24 (facteur associé à une réduction de la mortalité toute indication de VNI confondue, HR 0.64, IC95% 0.51-0.79 (85)). Cette définition ne prend pas en compte le profil d'utilisation des patients (utilisation ponctuelle, fragmentée, horaires inadaptées) qui devrait être systématiquement analysé (123). De plus chez les patients neuromusculaires, le temps de ventilation est une prescription médicale reposant sur le niveau de dépendance respiratoire. Ainsi de futures études devraient se concentrer sur le profil d'utilisation des patients et l'intérêt de monitorer l'utilisation en pourcentage du temps prescrit.

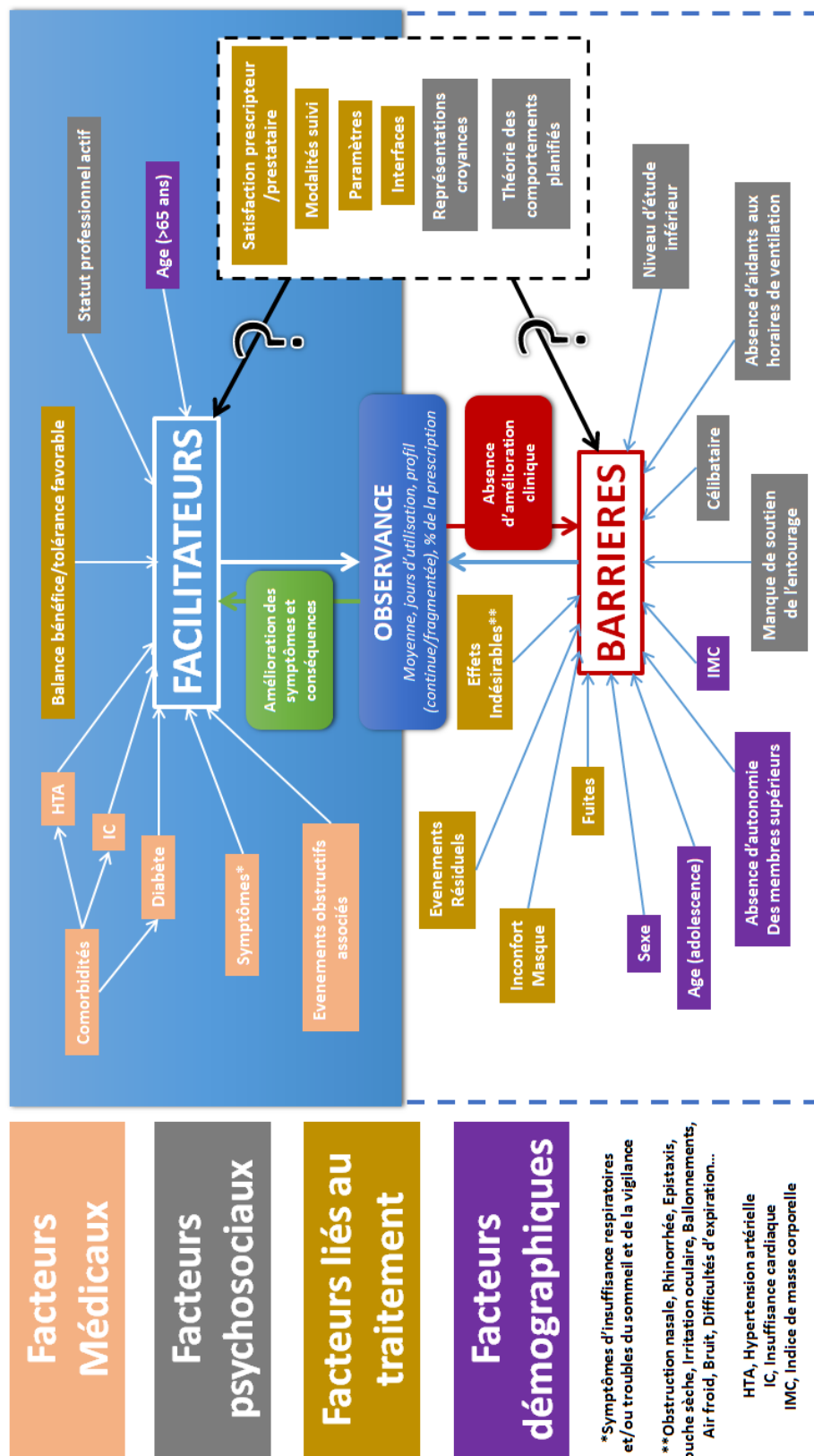


Figure 9 : Observance à la VNI chez les patients neuromusculaire : une notion multifactorielle résultant d'interactions complexes ?

L'évaluation de la tolérance au traitement manque de standardisation dans la littérature et repose généralement sur des listes d'effets indésirables non validées. Certains outils développés dans le champ de la PPC mériteraient d'être adaptés afin de standardiser le suivi de la tolérance d'autant plus que cette dernière est probablement en lien direct avec l'utilisation du traitement. Dans l'étude de Jolly et al, la présence d'effets indésirables sévères à très sévères était associée significativement au contrôle de la PCO₂ diurne (6.35 ± 1.08 vs. 5.92 ± 0.79 kPa, $p < 0.001$) (121).

Bien que certaines études suggèrent une amélioration de la qualité du sommeil sous ventilation mécanique (48–50) une proportion non négligeable de patients conserve un sommeil altéré sous VNI. L'interrogatoire systématique de la qualité du sommeil ainsi que l'utilisation de questionnaires ou d'outils validés en population générale (PSQI, agenda du sommeil) (47,122) est indispensable et doit conduire à la mise en place d'évaluation détaillées de la qualité de la VNI et d'interventions adaptés.

Il est également important de prendre en compte que la qualité de la ventilation n'est pas le seul déterminant de la qualité du sommeil chez ces patients. L'impossibilité de changer de position (inconfort, douleurs), l'anxiété et la dépression pourraient également participer à l'altération de la qualité de sommeil chez ces patients et doivent être évalués (132,133).

II.B.7.b. Surveillance des fuites

Bien que les progrès des turbines intégrées aux ventilateurs permettent une compensation des fuites en mode barométrique (134), la survenue de fuites non intentionnelles en ventilation non invasive demeure l'un des obstacles principaux au succès du traitement tant sur le plan de son efficacité que de sa tolérance et de son utilisation. Dès les années 90 et l'avènement des modes barométriques, un intérêt particulier est porté à l'impact des fuites sur la qualité du traitement. Ainsi Meyer et al décrivaient déjà en 1997 un impact des fuites non intentionnelles par ouverture buccale sur la qualité du sommeil sous traitement avec une fragmentation plus importante et un sommeil moins profond. Il est important de noter que sur les 6 patients inclus dans l'étude, tous présentaient des fuites buccales au cours du sommeil (135). D'autres auteurs ont également montré une corrélation directe entre le niveau de fuite et le niveau de capnie diurne et donc l'efficacité de la ventilation. La correction des fuites buccales par l'occlusion (strap hypoallergénique) ou l'ajout d'une mentonnière permettant de corriger l'hypercapnie persistante et de réduire la fragmentation du sommeil (136,137). A contrario une équipe espagnole en 2013 ne retrouvait pas de différence d'efficacité sur l'oxymétrie nocturne même lorsque le niveau de fuites était supérieur à la capacité de compensation du dispositif. Cependant l'effectif était restreint (n = 41 dont seulement 6 patients neuromusculaires) et seul 7 (17%) patients présentaient des fuites excessives non compensées (138). De plus il est désormais bien établi que l'analyse de l'oxymétrie seule est insuffisante tant les fuites sont impliquées dans la survenue de problématiques de tolérance, de contrôle insuffisant de la perméabilité des VAS et

d'asynchronies patient-ventilateur. L'analyse des courbes détaillées est souvent nécessaire afin d'établir le profil des fuites (ponctuelle en relation avec des ouvertures buccales ou continue en relation avec un défaut d'étanchéité de l'interface par exemple). Dans tous les cas, il ne faut jamais se contenter d'évaluer l'étanchéité du dispositif au cours des séances de ventilation diurnes puisque le temps passé en fuite augmente au cours du sommeil par rapport à la veille (139).

Sur banc d'essai, Zhu et al ont, malgré tout, démontré un taux d'asynchronies limité jusqu'à 30L/min de fuites (voir 55L/min dans certaines conditions simulées). En revanche la présence d'obstruction des voies aériennes semblait influencer le contrôle des asynchronies. Les auteurs concluaient à une bonne capacité d'adaptation des dispositifs testés (Astral 150, Trilogy 100 et Vivo 60), même face à des hauts niveaux de fuites avec l'apparition d'asynchronies en cas de coexistence d'évènements obstructifs (134).

II.B.7.c. Recherche d'une hypoventilation alvéolaire résiduelle

Historiquement, et encore aujourd'hui (51), le contrôle de l'hypoventilation alvéolaire nocturne demeure le principal motif de mise en place de VNI et l'un des objectifs prioritaires du traitement. Le dépistage de l'hypoventilation alvéolaire résiduelle sous traitement est donc primordial mais continue de poser un certain nombre de difficultés à la fois de définitions (seuils) mais aussi de choix et d'accessibilité aux différentes stratégies de mesures.

En 2013, Gonzalez et al, se sont intéressés à l'impact pronostic de la qualité de la ventilation en se basant sur les résultats d'oxymétrie nocturne dans la sclérose latérale amyotrophique. Les patients considérés « bien ventilés » (<5% du temps avec SpO₂ < 90%) présentaient une survie augmentée (75% vs 43% à 12 mois, p=0.002). De plus, la notion de ventilation inadaptée (> 5% du temps avec SpO₂ < 90%) le premier mois était associée significativement à la mortalité en analyse multivariée (HR = 2.32 [1.09-4.94], p=0.029) (140). Après les études s'intéressant à l'impact pronostic de l'observance à la VNI, il s'agit d'une des premières études à prendre en compte la qualité de la ventilation.

En 2016, Ognà et al se sont intéressés à la valeur pronostic de l'hypercapnie résiduelle nocturne sous ventilation non invasive chez les patients neuromusculaires. En fonction de la définition retenue (principaux seuils issus de la littérature) la proportion de patients avec hypoventilation résiduelle variait de 12.7% à 41.8%. Parmi ces différents seuils la présence d'une élévation de la capnie transcutanée au-delà de 49mmHg pendant plus de 10% du temps d'enregistrement semblaient être la mieux corrélée à la mortalité à 5 ans ainsi qu'à la survenue d'hospitalisation non programmées en soins intensifs (141). Au vue de ces résultats le monitoring de la capnographie transcutanée nocturne semble primordial au cours du suivi, d'autant plus que les autres outils (Oxymétrie, GDS...), seuls ou même en combinaison, montrent des lacunes dans le dépistage de l'hypoventilation alvéolaire nocturne résiduelle (120,142).

En 2020, l'équipe de Dijon a évalué les propriétés de différentes stratégies de contrôle de l'efficacité de la ventilation en fonctions de différentes combinaisons

d'outils disponibles (GDS artériel au réveil, oxymétrie nocturne, capnographie et données issues des dispositifs de ventilation). L'ensemble des stratégies et des combinaisons n'étaient pas équivalentes et l'association de la capnographie et des données machine semblait être la stratégie la plus adaptée pour détecter une efficacité insuffisante de la VNI. Il est intéressant de souligner qu'en combinant l'ensemble des outils seul 29% des patients regroupaient les caractéristique de ventilation adaptée soulignant encore une fois l'importance capitale du suivi de la ventilation et la nécessité d'adaptation progressive, évolutive et itérative des paramètres (143).

II.B.7.d. Recherche d'apnées résiduelles

Nous avons vu précédemment que la prévalence des événements résiduels (ou induit par le traitement (60)) était importante chez les patients neuromusculaires. Dans une étude transversale sur 67 patients (n= 36 patients neuromusculaires), Aarestad et al, rapportaient 34% de patients avec un index d'apnées hypopnées résiduelles > 5/h (39% dans la sous population de patients neuromusculaires dont 19% avec un index d'évènements résiduels > 15/h) (144).

Cependant peu de données sont disponibles concernant leur retentissement spécifique sur l'efficacité, la tolérance et l'observance au traitement. Dans les pathologies neuromusculaires d'évolution rapide (eg. Sclérose latérale amyotrophique) la persistance d'évènements obstructifs sous VNI semble associée à la survie (145) mais il n'existe pas de données en ce sens dans les pathologies neuromusculaires lentement évolutives à notre connaissance.

Ces évènements semblent être détectés de manière appropriée par les logiciels intégrés aux ventilateurs et peuvent donc être monitorés aisément dans le cadre du suivi courant des patients (142). Cependant ils peuvent être de nature variée, résultant d'une physiopathologie différente qui doit parfois être précisée au moyen d'une mesure de l'effort respiratoire et de la pression transcutanée en CO₂ afin de proposer un ajustement spécifique et adapté de la ventilation (diminution de la commande ventilatoire, obstruction des VAS avec réduction de la commande, obstruction des VAS sans réduction de commande, évènements mixtes) (146,147).

II.B.7.e. Recherche d'Asynchronies

La synchronisation patient/ventilateur est le résultat de la relation entre deux « pompes » : le système pulmonaire d'une part (Dépendant de l'effecteur neuromusculaire sous contrôle centrale et influencé par les caractéristiques du parenchyme pulmonaire et du thorax) et le ventilateur d'autre part (contrôlé par les réglages implémentés par le clinicien ou désormais dans certains cas « autopilotés »). En cas de dysharmonie entre ces deux parties, on parle d'asynchronies patient/ventilateur, susceptibles d'occasionner de l'inconfort pour le patient mais aussi une augmentation inadaptée du travail respiratoire (148).

La détection des asynchronies requiert un très haut niveau d'expertise mais a bénéficié récemment de précieux efforts de standardisation et de définitions de la part du groupe SomnoVNI (149). La correction préalable des fuites et des obstructions résiduelles est un pré requis indispensable à l'évaluation de la synchronisation patient-ventilateur. Malheureusement, la généralisation de ces

évaluations se heurte encore à un certain nombre de limites dont la rareté des experts et la nécessité d'une mesure de l'effort respiratoire (bandes thoraciques et abdominales le plus souvent) rendant ces niveaux d'analyse rares, chronophages et coûteux alors même que l'impact des asynchronies n'est pas clairement défini. De plus, il n'est pas évident que les évaluations réalisées en milieu hospitalier (ajustement optimal de l'interface et réajustement possible en cours de nuit) soient parfaitement représentatives des conditions du domicile notamment chez des patients avec autonomie limitée et dépendant de l'intervention d'un tiers pour la mise en place et les ajustements de la ventilation (150).

Au contraire de l'hypoventilation ou des obstructions résiduelles les asynchronies ne sont que rarement associées à des changements significatifs de la capnie transcutanée ou de l'oxymétrie nocturne (151,152). Cependant, certains auteurs ont démontré les bénéfices de réglages adaptés à l'effort du patient sur l'architecture du sommeil et les échanges gazeux (86). En 2012, Crescimanno et al se sont également intéressés à l'architecture et la fragmentation du sommeil en relation avec la présence d'asynchronies. Une corrélation entre l'index d'asynchronies et la fragmentation du sommeil était observée mais le taux d'asynchronies moyen mesuré était relativement faible (4.32 évènements par heure [1.75-6.25]) et seulement 13% des éveils et micro-éveils observés étaient secondaires à la survenue de ces évènements (150). Aarestad et al, en 2017, rapportaient des taux d'asynchronies plus importants (28% des patients neuromusculaires sous VNI avaient des asynchronies > 10% du temps d'enregistrement et 44% un index d'asynchronies > 5/h) mais sans mettre en évidence la pertinence clinique de ces

résultats notamment en l'absence de modifications associées des échanges gazeux (144).

Des progrès, notamment à l'échelle industrielle (automatisation, exportation des techniques de mesures simplifiées au domicile), sont nécessaires afin de généraliser ces évaluations et de les standardiser afin de mieux en appréhender les conséquences.

II.B.8. Quelles spécificités ?

Au-delà des questionnements précédemment abordés (indications, stratégies de mise en place, choix des dispositifs, paramètres et interfaces), la difficulté de la prise en charge ventilatoire chez les patients neuromusculaires repose également sur les spécificités de ces patients en termes d'autonomie (fonctionnelle et respiratoire), d'accompagnement (aidants familial/professionnel, institutionnalisation) et de comorbidités (cardiovasculaire, nutritionnelle, troubles cognitifs).

II.B.8.a. Sécurité : autonomie respiratoire et fonctionnelle

Chez le patient neuromusculaire, la gestion du risque est un aspect primordial de la prise en charge ventilatoire. Les risques principaux sont de deux natures en relation avec l'autonomie : autonomie respiratoire d'une part (ventilo-dépendance et impossibilité d'interrompre la ventilation) et autonomie fonctionnelle d'autre part (impossibilité de retirer le dispositif seul en cas de problème). Dès la mise en place, une évaluation minutieuse de l'autonomie respiratoire et fonctionnelle est indispensable afin de sécuriser la prise en charge.

Au-delà de 8h de ventilation par 24h le dispositif doit disposer d'une batterie interne (Niveau 2). Au-delà de 16h/24h l'utilisation de dispositifs dit « support de vie » est obligatoire avec mise à disposition d'un ventilateur « de secours ». Pour les patients ayant une autonomie respiratoire inférieure ou égale à 4h (c'est-à-dire nécessitant une ventilation au-delà de 20h/24) une demande « d'information particulière en cas de coupure de courant électrique » doit être remplie (certificat médical). La sécurité repose aussi sur la possibilité d'appeler à l'aide à la fois directement par le patient (sonnette, babyphone...) et via le ventilateur (réglages d'alarmes, alarmes déportées).

II.B.8.b. Accompagnement : prestataires « experts »

Le prestataire joue un rôle majeur dans la prise en compte de tous ces aspects avec une double mission de technicien expert et de premier relais patient 24h/24. En 2010, Chatwin et al se sont intéressés à la nature des appels « d'urgence » de patients sous ventilation mécanique au domicile. Pour 1211 patients sur une durée de 6 mois, une moyenne de 528 appels diurnes et 14 appels nocturnes par mois était observée dans cette étude. Parmi ces appels, 188 ont nécessité le déclenchement d'une visite à domicile dont 64% ont permis de résoudre le problème directement sur place. A noter que pour 13 patients, sans problème technique identifié, une dégradation clinique a pu être observée (+/- nécessitant le recours à une hospitalisation non programmée) (153). Ces résultats confirment l'importance d'une assistance disponible 24h/24 et assurée par des techniciens experts non seulement en ventilation mais aussi sensibilisés aux problématiques spécifiques de patients en situation de handicap fonctionnel et respiratoire.

II.B.8.c. Ventilation adaptée et adaptable: programmes et interfaces

multiples

Il est important d'appréhender la prise en charge ventilatoire dans sa globalité notamment en termes d'horaires (ventilation nocturne vs. ventilation diurne) et de situation (toux, parole, alimentation, effort...). Ainsi les besoins sont souvent différents dans ces conditions particulières et nécessitent l'utilisation de programmes adaptés en fonction des situations (décubitus, sommeil) ou pour améliorer la parole (154,155) et la déglutition (156,157) ainsi que pour promouvoir la mobilité (embouts buccaux) (77,118,120,158) **(Figure 10)**.



Figure 10 : Intérêt de l'utilisation de plusieurs programmes pour l'adaptation à différentes conditions de ventilation

Concernant l'autonomie fonctionnelle tout doit être mis en œuvre pour favoriser l'autonomie de manipulation (démarrage automatique, masque à aimants, intervention d'ergothérapeutes...) et de déplacement (sac de transport, bras articulé...). Le principal facteur limitant restant d'ordre « technique » avec un intérêt relativement limité des industriels pour le développement de nouvelles solutions en

raison de la faible représentation de cette population de patients en comparaison d'autres indications comme la BPCO et le SOH.

II.B.8.d. Adjuvants : aide à la toux

Nous avons vu précédemment (cf. section II.B.1.a et Figure 2) le caractère multidimensionnel de l'atteinte respiratoire dans les pathologies neuromusculaire. Dans ce contexte, il est toujours primordial d'évaluer la nécessité de prise en charge complémentaire (assistance à la toux, relaxateur de pression...) notamment pour la mise en place de processus de désencombrement (159) **(Figure 11)**.

En effet, la toux est un processus complexe mettant en jeu non seulement les muscles expiratoires au moment de la phase « d'expulsion » mais aussi l'intégrité de l'inspiration et de la coordination des VAS en amont. Chacun de ces éléments peut être la cible de dysfonctionnement à des degrés divers en fonction des pathologies neuromusculaires sous-jacentes (32) et peut faire l'objet de techniques spécifiques (159) avec un bénéfice potentiel sur la survie (160). Ces techniques doivent être évaluées et adaptées au cas par cas en fonction du tableau clinique sous-jacent (161,162)[Lacombe 2014 Respiration, Toussaint 2018 NMD] :

- Mobilisation des sécrétions : kinesithérapie respiratoire (manuelle), oscillation, compression, percussif, strapping...
- Evacuation des sécrétions : favoriser l'inspiration (VNI, Relaxateur de pression, « air stacking »...), favoriser l'expiration (assistance manuelle à la toux, exsufflation mécanique...), mixtes (in-exsufflateur mécanique).

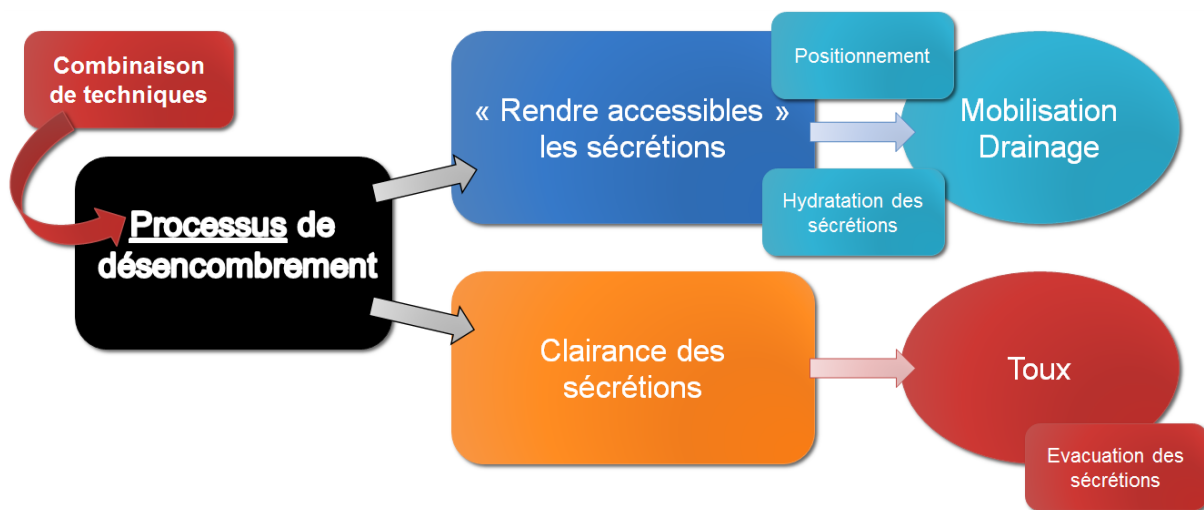


Figure 11 : concept de processus de désencombrement et ses différentes composantes

II.B.8.e. Formation et prises en charge des aidants

Tous ces aspects nécessitent une formation active et continue des patients et des aidants sous la forme de séances d'éducation thérapeutique abordant à la fois les considérations techniques (entretien, raccord, mise en route, programmes...) et de sécurité (conduite à tenir en fonction d'alarmes ou de problématiques spécifiques). Le développement de la e-santé offre de nouvelles perspectives dans le champ de l'éducation thérapeutique en favorisant l'accessibilité à l'information (vidéos, tutoriels, e-learning) et aux échanges (ETP dématérialisé).

Enfin, il ne faut jamais négliger le rôle et l'accompagnement des aidants principaux dans le prisme de la prise en charge globale. En effet leur vie est également transformée d'abord par l'annonce de la maladie puis une seconde fois

lors de l'initiation de la VNI. En 2016, une étude s'intéressant à la qualité de sommeil de mamans de patients atteints de myopathie de Duchenne démontrait une qualité de sommeil altérée (latence d'endormissement augmentée et efficacité du sommeil diminuée) mais la durée depuis la mise en place initiale de la ventilation était corrélée à une meilleure qualité de sommeil suggérant la nécessité d'un accompagnement et d'une réassurance des aidants à la phase initiale (163).

II.C - Cibles d'optimisation de la VNI

A la lumière de la revue de littérature abordée précédemment (**cf. partie II. Rationnel**) de nombreuses cibles d'optimisation de la ventilation non invasive nocturne chez les patients neuromusculaires ont pu être identifiées. Certaines seront abordées directement dans le cadre de cette thèse, les autres pourront implémenter le calendrier de recherche des années à venir. Toutes ces perspectives demeurent très théoriques et sont retardées par de nombreux freins à leur développement et leur évaluation : intérêt restreint des industriels, pathologies rares (difficultés de recrutement) et hétérogénéité des pathologies (mécanique respiratoire et autonomie). Elles sont résumées dans la **Table 3**.

Table 3. Cibles d'optimisation et freins au développement de la VNI nocturne des patients atteints de pathologies neuromusculaires lentement progressives.

	Recommandations et état actuel des connaissances	Cibles d'optimisation	Freins à l'optimisation
Pourquoi ?	Optimisation des échanges gazeux et de la survie	Education thérapeutique du patient et de son entourage	Moyens humains et financiers, rareté des équipes spécialisées
	Amélioration des symptômes Amélioration de la qualité de vie et du sommeil	Définir des objectifs personnalisés (Approche « PROM »)	Très grande hétérogénéité clinique, fonctionnelle et de mécanique respiratoire
Pour qui ?	Personnaliser les indications : critères gazométriques, fonction respiratoire, critères cliniques, évaluations nocturnes	Phénotypage des patients et médecine personnalisée	Pathologies rares et grande hétérogénéité (« BIG DATA » difficilement réalisable)
		Rôle et place de la PPC dans les pathologies neuromusculaires	Difficile à justifier sur le plan éthique (retard à l'initiation de la prise en charge par VNI)
Quand ?	Précoce (mais pas préventive)	Préciser la chronologie de prise en charge par pathologies	Pathologies rares, grande hétérogénéité de mécanique et d'évolution respiratoire
	Contexte particulier (péri-opératoire, décompensations)	Promouvoir l'accessibilité au diagnostic (information, sensibilisation, évaluations ambulatoires)	Moyens humains et financiers, canaux de diffusion
Par qui ?	Equipe médicale et paramédicale formée et entraînée	Augmentation de l'accessibilité : maillage territorial, télémédecine, formation de techniciens experts ou d'infirmier de pratique avancée ?	Moyens humains et financiers, cadre légal et réglementaire
Où ?	Non infériorité de l'adaptation ambulatoire par rapport à l'adaptation intra hospitalière (et coût réduits)	Equipe mobile de ventilation ? Prestataires experts ?	Moyens humains et financiers, cadre légal et réglementaire
Comment ?			
<i>Dispositif ?</i>	Adapté(s) à l'autonomie ventilatoire du patient Bonne connaissance du matériel	Améliorer l'ergonomie, la transportabilité, l'autonomie Formation continue, e-learning, évaluation des dispositifs sur banc d'essai*	Limite de miniaturisation déjà atteinte ? Représentativité et extrapolation des résultats sur banc ?

<i>Paramètres ? *</i>	Mode barométrique en première intention en privilégiant le confort initialement puis adaptation continue et lentement progressive	Stratégies optimisées et standardisées (intensité, fréquence, pressions...) ? * Place des modes Hybrides ?	Hétérogénéité, patients « fragiles », faibles effectifs Algorithme « boîte noire »
		Modalités de titration ?	Accessibilité et coûts
<i>Interfaces ? *</i>	Préférence du masque nasal mais en l'absence de données robustes dans le champ de la VNI compromis entre confort, tolérance, efficacité et sécurité à l'échelle individuelle	Etablir la supériorité d'un type d'interface pour proposer des recommandations*	Difficultés de recrutement de patients naïfs et profils hétérogènes
		Développements industriels en faveur de l'autonomie de manipulation	Peu d'intérêt des industriels pour les pathologies rares
Quel suivi ?			
<i>Objectifs ?</i>	Il est recommandé de monitorer les éléments suivants : Observance/Tolérance, Fuites, Hypoventilation résiduelle, Obstructions résiduelles, Asynchronies, Tolérance, Qualité de vie, Qualité de sommeil	Mieux définir les objectifs à atteindre et la chronologie par patient, Intégrer des objectifs personnalisés (Approche « PROM »), Développer des outils standardisés d'évaluation de la tolérance	Très grande hétérogénéité clinique, fonctionnelle et de mécanique respiratoire
<i>Outils ?</i>	Questionnaires (QOL-NMD, S3-NIV) Rapports machine Capnographie Oxymétrie Poly(somno)graphie Télésurveillance ?	Préciser la place et la chronologie de la poly(somno)graphie au cours de la titration et du suivi Préciser la place de la télésurveillance et son cadre réglementaire	Difficultés d'accessibilité, rareté des équipes spécialisée, manque d'équipes mobiles Difficultés de mise en place (cf. programme ETAPES), cadre réglementaire
<i>Observance ?</i>	Promouvoir l'observance (pertinence du seuil >4h), analyse du profil d'utilisation (discontinue, ponctuel...) Enjeu majeur pour l'efficacité du traitement	Identifier les déterminants spécifiques de non-adhérence pour mettre en place des actions précoces (éducation thérapeutique, coaching, prise en charge psychologique ?) Précision des seuils (utilisation en pourcentage du temps prescrit ?)	Nécessité d'effectifs larges pour identifier des déterminants spécifiques et établir des seuils pertinent cliniquement et personnalisés
<i>Fuites ?</i>	« Ennemi n°1 en VNI » responsable d'une diminution de la tolérance, de l'observance et de l'efficacité Mesures correctives : interface, mentonnière, consultation ORL	Développements industriels en faveur de l'autonomie de manipulation (notamment retrait en « urgence ») des interfaces oronasales Développement d'alternatives à l'interface oronasale (autres méthodes permettant d'obtenir l'occlusion buccale nocturne en respectant la sécurité ?)	Peu d'intérêt des industriels pour les pathologies rares

<i>Evènements résiduels ?</i>	<p>Contrôle de l'hypoventilation alvéolaire résiduelle et contrôle de la perméabilité des VAS</p> <p>Combinaison d'outils de dépistage (rapports machine, capnographie et dans certains cas mesure de l'effort respiratoire)</p>	<p>Place des modes hybrides d'auto-ajustement</p> <hr/> <p>Développement d'outils innovants et d'implémentation aisée en milieu écologique pour la mesure de l'effort respiratoire sous VNI (bandes/polygraphes intégrés aux ventilateurs, capteurs de mouvements mandibulaires ? Place de l'endoscopie sous sommeil induit dans la documentation de l'obstruction résiduelle sous VNI ?)</p>	<p>« Boîtes noires »</p> <hr/> <p>Démonstration d'efficacité dans des cohortes conséquentes difficile à réaliser</p>
<i>Asynchronies ?</i>	<p>Equipes spécialisées avec un haut niveau d'expertise</p> <p>Algorithmes Somno VNI</p>	<p>Progrès industriels permettant le dépistage automatique des asynchronies</p> <hr/> <p>Développement d'outils innovants et d'implémentation aisée en milieu écologique pour la mesure de l'effort respiratoire sous VNI (bandes/polygraphes intégrés aux ventilateurs, capteurs de mouvements mandibulaires ?)</p>	<p>Difficultés de développement en raison de nombreux facteurs confondants (fuites, obstructions, détection veille/sommeil)</p> <hr/> <p>Règlementation pour l'utilisation au domicile (interdit pour le prestataire en France)</p>
<i>Décompensations ?</i>	<p>Suivi régulier en centre de référence</p> <p>Prise en charge globale incluant la VNI mais aussi des techniques d'assistance à la toux (instrumentales et non instrumentales)</p>	<p>Place de la télésurveillance dans le dépistage précoce des décompensations</p>	<p>Difficultés de mise en place (programme ETAPES), cadre réglementaire</p>

***Cible d'optimisation faisant l'objet d'une publication dans le cadre de cette thèse**

III- Améliorer l'efficacité et la tolérance de la VNI

III.A. Le prisme de l'interface

L'interface de ventilation représente une cible de choix pour l'optimisation de la VNI du patient neuromusculaire pour plusieurs raisons (**cf section II.B.6.d**) :

- Tout d'abord la littérature manque cruellement de données dans le champ de la ventilation non invasive alors qu'elle est abondante dans le champ du SAOS et de la PPC en faveur du masque nasal (98,101).
- Deuxièmement, l'utilisation d'un masque oronasal concernerait au moins un quart des patients neuromusculaires traités par VNI nocturne (4,77,123) et pourrait compromettre la perméabilité pharyngée par le recul de la mandibule lié à la traction des sangles (60).
- Enfin dans cette population avec autonomie limitée de manipulation, le choix l'interface doit prendre en compte un certains nombres de spécificités (possibilité de retrait autonome ? Possibilité d'appeler à l'aide ? Possibilité de s'hydrater, s'alimenter ? Impossibilité de réajustement en cours de nuit ? intervention d'un aidant ?).

Ainsi nous faisons l'hypothèse que le masque nasal pourrait être plus efficace et mieux toléré dans le champ de la VNI nocturne du patient neuromusculaire.

Nous avons organisé notre démarche de la façon suivante :

- 1) Etat des lieux des types d'interfaces utilisées dans la population de patient neuromusculaire et identification de facteurs associés au choix du masque (**cf. Publication n°1**) (164).

- 2) Etude randomisée de l'impact de l'interface de ventilation chez des patients neuromusculaires non naïfs (**cf. Publication n°2**) (165).
- 3) Meta analyse sur données individuelles dans les autres indications de ventilation non invasive (**cf. Publication n°6 - Annexe**) (166).
- 4) Analyses secondaires d'une méta analyse s'intéressant à l'impact de l'intensité de la ventilation chez les patients insuffisants respiratoires restrictifs (**cf. Publication n°4**).

III.A.1. Etat des lieux : choix du masque de ventilation chez les patients neuromusculaires

En l'absence de données scientifiques robustes et donc de consensus sur le choix de l'interface de première intention, a fortiori chez le patient neuromusculaire, il nous a semblé important d'étudier les pratiques en termes de choix de masques dans la littérature existante. Bien qu'il n'existe pas à notre connaissance d'étude ayant évalué spécifiquement cette répartition, on retrouve dans une étude préalable de notre équipe près d'un quart des patients utilisant une interface oronasale (**cf. Publication n°1**). Evidemment il s'agit là de données peu extrapolables et reflétant les habitudes de quelques centres français et belges.

Dans des cohortes plus récentes et d'envergure importante des résultats similaires confortent cette tendance à l'utilisation préférentielle de l'interface oronasale dans cette indication (Respectivement 29% et 35% des patients atteints de pathologies neuromusculaires utilisaient un masque nasal au long cours dans les études récentes de Maxime Patout (85) et Chloe Cantero (84)).

Dans l'enquête internationale REINVENT, qui a le mérite de regrouper des experts de différents pays européens et donc de lisser les différences « d'habitudes locales », seulement 20% des experts rapportaient la préférence d'utilisation d'un masque nasal ou narinaire pour les patients avec ventilation nocturne. Ce chiffre dépassait les 45% chez les patients nécessitant une ventilation diurne et nocturne. Le masque oronasal représentant donc l'interface de choix pour la ventilation nocturne dans cette enquête (51). Ces tendances sont d'ailleurs similaires dans notre méta analyse **(Cf. Publication n°4)** dans laquelle au moins 70% du sous-groupe de patients neuromusculaires utilisait une interface oronasale (58% si l'on considère l'ensemble de la cohorte incluant les patients restrictifs d'origine thoracique, n=157).

PUBLICATION n° 1 : Facteurs associés au masque de ventilation non invasive nocturne chez les patients neuromusculaires adultes

A. Leotard, M. Lebret, H. Prigent, N. Arnol, J.-L. Pépin, S. Hartley, F. Lofaso, J.-C. Borel

Rev Mal Respir. 2020 Feb;37(2):99-104. doi: 10.1016/j.rmr.2019.11.646. Epub 2020 Jan 22.

Messages clés :

- Plus d'un quart des patients neuromusculaires issus de l'étude princeps utilisaient une interface oronasale.
- Les patients utilisant un masque oronasal étaient significativement plus âgés, avec un IMC plus élevé.
- L'interface oronasale était plus facilement proposée en cas de ventilation nocturne exclusive et d'autonomie de retrait de l'interface conservée.
- Tous les patients atteints de Myopathie de Duchenne utilisaient une interface nasale.
- L'utilisation d'un masque oronasal était associée à des niveaux de PEP plus élevés.

III.A.2. Evaluation spécifique de l'impact de l'interface en VNI

Nous avons vu précédemment qu'il existait peu de données permettant d'orienter le choix du masque en première intention dans le champ de la VNI (au contraire de la PPC). Nous proposons ici (**cf. Publication n°2**) la première évaluation randomisée de l'impact du type d'interface sur la ventilation non invasive nocturne des patients neuromusculaires. Notre postulat de départ était la supériorité de l'interface nasale devant les données préliminaires dérivées de la PPC (98,101), la notion d'évènements induits par l'interface nasobuccale (60) et la contrainte qu'elle représente chez des patients non autonomes. Malheureusement, nous n'avons pas été en mesure de confirmer cette hypothèse mais notre étude souligne l'importance de monitorer tout changement d'interface dans cette indication.

Dans un deuxième temps, nous avons confirmé ces résultats dans les deux autres grandes indications de ventilation non invasive chronique de domicile (eg. BPCO et SOH) au moyen d'une Méta analyse sur données individuelles (**cf. Publication n°6 - Annexe**). Dans cette collaboration internationale, incluant les données de 8 essais contrôlés randomisés pour un total de 290 patients, aucune différence significative sur la PCO_2 , la PO_2 et l'adhérence à la VNI entre les deux types d'interfaces (nasale vs. oronasale) n'a été observée. De plus nous avons extrait les données d'interfaces (critère de jugement secondaire) issues d'une autre méta analyse sur données individuelles (**cf. Publication n°4**). Dans cette étude le type d'interface n'était pas associé à des niveaux d'intensité de ventilation différente (**cf. Annexe : supplementary table S5**).

PUBLICATION n° 2 : Impact du type d'interface chez les patients neuromusculaires traités par ventilation non invasive nocturne : un essai randomisé en chassé-croisé

Impact of Interface Type on Noninvasive Ventilation Efficacy in Patients With Neuromuscular Disease: A Randomized Cross-Over Trial

Antoine Léotard, Marius Lebret, Najeh Daabek, Hélène Prigent, Marie Destors, Christel Saint-Raymond, Amélie Sagniez, Karl Leroux, Renaud Tamisier, Frédéric Lofaso, Jean Louis Pépin, Jean Christian Borel

Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021 Apr;57(4):273-280. doi: 10.1016/j.arbres.2020.05.024.

Epub 2020 Jun 23.

Messages clés :

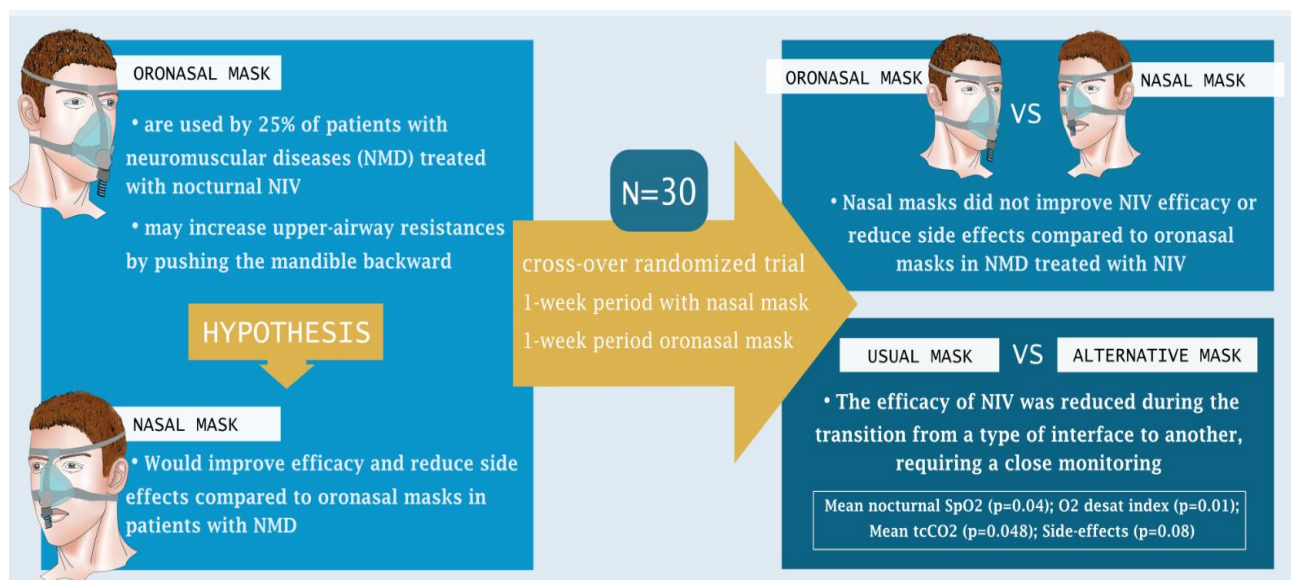


Figure 12 : Abstract graphique de la publication n°2 – Messages clés

III.B. Le prisme des paramètres

Au même titre que l'interface, le choix des paramètres de ventilation doit permettre de répondre à un certain nombre de critères d'efficacité (correction de l'hypoventilation alvéolaire et des évènements obstructifs, bonne synchronisation patient/ventilateur) tout en respectant la tolérance et le confort du patient. Il est d'ailleurs classique de privilégier dans un premier temps le confort puis d'ajuster les réglages de manière continue et lentement progressive afin de compléter secondairement les critères d'efficacité. Malheureusement ces ajustements « au fil de l'eau » sont chronophages et requiert un haut niveau d'expertise avec un accès limité aux équipes spécialisées.

Plusieurs approches sont possibles afin d'optimiser les réglages de la ventilation chez ces patients tout en contournant les limitations d'accessibilité aux équipes spécialisées :

- L'identification de paradigmes applicables à la majorité des patients
- L'utilisation de dispositifs « hybrides » permettant un ajustement automatique des paramètres dans l'objectif de corriger l'hypoventilation alvéolaire (Pression variable avec volume cible) et d'assurer la perméabilité des voies aériennes supérieures (PEP variable).

III.B.1. Contrôle de l'hypoventilation alvéolaire

Dans les deux principales indications de VNI à domicile (BPCO et SOH), un nombre important d'études cliniques (167–173) ou de méta-analyses (81,174) ont été menées au cours de la dernière décennie et ont abouti à des recommandations

récentes pour améliorer prise en charge de ces patients (175–177). Chez les patients atteints de BPCO, un changement de paradigme majeur a été observé au cours de la dernière décennie dans la méthode d'ajustement des paramètres de VNI, ciblant rigoureusement une réduction du niveau de PCO_2 avec l'utilisation à la fois d'une aide inspiratoire et d'une fréquence de sécurité importante (même si ce deuxième paramètre est plus débattu considérant que ces patients ont une commande ventilatoire normale qui rend la FR de sécurité probablement d'utilité marginale) (175,176). Il a été rapporté que cette approche améliorerait dans cette indication la dyspnée, la qualité de vie et pourrait même améliorer l'observance (80).

En analysant l'évolution des niveaux de pressions proposés dans la littérature des 30 dernières années (**Cf. Figure 13**, données non publiées issues d'une analyse non systématique de la littérature), on confirme cette tendance à l'évolution des niveaux de pressions utilisés dans la BPCO à la hausse. De manière intéressante, cette tendance est plutôt inverse pour les patients neuromusculaires et restrictifs. De plus, alors que les deltas de PCO_2 en fin d'étude semblent stables au cours des 2 dernières décennies pour les patients restrictifs, ceux-ci semblent évoluer favorablement en miroir de l'évolution des niveaux de pressions dans la BPCO. Il s'agit là d'une tendance visuelle à interpréter avec précaution mais qui a participé à encourager notre démarche.

A notre connaissance il n'existe pas d'études s'intéressant à l'efficacité de cette approche de « haute intensité » ou à minima d'intensité « supérieure » dans d'autres indications et son intérêt chez des patients avec insuffisance respiratoire d'origine restrictive reste à vérifier.

Pour répondre à cette question nous avons donc organisé notre démarche de la façon suivante :

- 1) Proposition d'une analyse ancillaire à visée exploratoire (**Cf. Publication n°3**) (178) à partir des résultats d'un essai randomisé présenté préalablement dans le cadre de cette thèse (**Cf. Publication n° 2**) (165).
- 2) Devant les résultats intéressants (mais limités sur le plan méthodologique) de cette analyse ancillaire proposition de réaliser une revue systématique avec méta-analyse sur les données individuelles des participants (**Cf. Publication n°4**).

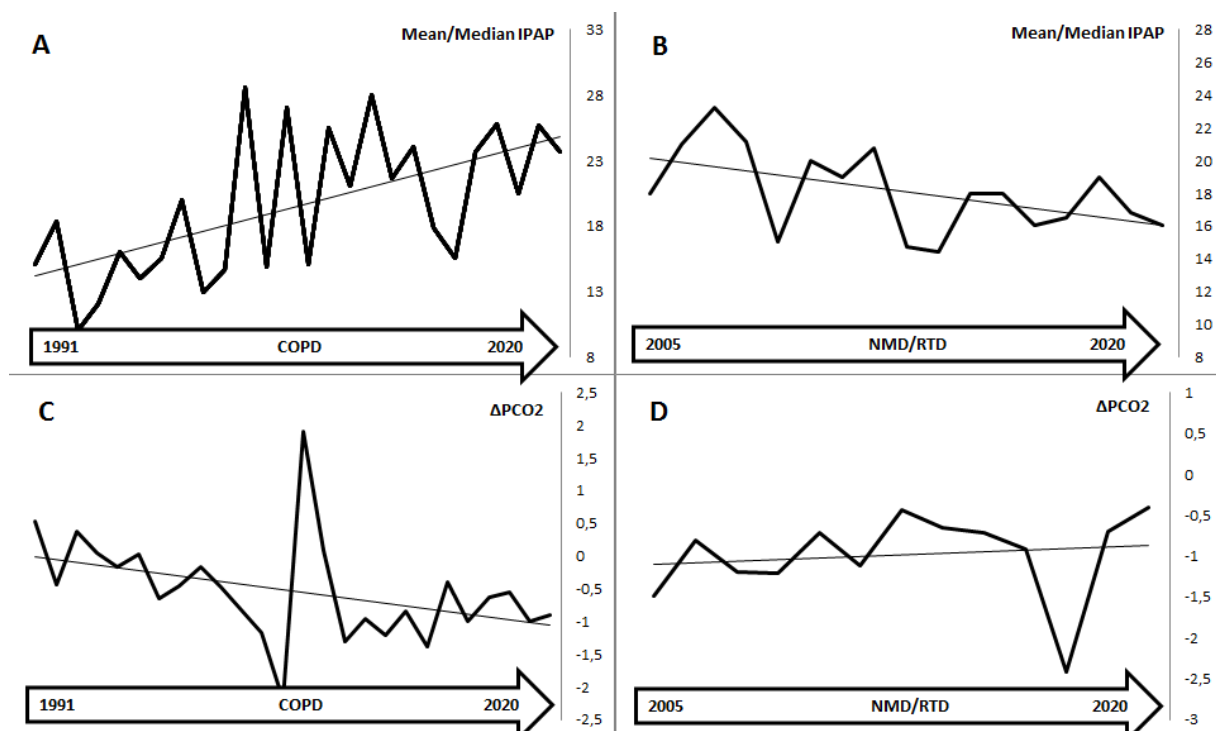


Figure 13 : Evolution des niveaux de pressions utilisés dans la BPCO et chez les patients restrictifs et évolution des deltas de PCO_2 dans ces indications : une analyse non systématique de la littérature

PUBLICATION n° 3 : Ventilation non invasive des patients atteints de maladies neuromusculaires : faut-il utiliser des niveaux de ventilation plus importants ?

Non-invasive ventilation in neuromuscular diseases: should we use higher levels of ventilatory support?

A. Léotard · M. Delorme · S. Hartley · C. Khouri · M. Lebreton · F. Lofaso · J.-L. Pepin · J.-C. Borel

Sleep Breath. 2022 Jun 20. doi: 10.1007/s11325-022-02658-3. Online ahead of print.

Messages clés :

- Le volume courant médian estimé de la population était relativement faible (6,8 mL/kg de poids idéal).
- Les patients avec des volumes monitorés supérieurs à la médiane (groupe « Haut Niveau ») étaient significativement moins hypercapniques sur la capnographie transcutanée nocturne.
- L'utilisation de niveau de ventilation plus élevés n'était pas associée à une augmentation des fuites ni des effets indésirables et n'avait pas d'impact négatif sur l'observance au traitement (à interpréter avec précautions en raison du manque de puissance).

Table 4. Hypercapnie résiduelle selon différentes définitions issues de la littérature chez les patients neuromusculaires ventilés en fonction du niveau de volume courant monitoré.

	Total (n=26)	HNVT (n=13)	BNVT (n=13)
PtcCO2 moyenne > 45 mmHg, n (%)	8 (31)	1 (8)	7 (54)
PtcCO2 moyenne > 50 mmHg, n (%)	3 (12)	0 (0)	3 (23)
Pic PtcCO2 > 49 mmHg, n (%)	10 (38)	2 (15)	8 (62)
Pic PtcCO2 > 55 mmHg, n (%)	5 (19)	0 (0)	5 (38)
PtcCO2 > 49 mmHg pendant ≥10% du temps d'enregistrement, n (%)	7 (27)	0 (0)	7 (54)

HNVT, Haut Niveau de Volume courant monitoré par rapport au poids idéal calculé (> médiane du groupe soit 6.8 ml/kg), BNVT, Bas Niveau de Volume courant monitoré par rapport au poids idéal calculé

**PUBLICATION n° 4 : Intensité de la ventilation
chronique de domicile chez le patients avec insuffisance
respiratoire restrictive d'origine neuromusculaire ou
thoracique : Une revue systématique et méta analyse
sur données individuelles**

Intensity of Home Noninvasive

Ventilation in Neuromuscular and Chest Wall Disorders:

A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data.

Mathieu DELORME*, **Antoine LEOTARD***, Marius LEBRET, Claire LEFEUVRE, Anda
HAZENBERG, Mercedes PALLERO, Annabel H. NICKOL, Liam M. HANNAN, Matthias
BOENTERT, Aycan YÜKSEL, Wolfram WINDISCH, Mark E. HOWARD, Nicholas HART, Peter J.
WIJKSTRA, Hélène PRIGENT, Jean-Louis PEPIN, Frederic LOFASO, Charles KHOURI*, Jean-
Christian BOREL*

*: MD and AL are joint first authors. CK and J-CB are joint senior authors.

Under review in The Lancet Respiratory Medicine

Messages clés :

- Dans l'ensemble de la population (patients neuromusculaires et restrictifs thoraciques) l'intensité de la VNI n'était pas associée avec le niveau de PCO₂ final.
- L'effet de l'intensité de la VNI différait selon les pathologies (neuromusculaires vs. restrictifs thoraciques) : pas d'effet de l'intensité dans le groupe

neuromusculaire alors que l'interaction entre l'intensité et des niveaux de PCO₂ plus élevés au diagnostic était associée à un effet plus important sur la PCO₂ finale chez les restrictifs pariétaux.

- L'observance était un déterminant essentiel de la PCO₂ finale dans l'ensemble de la cohorte.

**Effect of Intensity of Home Noninvasive Ventilation in
Individuals with Neuromuscular and Chest Wall Disorders:
A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data.**

Mathieu DELORME*^{1,2}, Antoine LEOTARD*^{3,4}, Marius LEBRET¹, Claire LEFEUVRE^{5,6}, Anda HAZENBERG^{7,8}, Mercedes PALLERO^{9,10}, Annabel H. NICKOL^{11,12}, Liam M. HANNAN^{13,14,15}, Matthias BOENTERT^{16,17}, Aycan YÜKSEL¹⁸, Wolfram WINDISCH¹⁹, Mark E. HOWARD^{14,15,20}, Nicholas HART^{21,22}, Peter J. WIJKSTRA^{7,8}, Hélène PRIGENT^{3,4,23}, Jean-Louis PEPIN^{24,25}, Frederic LOFASO^{1,3}, Charles KHOURI*^{24,26}, Jean-Christian BOREL*^{24,27}

*: MD and AL are joint first authors. CK and J-CB are joint senior authors.

¹ Université Paris-Saclay, UVSQ, ERPHAN, 78000, Versailles, France

² AFM-Téléthon, Direction des Actions Médicales, 91000, Evry, France

³ Service de Physiologie et explorations fonctionnelles, GHU APHP - Paris Saclay - Hôpital Raymond Poincaré (APHP), 92380, Garches, France

⁴ Université Paris-Saclay, UVSQ, INSERM U1179, Equipe 3 « END :ICAP », 78000, Versailles, France

⁵ Neurology Department, Raymond Poincaré University Hospital, Garches, APHP, France

⁶ Nord-Est-Ile-de-France Neuromuscular Reference Center, FHU PHENIX, France

- ⁷ University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Pulmonology and Tuberculosis, Department of Home Mechanical Ventilation, Groningen, The Netherlands
- ⁸ University of Groningen, University Medical Center Groningen, GRIAC Research Institute, The Netherlands
- ⁹ Respiratory Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain
- ¹⁰ CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain
- ¹¹ Oxford Centre for Respiratory Medicine, Oxford University Hospital NHS Foundation Trust, Oxford, OX3 7LE, UK
- ¹² The Royal Brompton Hospital, London, SW3 6NP
- ¹³ Department of Respiratory Medicine, Northern Health, Melbourne, Victoria, Australia
- ¹⁴ Institute for Breathing and Sleep, Melbourne, Australia.
- ¹⁵ Dept of Medicine, Dentistry and Health Sciences, University of Melbourne, Melbourne, Australia
- ¹⁶ Department of Neurology, Münster University Hospital (UKM), Münster, Germany
- ¹⁷ Department of Medicine, UKM-Marienhospital Steinfurt, Steinfurt, Germany
- ¹⁸ Ufuk University, Faculty of Medicine, Rıdvan Ege Hospital, Department of Pulmonology and Tuberculosis, Ankara, Turkey
- ¹⁹ Cologne Merheim Hospital, Department of Pneumology, Kliniken der Stadt Köln; gGmbH, Witten/Herdecke University, Germany
- ²⁰ Turner Institute for Brain and Mental Health, Monash University, Melbourne, Australia
- ²¹ Lane Fox Clinical Respiratory Physiology Research Centre, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

²² Centre for Human and Applied Physiological Science, King's College London, London, UK

²³ FHU Phenix - GHU APHP - Paris Saclay - Hôpital Raymond Poincaré (APHP), 92380, Garches, France

²⁴ HP2 (Hypoxia and Physio-Pathologies) Laboratory, Inserm (French National Institute of Health and Medical Research) U1300, University Grenoble Alpes, Grenoble, France

²⁵ EFCR (Cardiovascular and Respiratory Function) Laboratory, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

²⁶ Centre Régional de pharmacovigilance, Centre d'Investigation Clinique, CHU Grenoble Alpes, France

²⁷ Research and Development Department, AGIR à dom Association – 36 Bd du Vieux Chêne – 38240 Meylan, France

Corresponding author:

Dr Jean-Christian BOREL

AGIR à dom, 36 chemin du Vieux Chêne

Meylan 38240, France

Mail: j.borel@agiradom.com

Cell Phone: +33762707821

RESEARCH IN CONTEXT

Evidence before this study

Noninvasive ventilation (NIV) prolongs survival in patients with chronic respiratory failure due to slowly progressive neuromuscular or chest wall disorders. Treating nocturnal hypoventilation as well as chronic respiratory hypercapnia are the main goals of home NIV. In chronic obstructive pulmonary disease, the concept of “high-intensity” NIV which can be defined as a strategy that consists of adjusting the ventilator parameters with the specific goal of reducing carbon dioxide has gained increasing consideration over the past decade. The extent to which NIV intensity influences alveolar ventilation in individuals with stable restrictive respiratory conditions remains undocumented. There is thus a lack of available evidence to guide the strategy for setting basic ventilator parameters in this population.

Considering the clinical importance of this issue, we undertook a systematic review with meta-analysis of individual participant data (IPD) to evaluate the effect of NIV intensity on PaCO₂ in patients with slowly progressive neuromuscular or chest wall disorders initiated on long-term home NIV. We searched Medline, Embase and the Cochrane Central Register from Jan 1, 2000 through Dec 31, 2020 for controlled, non-controlled and cohort studies published in English or French that investigated any NIV-related intervention conducted in adult participants with slowly progressive neuromuscular or chest wall disorders and with a follow-up of at least 4 weeks. Our primary outcome was diurnal PaCO₂ at the endpoint of each study. Our secondary outcomes were diurnal PaO₂, adherence to NIV, and interface type.

Added value of this study

This systematic review with meta-analysis is the result of an international collaboration gathering individual data from seven studies, accounting for 176 participants. This work demonstrates that NIV intensity *per se* is not associated with improved PaCO₂, except in individuals with chest wall disorders and the most severe baseline hypercapnia. Of clinical importance, our results support that when initiating home NIV in patients with slowly progressive neuromuscular or chest wall disorders, adherence to treatment, rather than intensity, is the major driver of improving chronic respiratory failure.

Implications of all the available evidence

These results provide useful information for clinical practice, which now deserves to be confirmed in a prospective randomized clinical trial. Given the lack of effect of NIV intensity on PaCO₂, it seems appropriate, when initiating long-term home NIV in patients with slowly progressive neuromuscular or chest wall disorders, that the ventilator settings should first aim to obtain good adherence to the treatment. Increasing NIV intensity to immediately improve PaCO₂ level will only be of interest in the most severe patients with chest wall disorders.

Number of tables: 3

Number of figures: 2

Manuscript word count: 3269

Abstract word count: 300 words

Keywords: Noninvasive ventilation, neuromuscular diseases, chest wall disorders, meta-analysis, systematic review

ABSTRACT

Background: High-intensity noninvasive ventilation (NIV) is a strategy that aims to reduce carbon dioxide in patients with chronic respiratory failure with a combination of sufficient pressure support and backup-rate. Although recommended for patients with COPD, its efficacy has not been evaluated in patients with slowly progressive neuromuscular (NMD) or chest wall disorders (CWD). The aim of this systematic review with individual participant data (IPD) meta-analysis was to evaluate the effect of intensity of home NIV on respiratory outcomes.

Methods: Controlled, non-controlled and cohort studies, published in English or French, investigating any NIV-related intervention (timeframe >4weeks) in adult participants with NMD or CWD, and indexed between Jan 1, 2000 and Dec 31, 2020 were sought from Medline, Embase and the Cochrane Central Register. The outcomes were diurnal PaCO₂, PaO₂, adherence to NIV and interface type (PROSPERO-CRD42021245121). NIV intensity was defined according to the Z-score of the product of pressure support (or tidal volume) and backup respiratory rate.

Findings: 16 eligible studies were identified; we obtained IPD for 7 studies (176 participants: 113-NMD; 63-CWD). The reduction in PaCO₂ levels was greater with higher baseline PaCO₂ (estimate (95%CI): 0.48 (0.36, 0.61), $p < 0.001$). NIV intensity *per se* was not associated with improved PaCO₂ except in individuals with CWD and the most severe baseline hypercapnia (-0.35 (-0.67, -0.02), $p = 0.035$). Similar results were found for PaO₂. Adherence to NIV was associated with improvement in gas exchange but was not affected by NIV intensity. No association between NIV intensity and interface type was found.

Interpretation: Following initiation of home NIV in NMD or CWD patients, there was no relationship observed between NIV intensity and PaCO₂ at study endpoint, except in individuals with the most severe CWD. Of clinical importance, NIV adherence, rather than intensity, is the major driver of improving chronic respiratory failure in this population.

Funding: None.

INTRODUCTION

Treatment of chronic respiratory failure with long-term home noninvasive ventilation (NIV) to reduce symptom load and improve survival in patients with slowly progressive neuromuscular and chest wall disorders (NMD, CWD) is part of standard clinical practice.^{1,2} Guideline criteria for NIV initiation in stable restrictive lung disease is targeted toward relief of symptoms, such as fatigue, dyspnoea or morning headaches, which is achieved by treating nocturnal hypoventilation and chronic respiratory hypercapnia with home NIV.²⁻⁵ Targeted reduction of carbon dioxide is one of the main goals of NIV.⁶ This implies a combination of sufficient ventilatory support to treat alveolar hypoventilation, and sufficient adherence to this treatment.

In chronic obstructive pulmonary disease (COPD), a common indication for home NIV, the concept of “high-intensity” NIV has led to a paradigm shift over the past decade and is gaining growing consideration.⁷⁻¹¹ High-intensity NIV can be defined as a strategy that consists of adjusting ventilator parameters with the specific goal of reducing transcutaneous carbon dioxide ($TcCO_2$) and arterial partial pressure of carbon dioxide ($PaCO_2$) by setting sufficient levels of pressure support (PS) (or tidal volume, V_T) and back-up respiratory rate (BURR).^{12,13} Two landmark trials showed that the decrease in $PaCO_2$ level induced by high-intensity NIV reduced time to hospital readmission or death in individuals with severe, hypercapnic COPD.^{14,15} The American Thoracic Society (ATS) and European Respiratory Society (ERS) clinical practice guidelines that followed those results included clear statements that NIV should be set with the aim of reducing or normalising $PaCO_2$ levels in individuals with COPD.^{10,11} In essence, any intervention that improves carbon dioxide levels, such as NIV intensity and/or adherence, could improve outcome.

However, data suggest that NIV may not always effectively improve PaCO₂ levels and reverse hypoventilation-related symptoms in individuals with slowly progressive NMD or CWD.^{16–18} For instance, 12% to 40% of individuals with NMD have residual hypercapnia under NIV; furthermore, residual hypercapnia is associated with negative outcomes.¹⁹ Despite these findings, the concept of using high-intensity NIV in individuals with NMD and CWD has never really been discussed and deserves to be evaluated.²⁰

Our aim was to determine the extent to which NIV intensity influences PaCO₂ levels in individuals with chronic respiratory failure due to slowly progressive NMD or CWD. Given the small number of studies that have addressed this question, we undertook a systematic review with meta-analysis of individual participant data (IPD).

METHODS

This systematic review and meta-analysis is reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of Individual Participant Data (PRISMA-IPD) statement.²¹ The study protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, CRD42021245121: www.crd.york.ac.uk/prospero/).

Search strategy and selection criteria

Relevant articles indexed between 1 January 2000 and 31 December 2020 were sought in Medline, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. The year 2000 was chosen as the cut-off point because international standards regarding the clinical indications for NIV in individuals with chronic respiratory failure were published that year.³ Search terms were chosen to identify studies that

investigated any NIV-related intervention conducted in adult participants with slowly progressive NMD or CWD. Additional details regarding the search strategy are provided in the supplementary material.

Study inclusion criteria

Inclusion criteria were pre-defined in the registered study protocol and applied at the study level. They included: (i) controlled or non-controlled trials, and cohort studies that included individuals with slowly progressive NMD or CWD who were naïve to long-term NIV at the time of study enrolment, (ii) studies in which participants were treated either with pressure-cycled or volume-targeted pressure support modes (*hybrid* modes) and in which NIV settings were reported, (iii) studies with a timeframe of at least 4 weeks, (iv) studies that reported PaCO₂ levels at baseline and study endpoint.

Study and data selection process

The titles and abstracts of studies identified from the search were independently screened by two investigators (MD and AL) using www.covidence.org. The selected full-text articles were then reviewed for eligibility by the same investigators and discrepancies were settled by discussion. If consensus could not be reached, a third investigator (J-CB) resolved the disagreement. The corresponding authors of each eligible study were contacted by email and asked if they would accept to share participant data.

Authors were asked to complete a standardised datasheet that included anthropometric descriptions, pathology and lung function (forced expiratory volume in one second [FEV₁], forced vital capacity [FVC], total lung capacity [TLC]) at baseline; arterial blood gas levels (PaCO₂, PaO₂) at baseline and study endpoint; NIV settings

(PS or inspiratory positive airway pressure [IPAP], expiratory positive airway pressure [EPAP], target V_T , BURR), interface type (nasal or oronasal), and adherence to NIV (extracted from NIV software) at study endpoint. When available, data from sleep recordings at study endpoint were also requested in accordance with the registered protocol. No aggregate data were sought.

The risk of bias of the studies included in the meta-analysis of IPD was assessed with the revised Cochrane collaboration risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)²², and with the Newcastle–Ottawa quality assessment scale for cohort studies.²³

Outcomes

Outcomes were defined *a priori* in the registered protocol. The primary outcome was diurnal PaCO₂ level at study endpoints. Secondary outcomes included diurnal PaO₂, adherence to NIV, and interface type at study endpoints. Nocturnal oxygenation and sleep quality at study endpoints were also planned to be considered as secondary outcomes.

Deviations from the study protocol

As PS and BURR were the primary interventions evaluated in this review, studies that reported interventions with volume-cycled modes were not planned to be eligible for inclusion. However, two selected studies reported data from participants treated with both pressure-cycled and volume-cycled modes, and individual participant data were provided.^{24,25} We therefore decided to include these data in the analysis. We processed them together with data from the hybrid modes, in which inspiratory support is also defined by V_T . Hence, the level of V_T setting, in mL/kg of predicted body weight ($V_{T,PBW}$),²⁶ was added to the data analysis.

Data synthesis and analysis

All analyses were conducted according to the predefined statistical analysis plan outlined in the protocol. Given the low rate of missing data, we performed a complete case analysis. One outlier with a baseline PaCO₂ level >15 kPa was excluded from the analysis of PaCO₂ and two outliers with a PaO₂ level >16 kPa at study endpoints were excluded from the analysis of PaO₂.

Diurnal PaCO₂ level at study endpoints was analysed using a generalised linear mixed model with a random intercept for study. In the base model, baseline PaCO₂, adherence to NIV at study endpoints, and disease category (NMD *versus* CWD) were included as fixed effects. Then, all other variables were tested one by one and included in the final model if $p < 0.2$ and the rate of missing data was <10%. Lastly, the impact of ventilatory parameters (PS, V_T and BURR) was tested. We defined NIV intensity as the product of PS and BURR for pressure-cycled modes, and the product of V_T and BURR for volume-cycled and hybrid modes. We used the Z-scores of these values to obtain a unified measure of NIV intensity regardless of the NIV mode. By definition, mean NIV intensity of the whole cohort corresponds to a Z-score of 0. We defined the mean - 1SD, mean, mean + 1SD, and mean + 2SD of NIV intensity Z-scores as *low*, *medium*, *high* and *very high* NIV intensity. A conversion chart between ventilatory parameters and NIV intensity Z-scores is presented in Figure 1.

Interactions between NIV intensity, disease category and baseline PaCO₂ level were also tested.

For secondary outcomes (PaO₂ and adherence), the same approach was used for the construction of the final model. Finally, to investigate the relation between interface type and NIV intensity, we identified NIV intensity as the dependent

variable, and we included interface type as a fixed effect in the base model, along with baseline PaCO₂ level, disease category and adherence.

In the final models, the following assumptions were verified: linearity, absence of collinearity in the predictors, homoscedasticity, normality of residuals, absence of influential data points and independence. All statistical analyses were performed with *R* and Jamovi (Gamjl package), and *R* packages lmer4 and lmerTest.

Role of the funding source

There was no funding source for this study.

RESULTS

Study selection and collection of IPD

The flow-diagram of study inclusions is shown in supplementary Figure S1. The database search identified 3508 studies. Of these, 37 full texts were reviewed and 16 met the inclusion criteria. Seven authors accepted to share IPD.^{24,25,27-31} We excluded 11 participants for whom insufficient data were provided for NIV settings at study endpoints, and 5 participants for whom information about diagnosis was not clear. Thus, the meta-analysis was carried out on data from 176 participants from the 7 studies: 113 with NMD, and 63 with CWD.

Study and participants characteristics

The main characteristics of the studies included are reported in Table 1. Three studies were cohort studies,^{27,28,31} and four were parallel-group randomized controlled trials (RCTs).^{24,25,29,30} The initial sample sizes ranged from 20 to 96 participants.^{27,30} The primary timeframe for PaCO₂ evaluation was 3±1 months for three studies,²⁷⁻²⁹ 6 months for three studies,^{24,25,30} and 12 months for one study.³¹

The baseline characteristics of study participants are presented in Table 2. Mean PaCO₂ level before starting NIV was 6.6±1.4 kPa; 124 (70.5%) participants had a baseline PaCO₂ level ≥6.0 kPa, 65 (57.5%) with NMD and 59 (93.7%) with CWD. Mean FVC was 49.0±19.6%; 102 (58.0%) participants had baseline FVC <50% predicted, 52 (46.0%) with NMD and 50 (79.4%) with CWD. Additional information is provided in supplementary Tables S1 and S2.

Risk of bias and IPD integrity

The risk of bias assessment identified some concerns in five of the included studies,^{25,27,28,30,31} and the remaining two studies were found to have a low risk of bias.^{24,29} The most common concerns for the RCTs related to insufficient information about concealment of the intervention and/or the number of dropouts. Concerns for the cohort studies related to the lack of a control group. Details of the risk of bias analysis are provided in supplementary Figure S2. The IPD provided were consistent with published aggregate data.

NIV settings

The main NIV settings at study endpoints are presented in Table 2. Among the 176 participants, 82 (46.6%) used pressure-cycled modes, 54 (30.7%) hybrid modes, and 40 (22.7%) volume-cycled modes. Six of the included studies explicitly mentioned that the ventilatory parameter adjustment (PS or V_T) was guided by a balance between the individual's tolerance and an effective reduction in daytime PaCO₂ level or mean nocturnal TcCO₂.^{24,25,27,29-31} The remaining study reported that adjustments were mainly driven by the presence of residual sleep-disordered breathing.²⁸ Four of the included studies reported on the strategy used to adjust the backup respiratory

rate; it was commonly set about two cycles below the individual's spontaneous awake respiratory rate.^{25,28–30}

Ventilation for pressure-cycled modes was set with a mean PS of 12.4 ± 6.3 cmH₂O (range: 2–28 cmH₂O). Volume-cycled and hybrid modes were set with a mean target V_T of 621 ± 159 mL, corresponding to 10.8 ± 4.0 mL.kg_{FBW}⁻¹ (range: 4.9–22.8 mL.kg_{FBW}⁻¹). Mean BURR was 15.3 ± 2.9 breaths/min, ranging from 8 to 24 breaths/min. Overall NIV intensity Z-scores ranged from -1.7 to 4.2, and mean values were higher for the CWD (0.6 ± 1.0) than the NMD (-0.3 ± 0.8) group (supplementary Figure S3).

Primary outcome: effects of NIV settings on PaCO₂ level

The results of the final multivariate models for PaCO₂ are presented in Table 3. NIV intensity *per se* was not significantly associated with PaCO₂ level at study endpoints. A lower PaCO₂ level at study endpoints was independently associated with a lower baseline PaCO₂ level and greater adherence.

In addition, a multiple interaction associated with a lower PaCO₂ level at study endpoints was identified, including a higher baseline PaCO₂ level, diagnosis of CWD, and higher NIV intensity (Table 3). Indeed, as shown in Figure 2, the reduction of PaCO₂ between baseline and study endpoints was greater for higher baseline PaCO₂ levels, and this reduction was associated with higher NIV intensity only in CWD.

Secondary outcomes: effects of NIV settings on PaO₂, adherence, and interface type

A higher PaO₂ level at study endpoints was independently and positively associated with a higher baseline PaO₂ level and greater adherence, but negatively associated

with NIV intensity (supplementary Table S3). The multiple interaction between baseline PaO₂ level, disease category and NIV intensity was also significant: the improvement in PaO₂ level between baseline and study endpoints was more pronounced with lower baseline PaO₂ levels, and this improvement was associated with higher NIV intensity in CWD. Unexpectedly, in CWD with elevated baseline PaO₂ level, a higher NIV intensity resulted in a reduction in PaO₂ between baseline and study endpoints (supplementary Figure S4).

Adherence at study endpoints was not associated with NIV intensity. Greater adherence was independently associated with being male, and with longer study duration (supplementary Table S4). No significant association was found between NIV intensity and interface type (supplementary Table S5). Finally, owing to the high rate of missing data, nocturnal oxygenation and sleep quality at study endpoints could not be analysed (supplementary Table S2).

DISCUSSION

The primary aim of this systematic review with meta-analysis of IPD was to evaluate the effect of NIV intensity on PaCO₂ level in individuals with slowly progressive NMD or CWD initiated on long-term home NIV. We used an original method involving the Z-score principle, which allowed us to define the intensity of NIV regardless of the ventilatory mode. In the whole study sample, NIV intensity was not significantly associated with PaCO₂ level at study endpoints. However, the effects of NIV intensity differed between the underlying disease categories: no significant effect of NIV intensity was found for NMD, whereas in CWD with the most severe baseline

hypercapnia, higher NIV intensities were associated with greater reductions in PaCO₂ levels. Neither adherence nor interface type were associated with NIV intensity.

The severity of the respiratory impairment at the time of NIV initiation could explain the discrepancy in the effect of NIV intensity on PaCO₂ level at study endpoints between participants with NMD and CWD. Participants with NMD had moderate impairment of respiratory function and gas exchange at baseline. It is therefore conceivable that they had no major impairment of thoraco-pulmonary compliance or neural respiratory drive. Moreover, patients with NMD are often closely monitored in specialised centres; therefore, respiratory failure is managed early. Participants may have had other symptoms for which the use of NIV was indicated, such as nocturnal hypercapnia or hypoxemia, orthopnoea or reduced muscle strength.² Consequently, the change in PaCO₂ level was achieved even with low intensity NIV. These results contrast with those of a recent retrospective study by our group that suggested that higher levels of ventilatory support were associated with lower nocturnal TcCO₂ in individuals with NMD.²⁰ However, the participants in that study had been treated with NIV for more than 8 years on average and therefore likely had more advanced disease. Additionally, the analysis was based on nocturnal, rather than diurnal evaluation of PCO₂, which may also explain the stronger relationship between NIV intensity and PCO₂.

In the present meta-analysis, respiratory function and gas exchange at baseline were more impaired in the individuals with CWD than in those with NMD. In CWD, increasing NIV intensity could compensate for reduced compliance, which is a major determinant of alveolar hypoventilation in these disorders.^{32,33} Although the model showed that NIV intensity was associated with a greater improvement in

hypoventilation in the individuals with CWD with the highest levels of hypercapnia, a paradoxical effect of NIV intensity may have occurred in those with moderate or no hypercapnia. This finding should be interpreted with caution, however it leads to question the indication for NIV in the absence of diurnal hypercapnia in this population. In this situation, the benefits of high-intensity NIV may be limited.

Our results also support evidence that daily adherence to NIV is an essential determinant of improvement in daytime PaCO₂ level.³⁴⁻³⁷ This finding highlights the importance of encouraging good adherence to treatment, at least during the first months, rather than immediately increasing NIV intensity to reduce PaCO₂ levels. Close follow-up, for instance by telemonitoring or with specific procedures such as polysomnography-directed titration, could be useful to increase adherence in the initial phase of treatment.^{29,38}

Finally, our results did not show any association between NIV intensity and the type of mask used (nasal vs. oronasal) in either NMD or CWD. This contrasts with the results of a recent meta-analysis in individuals with COPD or obesity hypoventilation syndrome (OHS) that showed that the IPAP level tended to be higher (1.42 [-0.04, 2.88] cmH₂O) in individuals fitted with an oronasal mask.³⁹ However, we defined NIV intensity according to the Z-scores. This definition therefore reflects the settings used in the cohort. For example, the use of a PS set at 13 cmH₂O for a BURR set at 16 breaths/min was considered as high-intensity NIV. These values are much lower than those reported in studies that investigated high-intensity NIV in individuals with COPD.^{14,15,40}

This meta-analysis has several limitations. First, among the 16 studies that fulfilled our inclusion criteria, only 7 authors accepted to share their IPD; this could have

caused selection bias. However, this bias is inherent to all IPD meta-analyses and does not outweigh the value of using this type design, given that our research question could not be addressed with aggregated ventilatory settings described in study reports. The resulting sample size was therefore limited and, even though this meta-analysis gathered one of the largest datasets analysed in such a population,¹⁶ it may have been underpowered and so the results must be interpreted cautiously, particularly the modelling of the highest NIV intensity levels for which the confidence intervals were quite large.

Second, some methodological concerns were raised for 5 of the 7 studies included. More importantly, we combined data from prospective cohort studies and RCTs, which could have led to heterogeneity in the results. However, in the multivariate models, study design was not significantly associated with any of the outcomes of interest. In addition, in the RCTs, we only used data from the individuals who received treatment, and no control groups were available in the cohort studies. Therefore, we cannot differentiate between the effect of the natural course of the diseases and the effect of NIV. Although we tried to minimize this bias by testing and adjusting for participants' baseline characteristics, we cannot exclude the presence of residual and unmeasured confounding.

Third, the data provided did not allow us to conclude on the effect of NIV intensity on nocturnal variables, especially nocturnal hypoventilation, which is a very common and important indication for ventilation in these disorders.² The effect of NIV intensity on nocturnal symptoms should be evaluated in clinical trials, particularly in this population in which improving sleep quality (as well as health-related quality-of-life) is a major target of long-term home NIV.⁶

Finally, we defined NIV intensity according to Z-scores. Although this method allowed us to determine the intensity of NIV using a combination of PS (or V_T) and BURR parameters for the first time, the definition of NIV intensity was derived from the studies included and should be further expanded and compared with settings used in other studies.

CONCLUSION

This meta-analysis found no significant effects of NIV intensity on PaCO₂ levels in individuals with NMD or CWD initiated on long-term home NIV. Adherence to NIV, whatever the settings, appears to be the most decisive independent factor in determining NIV effectiveness on gas exchange. Nevertheless, higher NIV intensities may be of benefit to individuals with CWD and the most severe levels of baseline hypercapnia. Further prospective studies should be conducted to confirm these results.

CONTRIBUTORS

MD, AL, ML, CK and J-CB contributed to the conception and design of the study.

All the authors have written or edited the manuscript.

AH, MP, AHN, LMH, MB, AY, MEH, NH and PJW provided complete IPD from their respective studies. Each co-author made substantial contributions to the manuscript; drafted sections of the manuscript and revised it critically for important intellectual content; provided final approval of the version to be published; agreed to be accountable for all aspects of the manuscript and to ensure that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

DECLARATION OF INTERESTS

MD reports personal fees from Air Liquide Medical Systems, Breas Medical AB, and ResMed SAS, outside the submitted work; AL reports consulting fees from Air Liquide Medical Systems, outside the submitted work; ML is a part time employee of Air Liquide Medical Systems, outside the submitted work; AH reports grants from ZonMw VIMP, outside the submitted work; WW reports grants and personal fees from Löwenstein Medical, Germany, grants from Philips Respironics, USA, and personal fees from Sentec, Switzerland, outside the submitted work; LH and MEH report in-kind support from Philips Respironics to his research institute, outside the submitted work; PJW reports personal fees from Philips Respironics, outside the submitted work; HP reports personal fees from ASV Santé, SOS Oxygène, ISIS Medical, Breas Medical, ResMed, Sanofi – Genzyme, and Sanofi – Biogen, outside

the submitted work; J-CB is employed by AGIR à dom (French home care provider), outside the submitted work. The other authors have no conflicts of interest to disclose.

DATA SHARING

No data are available. All the de-identified individual participant data collected in this systematic review and meta-analysis must be requested from each author individually.

PATIENTS' CONSENT FOR PUBLICATION

Not required

FUNDING INFORMATION

The authors do not declare a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all the co-authors who contributed to the studies included in this meta-analysis, Nathalie SELLIER (from the AFM-Téléthon organization) for her contribution to the conception of search equations, and Johanna ROBERTSON, PhD for language editing.

REFERENCES

- 1 Cantero C, Adler D, Pasquina P, *et al*. Long-Term Noninvasive Ventilation in the Geneva Lake Area: Indications, Prevalence, and Modalities. *Chest* 2020; 158: 279–91.
- 2 Wolfe LF, Benditt JO, Aboussouan L, Hess DR, Coleman JM, ONMAP Technical Expert Panel. Optimal NIV Medicare Access Promotion: Patients With Thoracic Restrictive Disorders: A Technical Expert Panel Report From the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care, the American Academy of Sleep Medicine, and the American Thoracic Society. *Chest* 2021; 160: e399–408.
- 3 Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation — a consensus conference report. *Chest* 1999; 116: 521–34.
- 4 Windisch W, Geiseler J, Simon K, Walterspacher S, Dreher M, on behalf of the Guideline Commission. German National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation: Revised Edition 2017 - Part 1. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2018; 96: 66–97.
- 5 Windisch W, Geiseler J, Simon K, Walterspacher S, Dreher M, on behalf of the Guideline Commission. German National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation - Revised Edition 2017: Part 2. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2018; 96: 171–203.
- 6 Pierucci P, Crimi C, Carlucci A, *et al*. REINVENT: ERS International survey on REstrictive thoracic diseases IN long term home noninvasive VENTilation. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00911–2020.
- 7 Crimi C, Noto A, Princi P, *et al*. Domiciliary Non-invasive Ventilation in COPD: An International Survey of Indications and Practices. *COPD* 2016; 13: 483–90.
- 8 Schwarz SB, Magnet FS, Windisch W. Why High-Intensity NPPV is Favourable to Low-Intensity NPPV: Clinical and Physiological Reasons. *COPD* 2017; 14: 389–95.
- 9 Duiverman ML. Noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD: what is the evidence? *ERJ Open Res* 2018; 4. DOI:10.1183/23120541.00012-2018.
- 10 Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, *et al*. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *Eur Respir J* 2019; 54: 1901003.
- 11 Macrea M, Oczkowski S, Rochweg B, *et al*. Long-Term Noninvasive Ventilation in Chronic Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: e74–87.

- 12 Windisch W, Haenel M, Storre JH, Dreher M. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int J Med Sci* 2009; 6: 72–6.
- 13 Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax* 2010; 65: 303–8.
- 14 Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, *et al.* Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 698–705.
- 15 Murphy PB, Rehal S, Arbane G, *et al.* Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 2177–86.
- 16 Annane D, Orlikowski D, Chevret S. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; : CD001941.
- 17 Aarrestad S, Tollefsen E, Kleiven AL, Qvarfort M, Janssens J-P, Skjønsberg OH. Validity of transcutaneous PCO₂ in monitoring chronic hypoventilation treated with non-invasive ventilation. *Respir Med* 2016; 112: 112–8.
- 18 Jolly G, Razakamanantsoa L, Fresnel E, Gharsallaoui Z, Cuvelier A, Patout M. Defining successful non-invasive ventilation initiation: Data from a real-life cohort. *Respirology* 2021; 26: 1067–75.
- 19 Ognà A, Nardi J, Prigent H, *et al.* Prognostic Value of Initial Assessment of Residual Hypoventilation Using Nocturnal Capnography in Mechanically Ventilated Neuromuscular Patients: A 5-Year Follow-up Study. *Front Med* 2016; 3: 40.
- 20 Léotard A, Delorme M, Hartley S, *et al.* Non-invasive ventilation in neuromuscular diseases: should we use higher levels of ventilatory support? *Sleep Breath* 2022; published online June 20. DOI:10.1007/s11325-022-02658-3.
- 21 Stewart LA, Clarke M, Rovers M, *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement. *JAMA* 2015; 313: 1657–65.
- 22 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- 23 Wells G, Shea B, O'Connell D, *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analysis. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. 2011.

- 24 Pallero M, Puy C, Güell R, *et al.* Ambulatory adaptation to noninvasive ventilation in restrictive pulmonary disease: a randomized trial with cost assessment. *Respir Med* 2014; 108: 1014–22.
- 25 Hazenberg A, Kerstjens H a. M, Prins SCL, Vermeulen KM, Wijkstra PJ. Initiation of home mechanical ventilation at home: a randomised controlled trial of efficacy, feasibility and costs. *Respir Med* 2014; 108: 1387–95.
- 26 Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, *et al.* Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–8.
- 27 Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS, Moxham J, Simonds A, Polkey MI. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with restrictive thoracic disease treated with non-invasive ventilation. *Thorax* 2005; 60: 754–60.
- 28 Boentert M, Dräger B, Glatz C, Young P. Sleep-Disordered Breathing and Effects of Noninvasive Ventilation in Patients with Late-Onset Pompe Disease. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2016; 12: 1623–32.
- 29 Hannan LM, Rautela L, Berlowitz DJ, *et al.* Randomised controlled trial of polysomnographic titration of noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2019; 53. DOI:10.1183/13993003.02118-2018.
- 30 van den Biggelaar RJM, Hazenberg A, Cobben NAM, Gaytant MA, Vermeulen KM, Wijkstra PJ. A Randomized Trial of Initiation of Chronic Noninvasive Mechanical Ventilation at Home vs In-Hospital in Patients With Neuromuscular Disease and Thoracic Cage Disorder: The Dutch Homerun Trial. *Chest* 2020; 158: 2493–501.
- 31 Yüksel A, Çiftçi F, Çiledağ A, Kaya A. The effects of home noninvasive ventilation on the quality of life and physiological parameters of patients with chronic respiratory failure. *Clin Respir J* 2020; 14: 880–8.
- 32 Kafer ER. Idiopathic scoliosis. Mechanical properties of the respiratory system and the ventilatory response to carbon dioxide. *J Clin Invest* 1975; 55: 1153–63.
- 33 Azarian R, Lofaso F, Zerah F, *et al.* Assessment of the respiratory compliance in awake subjects using pressure support. *Eur Respir J* 1993; 6: 552–8.
- 34 Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, *et al.* Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2006; 2: 57–62.
- 35 Masa JF, Corral J, Alonso ML, *et al.* Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome. Pickwick Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 86–95.

- 36 Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens H a. M, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med* 2014; 108: 329–37.
- 37 Rautemaa V, Roberts ME, Bentley A, Felton TW. The role of noninvasive ventilation in the management of type II respiratory failure in patients with myotonic dystrophy. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00192–2020.
- 38 Borel J-C, Palot A, Patout M. Technological advances in home non-invasive ventilation monitoring: Reliability of data and effect on patient outcomes. *Respirol Carlton Vic* 2019; 24: 1143–51.
- 39 Lebret M, Léotard A, Pépin JL, *et al.* Nasal versus oronasal masks for home non-invasive ventilation in patients with chronic hypercapnia: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Thorax* 2021; published online April 15. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-215613.
- 40 Windisch W, Kostić S, Dreher M, Virchow JC, Sorichter S. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO₂). *Chest* 2005; 128: 657–62.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Values of NIV intensity Z-scores according to backup respiratory rate for pressure-cycled modes (panel A), and for volume-cycled and hybrid modes (panel B).

Noninvasive ventilation (NIV) intensity was defined as the product of pressure support (PS) and backup respiratory rate (BURR) for pressure-cycled modes, and of tidal volume (V_T) and BURR for volume-cycled and hybrid modes. Z-scores represent the number of standard deviations above or below the mean NIV intensity used in the included studies.

For pressure-cycled modes (panel A), the combination of a BURR set at 14 breaths/min and a PS set at 10 cmH₂O corresponds to a Z-score of 0 (*medium* NIV intensity). The combination of a BURR set at 14 breaths/min and a PS set at 20 cmH₂O corresponds to a Z-score of 2 (*very high* NIV intensity).

For volume-cycled or hybrid modes (panel B), the combination of a BURR set at 18 breaths/min and a V_T set at 5 mL.kg⁻¹ corresponds to Z-score of -1 (*low* NIV intensity). The combination of a BURR set at 18 breaths/min and a V_T set at 15 mL.kg⁻¹ corresponds to a Z-score of 1 (*high* NIV intensity).

BURR, backup respiratory rate; NIV, noninvasive ventilation; PS, pressure support

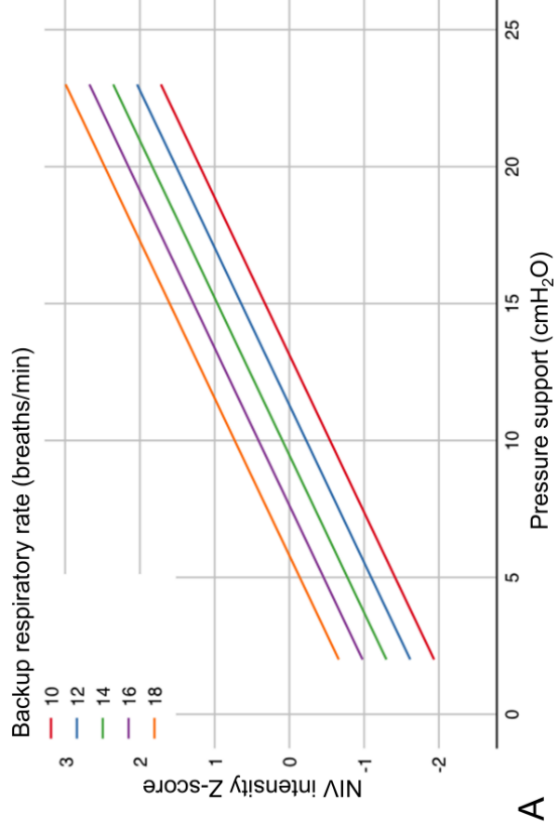
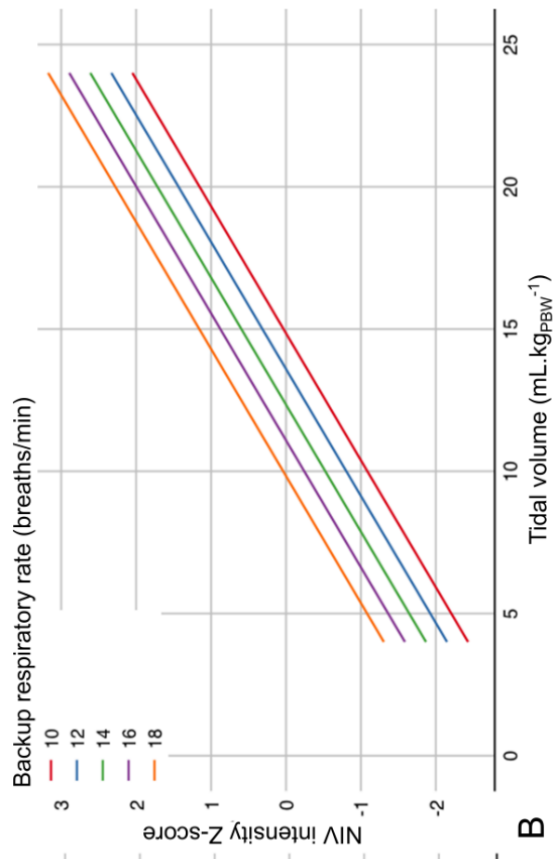


Figure 1.

Figure 2. Model of the difference in PaCO₂ levels between baseline and study endpoints according to baseline PaCO₂, disease category, and NIV intensity.

The figure shows the difference in PaCO₂ levels between baseline and study endpoints, and final marginal means of the model according to baseline PaCO₂, disease category, and NIV intensity. The values presented were adjusted for variables included in the final model, *i.e.* adherence, sex, and study design. *Low, medium, high* and *very high* NIV intensity correspond to a Z-score of -1, 0, 1 and 2, respectively.

CWD, chest wall disorders; NIV, noninvasive ventilation; NMD, neuromuscular disorders

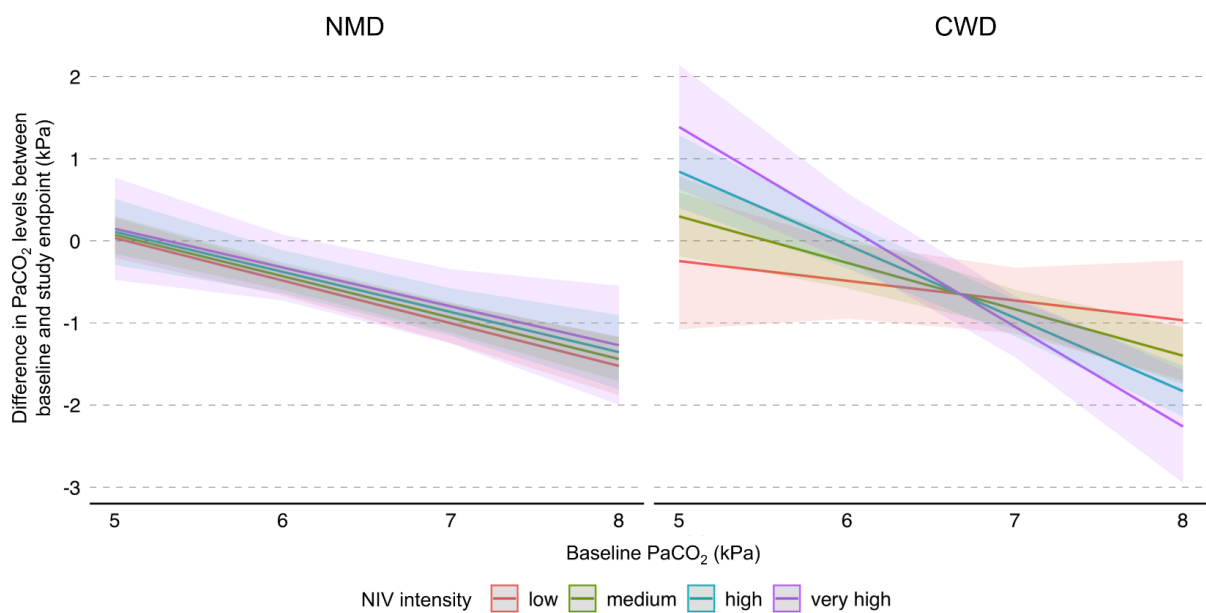


Figure 2.

Table 1. Characteristics of the included studies

Study	Location	Design	Population	Sample size included in the meta-analysis (n)	Primary outcome of the study	Primary timeframe (months)	Intervention / Comparator
Nickol et al (2005) ²⁷	United Kingdom	Cohort study	NMD / CWD *	19	PaCO ₂	3	Prospective follow up of patients initiated on long-term NIV
Pallero et al (2014) ²⁴	Spain	RCT (parallel groups)	NMD / CWD *	40	PaCO ₂	6	Ambulatory NIV initiation vs. Hospital NIV initiation
Hazenberg et al (2014) ²⁵	The Netherlands	RCT (parallel groups)	NMD / CWD *	38	PaCO ₂	6	Home NIV initiation vs. Hospital NIV initiation
Boenteit et al (2016) ²⁸	Germany	Cohort study	NMD	13	Sleep disordered breathing	3 - 4	Prospective follow up of patients initiated on long-term NIV
Hannan et al (2019) ²⁹	Australia	RCT (parallel groups)	NMD / CWD *	15	PVA and arousal indices	2 - 3	Daytime NIV titration + PSG vs. control (daytime NIV titration + sham PSG)
van den Biggelaar et al (2020) ³⁰	The Netherlands	RCT (parallel groups)	NMD / CWD *	40	PaCO ₂	6	Home NIV initiation vs. Hospital NIV initiation
Yüksel et al (2020) ³¹	Turkey	Cohort study	NMD / CWD *	11	HRQoL	12	Prospective follow up of patients initiated on long-term NIV

* The study included NMD / CWD participants, among other disease categories

CWD, chest wall disorder; HRQoL, health-related quality of life; NIV, noninvasive ventilation; NMD, neuromuscular disorder; PSG, polysomnography; PVA, patient-ventilator asynchrony; RCT, randomised controlled trial.

Table 2. Participant characteristics at baseline, NIV settings at study endpoints, and gas exchanges and adherence at study endpoints for individual participants and the groups with neuromuscular and chest wall disorders

	N participants; n studies	Missing data (%)	All participants n = 176	Neuromuscular disorders n = 113	Chest wall disorders n = 63
Baseline characteristics					
Age, y	176; 7	0·0	58·4 ± 14·7	56·3 ± 13·8	62·4 ± 15·4
Female sex, n (%)	176; 7	0·0	78% (44·3)	44% (38·9)	34% (54·0)
BMI, kg·m ⁻²	176; 7	0·0	27·6 ± 6·0	28·3 ± 5·8	26·3 ± 6·1
FVC, % predicted	175; 7	0·0	49·0 ± 19·6	54·8 ± 20·3	38·6 ± 12·9
PaCO ₂ , kPa	176; 7	0·0	6·6 ± 1·4	6·2 ± 1·1	7·3 ± 1·5
PaO ₂ , kPa	176; 7	0·0	9·2 ± 1·9	9·8 ± 1·7	8·1 ± 1·7
NIV settings at study endpoints					
NIV mode, n (%)	176; 7	0·0			
Pressure-cycled	82; 6		82% (46·6)	53% (46·9)	29% (46·0)
Volume-cycled	94; 4		94% (53·4)	60% (53·1)	34% (54·0)
Volumetric modes	40; 2		40% (22·7)	14% (12·4)	26% (41·3)
Hybrid modes	54; 3		54% (30·7)	46% (40·7)	8% (12·7)
PS, cmH ₂ O	82; 6	0·0	12·4 ± 6·3	10·9 ± 6·3	15·1 ± 5·6
V _T , mL·kg ⁻¹ ·PBW ⁻¹	93; 4	1·1	10·8 ± 4·0	9·3 ± 2·9	13·6 ± 4·4
Backup RR, bpm	157; 6	10·8	15·3 ± 2·9	15·0 ± 2·9	15·8 ± 2·8
NIV intensity Z-score	157; 6	11·4	0·0 ± 1·0	-0·3 ± 0·8	0·6 ± 1·0
EPAP, cmH ₂ O	138; 7	21·6	5·4 ± 2·9	5·7 ± 2·8	4·4 ± 2·9
Interface type, n (%)	157; 6	10·8			
Nasal			55% (31·3)	24% (21·2)	31% (49·2)
Oronasal			102% (58·0)	79% (69·9)	22% (34·9)
Gas exchanges and adherence at study endpoints					
PaCO ₂ , kPa	176; 7	0·0	5·9 ± 0·8	5·7 ± 0·8	6·2 ± 0·8
PaO ₂ , kPa	174; 7	0·0	9·9 ± 1·9	10·5 ± 1·8	8·8 ± 1·7
Adherence, hours/night	169; 7	4·0	6·5 ± 3·0	6·4 ± 3·1	6·8 ± 2·7

BMI, body mass index; EPAP, expiratory positive airway pressure; FVC, forced vital capacity; NIV, noninvasive ventilation; PS, pressure support; PBW, predicted body weight; RR, respiratory rate; V_T, tidal volume.

Table 3. Multivariate models for diurnal PaCO₂ at study endpoints

Model (<i>n</i> participants; <i>n</i> studies) / covariates; [reference variable]	Estimates (95% CI)	<i>p</i> -values	Estimates (95% CI)	<i>p</i> -values
Base model with pre-defined variables (155; 6)				
Baseline PaCO ₂ , kPa	0.42 (0.33, 0.52)	<0.001*	0.48 (0.36, 0.61)	<0.001
Adherence at study endpoints, hours/night	-0.06 (-0.10, -0.03)	0.001*	-0.07 (-0.11, -0.03)	<0.001
Disease category [CWD]	0.07 (-0.19, 0.33)	0.610*	0.24 (-1.59, 2.07)	0.800
Variables added one by one to the base model				
Sex [male] (155; 6)	0.18 (-0.03, 0.39)	0.086*	0.12 (-0.10, 0.33)	0.278
Age, y (155; 6)	0.00 (-0.00, 0.01)	0.235	–	–
BMI, kg.m ² (155; 6)	0.00 (-0.02, 0.02)	0.899	–	–
FVC, % predicted (154; 6)	-0.00 (-0.01, 0.01)	0.864	–	–
Interface type [oronasal] (155; 6)	-0.16 (-0.44, 0.13)	0.276	–	–
Study design [RCT] (155; 6)	0.40 (0.06, 0.74)	0.020*	0.26 (-0.10, 0.62)	0.162
Study duration, months (155; 6)	-0.02 (-0.11, 0.07)	0.639	–	–
Effects of NIV intensity on the final model				
NIV intensity Z-score	–	–	-0.18 (-1.16, 0.80)	0.720
(Baseline PaCO ₂ * Disease category [CWD]) * NIV intensity	–	–	-0.35 (-0.67, -0.02)	0.035

BMI, body mass index; CWD, chest wall disorders; FVC, forced vital capacity; NIV, noninvasive ventilation; RCT, randomized controlled trial

* Variable included in the final model

III.B.2. Contrôle de la perméabilité des voies aériennes supérieures

Nous avons vu précédemment que la notion de perméabilité des VAS devait être abordée à différentes étapes de la prise en charge : au diagnostic (hypoventilation alvéolaire isolée ou associée à un SAS), au cours de la titration puis au cours du suivi (événements résiduels perturbant l'efficacité et la tolérance du traitement). L'intérêt d'un meilleur phénotypage des patients et la place de la PPC doivent encore être précisés et seront discutés ultérieurement dans la partie « futures perspectives ». La place des modes hybrides d'auto-ajustement de la PEP semble prometteuse mais n'a été évaluée que sur de courtes périodes (titration) et son intérêt au long cours n'est pas démontré. De plus, les industriels font preuve d'une certaine opacité quant aux algorithmes de réaction des différents dispositifs dont l'application dans des études cliniques aurait méritée d'être précédée d'évaluations sur banc afin d'aiguiller le clinicien dans le choix de ces modes et des dispositifs en fonction des avantages, inconvénients et profils de réponses de chacun. C'est dans cet objectif que nous proposons une évaluation originale sur banc d'essai de la réponse de plusieurs dispositifs aux événements respiratoires nocturnes de différentes natures (Apnées/Hypopnées, Obstructives/Centrales) **(cf. Publication n°7 - Annexe)**. Enfin, nous avons abordé toute la complexité de la sémiologie des interactions patients ventilateurs et des événements résiduels sous traitement qui sont encore à ce jour affaire d'experts. Un précieux effort de standardisation a été proposé par le Groupe Somno VNI (147,149) mais l'émergence des modes hybrides et l'identification d'évènements « inhabituels » **(cf. Publication n°5)** (179) nécessitera probablement des mises à jour dans les années à venir.

En l'absence de recommandations formelles, les réglages initiaux de la PEP se basent souvent sur des recommandations d'experts, des habitudes de centres, ou la présence et la sévérité de l'obstruction sur l'enregistrement diagnostique lorsque celui-ci est disponible. Cependant, la proposition d'un « paradigme applicable à tous » est difficilement justifiable notamment devant la grande hétérogénéité des pathologies rencontrées. Il est important de ne pas régler de niveaux de PEP trop élevés de manière empirique, sans obstructions documentées (au diagnostic ou résiduelles). En effet, dans certaines indications (eg. SLA), bien qu'il n'y ait pas de différence significative sur les échanges gazeux, l'ajout de 4 cmH₂O de PEP était associé à une augmentation des fuites et des auto déclenchements assortis d'une réduction du temps de sommeil profond et d'une augmentation de la fragmentation du sommeil et de l'activité sympathique (180). A contrario, certains auteurs mettaient en avant le rôle de la PEP également dans le contrôle de l'hypoventilation alvéolaire. Dans l'étude d'Eliott et al, 5 cmH₂O de PEP améliorait le contrôle de l'hypoventilation alvéolaire chez 7 patients avec atteinte neuromusculaire ou squelettiques (mais pas dans la BPCO) (181). Ces résultats contradictoires soulignent l'importance d'un suivi rigoureux de la ventilation, et de son efficacité, tant sur le plan de la correction de l'hypercapnie que sur la question de perméabilité des VAS.

PUBLICATION n° 5 : Obstruction expiratoire sous ventilation non invasive chez les patients atteints de myopathie de Duchenne : Analyse pas à pas d'un pattern obstructif inhabituel

Expiratory obstruction in patients with Duchenne muscular dystrophy under non-invasive ventilation: A step-by-step analysis of a new obstructive pattern

Antoine Leotard, Mathieu Delorme, Vincent Delord, Myriam Niel-Duriez, David Orlikowski, Djillali Annane, Hélène Prigent and Frédéric Lofaso

Chron Respir Dis. 2021 Jan-Dec;18:14799731211036901.doi: 10.1177/14799731211036901.

Messages clés :

- Première description d'un profil d'obstruction « inhabituel » débutant à l'expiration sous VNI en mode barométrique dans la myopathie de Duchenne.
- Ce pattern obstructif pourrait être fréquent chez le patient Duchenne ventilé en mode barométrique.
- Correction du phénomène par l'augmentation des niveaux de PEP

IV- Synthèse et futures directions

IV.A. Synthèse des principaux résultats

IV.A.1. Optimiser la VNI nocturne par le prisme de l'interface

Bien que l'interface oronasale semble instinctivement problématique chez les patients neuromusculaires (autonomie de retrait, sécurité, obstructions induites...) nous n'avons pas été en mesure de confirmer notre hypothèse de départ d'une supériorité du masque nasale, ni dans cette population (**cf. Publication n°2**) (165), ni plus largement dans le champ de la VNI toutes indications confondues (**cf. Publication n°6 – Annexe**) (166). Nos résultats suggèrent qu'il n'est pas possible de simplement dupliquer les informations concernant les interfaces obtenues chez des patients sous PPC à un collectif sous VNI. A ce titre, l'apport des « BIG DATA » pourrait être intéressant mais quid de l'obtention de ces données devant la rareté de ces pathologies et l'hétérogénéité des tableaux cliniques et des pratiques.

Le bon questionnement n'est peut être finalement pas « Est-ce que l'interface oronasale pose un problème ? » mais plutôt « Pourquoi mon patient a besoin d'une interface oronasale ? », « puis-je envisager le retour à une interface nasale ? », ou encore « comment maîtriser les fuites à la bouche sans avoir recours à une interface oronasale ? ». Autant de questions qui devront faire l'objet de futures publications. Les questions d'autonomie pourraient être résolues par d'éventuels développements industriels ou encore en impliquant des ergothérapeutes dans la mise en place de la ventilation.

En attendant, en l'absence de supériorité démontrée d'un type d'interface dans cette indication spécifique, la stratégie doit donc reposer sur un compromis

entre confort, tolérance, efficacité et sécurité à l'échelle individuelle et donc être évalué au cas par cas **(cf. Table 5 et Figure 14)**.

Cette stratégie implique la prise en compte globale de l'autonomie du patient et de son environnement (rôle de l'ergothérapeute ?). Ainsi les modalités d'interfaces nasales ou narinaire devraient être privilégiées en cas d'autonomie limitée des membres supérieurs et les capacités de retrait autonome toujours évaluées dès la mise en place en privilégiant des harnais de manipulation plus aisée (aimants...). Il est important de prendre en compte également la tolérance cutanée en mettant à disposition du patient plusieurs interfaces afin de faire varier les points d'appuis et d'éviter ainsi la survenue d'escarre notamment de l'arrête nasale. La réflexion autour du choix de l'interface doit également prendre en compte la possibilité de parler (appeler à l'aide), de boire et de manger sous ventilation et ce d'autant plus que la nécessité de ventilation au masque s'étend à la journée.

Enfin, nous avons montré que dans cette population le changement d'interface peut s'accompagner d'une diminution d'efficacité de la VNI **(cf. publication n°2)** (165) suggérant que toute modification devrait reposer sur une prescription médicale justifiée et devrait s'accompagner d'une surveillance rapprochée de l'efficacité et de la tolérance de la VNI durant la période de transition.

Table 5. Avantages et inconvénients classiquement associés aux différents types d'interfaces.

Interface	AVANTAGES	INCONVENIENTS	REMARQUES
Nasale	<ul style="list-style-type: none"> - Encombrement réduit - Bouche libre : alimentation, hydratation et parole possibles 	<ul style="list-style-type: none"> - Fuites buccales - Obstruction, sècheresse voir saignements nasal - Port de lunettes 	<ul style="list-style-type: none"> - Première intention ? - Sécurité ?
Narinaire (sous-narinaire)	<ul style="list-style-type: none"> - Encombrement réduit - Bouche libre : alimentation, hydratation et parole possibles - Port de lunettes - Limitation des lésions cutanées 	<ul style="list-style-type: none"> - Fuites buccales - Obstruction, sècheresse voir saignements nasal - Pressions d'insufflations limitées 	<ul style="list-style-type: none"> - En alternance si escarre nasale ? - port de lunettes ?
Bucco-nasale	<ul style="list-style-type: none"> - Limite les fuites buccales - Possibilité de pressions d'insufflations plus élevées 	<ul style="list-style-type: none"> - Couvre la bouche : alimentation, hydratation et appel impossible, vomissements, pannes - Port de lunettes - Lésions cutanées (escarre nasale) - Claustrophobie - Aérophagie - Obstruction induite des VAS 	<ul style="list-style-type: none"> - A réserver aux patients « autonomes » ou « accompagnés » ?
Bucco-sous narinaire	<ul style="list-style-type: none"> - Limite les fuites buccales - Port de lunettes - Limitation des lésions cutanées 	<ul style="list-style-type: none"> - Couvre la bouche : alimentation, hydratation et appel impossible, vomissements, pannes - Aérophagie - Obstruction induite des VAS 	<ul style="list-style-type: none"> - En alternance si escarre nasale ? - port de lunettes ?
Embout buccal	<ul style="list-style-type: none"> - Ventilation intermittente : alimentation, hydratation et parole possibles - Pas d'appui cutané - Pas de claustrophobie 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoventilation de déconnexion - Inconfort lié aux alarmes - Déformations orthodontiques si utilisation au long cours 	<ul style="list-style-type: none"> - A envisager systématiquement si ventilation diurne ?

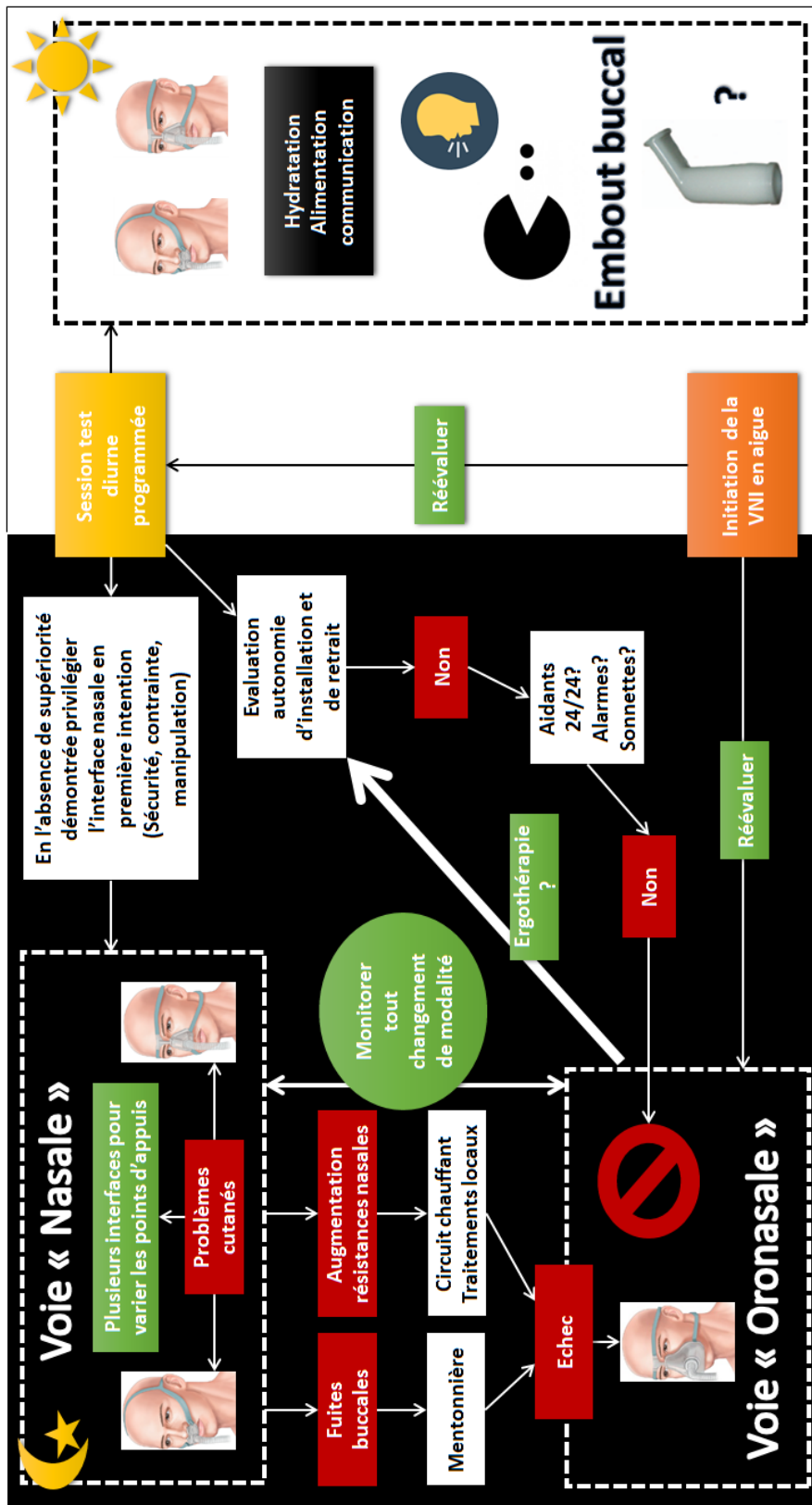


Figure 14 : Interface de ventilation non invasive dans les pathologies neuromusculaires

IV.A.2. Optimiser la VNI nocturne par le prisme des paramètres

Si le niveau de contrôle de l'hypercapnie semble être dépendant de « l'intensité » de la ventilation chez les patients restrictifs d'origine thoracique, ces résultats ne sont pas confirmés dans la population de patient avec atteinte respiratoire restrictive d'origine neuromusculaire (**cf. Publication n° 4**). En revanche, notre étude a confirmé que l'observance était un déterminant essentiel de la PCO₂ finale dans l'ensemble de la cohorte suggérant que chez ces patients elle doit être privilégiée (confort ?) par rapport à l'intensité stricto sensu. Les résultats encourageants de notre étude ancillaire (**cf. Publication n°3**) (178) sur l'impact des « niveaux de ventilation » n'ont donc pas été confirmés dans notre méta-analyse ; cependant, cette dernière s'intéressait aux niveaux de PCO₂ diurne sur les gaz du sang tandis que la première reposait sur les niveaux de capnie nocturne. De futures études prospectives mériteraient de venir étayer ces résultats, notamment sur les paramètres gazométriques nocturnes et en intégrant des notions de confort, de tolérance, de fuites et de qualité du sommeil.

En outre, nos résultats remettent en cause la pertinence de l'association de pathologies restrictives d'origine thoracique et d'origine neuromusculaires dans le champ de la recherche clinique sur la VNI. Trop souvent associée afin de « gonfler » les effectifs restreint des essais cliniques, nos résultats invitent à interpréter avec précautions les résultats de ces études de populations « hétérogènes » et à minima de prévoir des analyses de sensibilité dans le futur.

A ce stade il est donc difficile de formuler des recommandations « génériques », applicables à tous en termes d'intensité de ventilation et les recommandations d'experts (GAVO2) sont renforcées par ces résultats :

- « *Les réglages initiaux sont adaptés à chaque malade et sont fonction de l'atteinte respiratoire prédominante responsable de l'hypoventilation alvéolaire* » → Avec la nécessité d'un meilleur phénotypage des patients afin de renforcer le choix des paramètres initiaux.
- « *L'adaptation des réglages doit être à la fois continue et lentement progressive* » dans l'objectif de privilégier dans un premier temps le confort et la tolérance. → Avec la nécessité de préciser la place et le cadre réglementaire de la télémédecine, du télésuivi et des équipes mobiles de ventilation pour faciliter l'accès à cette adaptation progressive.

Sans introduire forcément la notion de « haute intensité », il est donc indispensable de « monitorer » l'efficacité de la ventilation dans la mesure où une proportion non négligeable de patients neuromusculaires demeurent insuffisamment ventilés (141,143) **(cf. Publication n°3)** (178).

L'émergence des modes « hybrides » d'auto-ajustement se présente comme une réponse à ces approches personnalisée et à la variabilité des besoins au cours du temps mais le manque de transparence des industriels avec de grande variabilité entre les différents dispositifs et des réponses parfois inadaptées aux différents évènements respiratoires **(cf. Publication n°7 – Annexe)** freine leur utilisation et la réserve à des centres experts.

IV.B. Futures directions

IV.B.1. Accessibilité, diagnostic précoce

Toutes les étapes de la prise en charge des patients neuromusculaires se veulent multidisciplinaires et hautement spécialisées. Malheureusement, cela repose sur un nombre limité d'équipes expertes, le plus souvent hospitalières, surchargées et pas nécessairement accessibles dans le bassin de vie des patients. Cela est un facteur limitant majeur notamment au moment du dépistage et du diagnostic de l'insuffisance respiratoire qui, nous l'avons vu, gagne à être explorée précocement et réévaluée de manière régulière dans le temps.

Le développement de l'ambulatoire et du diagnostic hors les murs est un premier élément de réponse à ces problématiques d'accessibilité et sa faisabilité a été confirmée pour des outils simples comme l'oxy-capnographie (42). Malheureusement, nous avons vu que la stratégie diagnostique optimale repose sur une association de mesures de l'hypoventilation alvéolaire diurne et nocturne (GDS, Oxy-capnographie) mais aussi de la fonction respiratoire (EFR), de la perméabilité des VAS et du sommeil (PSG, PV) pour un meilleur phénotypage des patients. Le développement de ces stratégies de dépistage « exhaustives » à domicile nécessite la création d'équipes mobiles spécialisées ou l'ouverture des possibilités de dépistage à des prestataires extérieurs.

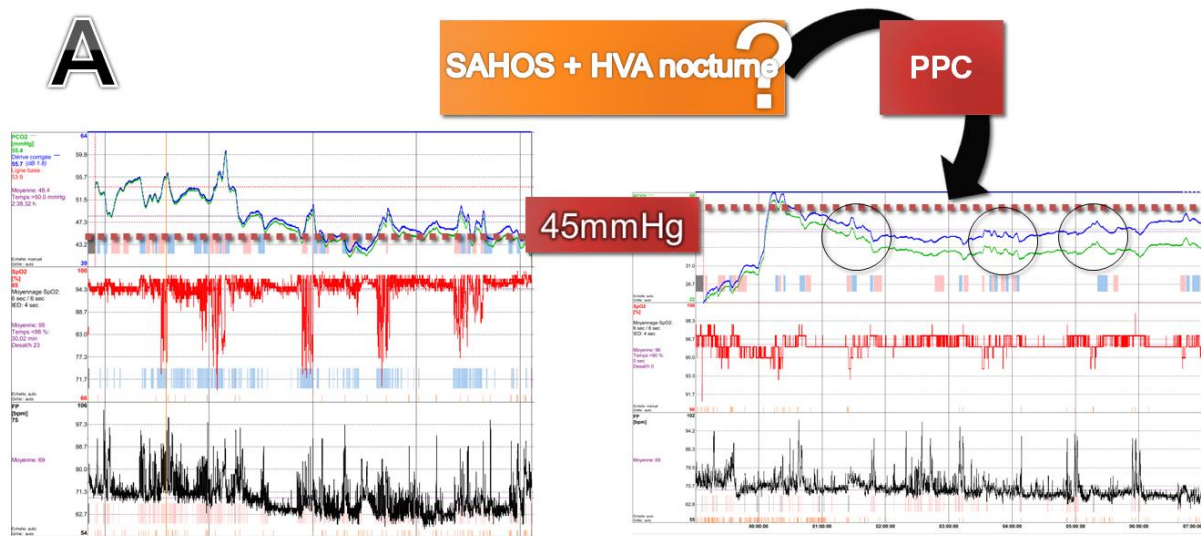
Le développement de la e-Santé pourrait également participer à l'amélioration de l'accessibilité au diagnostic précoce par le biais de la télé expertise, du e-learning et des technologies de l'information, permettant respectivement un accès facilité aux avis « d'experts », à la compétence et aux connaissances utiles (182).

IV.B.2. Phénotypage et place de la PPC ?

Nous avons abordé tout au long de cette thèse la grande hétérogénéité des atteintes respiratoires dans le champ des pathologies neuromusculaire et la nécessité de promouvoir des stratégies de dépistage complexes intégrant à la fois l'évaluation de la fonction respiratoire et des échanges gazeux mais également de la perméabilité des VAS en écartant un syndrome d'apnées du sommeil associé ou isolé.

Au-delà de l'étape du diagnostic le rôle de la PPC reste à préciser dans cette population. S'il paraît déraisonnable d'envisager cette option chez les patients avec insuffisance respiratoire sévère et hypercapnie diurne, ou chez les patients avec une évolution rapide et inévitable vers l'insuffisance respiratoire (Duchenne, SLA) sa prescription semble légitime chez les patients présentant un syndrome d'apnées du sommeil sévère isolé (sans hypercapnie diurne ni nocturne associée) au même titre qu'en population générale. La prise de décision est plus difficile dans les situations intermédiaires de patients présentant un SAS sévère avec une hypercapnie nocturne modérée. La **Figure 15** illustre ces difficultés en présentant deux cas de syndromes d'apnées du sommeil sévères associés à une hypercapnie nocturne modérée (d'origine neuromusculaire). Dans le premier cas (**cf. Figure 15.A.**) la mise en place d'une PPC permet la correction des événements obstructifs (régression de l'aspect en dent de scie sur la courbe d'oxymétrie) ainsi que la résolution de l'hypercapnie nocturne. Dans le second exemple (**cf. Figure 15.B.**) l'introduction de la PPC permet encore une fois la correction des événements obstructifs en dépit de la persistance de plages de désaturations prolongées et d'élévation de la PtcCO₂ organisées en cluster pouvant correspondre aux phases de sommeil paradoxal.

La réalisation d'études prospectives randomisées pourrait permettre de préciser les indications de ce traitement comme cela a déjà été le cas dans d'autres étiologies d'insuffisance respiratoire comme le syndrome obésité hypoventilation (172). De telles études devraient s'attacher à identifier des seuils (Capacité vitale ? Niveaux de capnie nocturne ? Sévérité du SAS ?) et des phénotypes de patients répondeurs et non répondeurs. Elles devront également proposer des analyses coût-efficacité. Malheureusement de telles études impliquent des effectifs d'autant plus large que l'hétérogénéité de la population est grande, et leur réalisation dans le champ de maladies rares semble compromise.



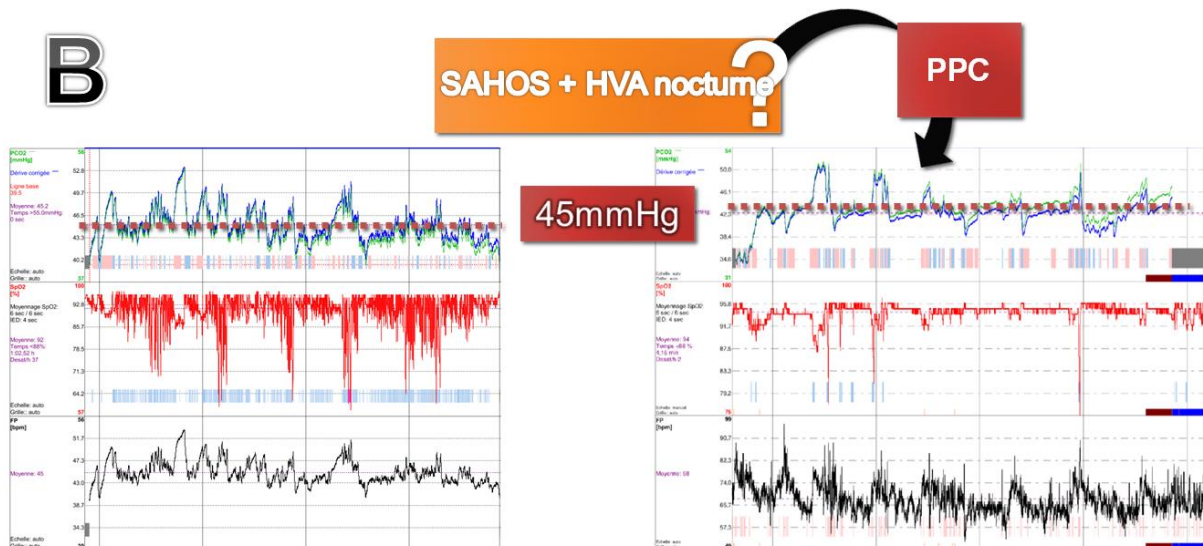


Figure 15 : Résultats de capnographie transcutanée nocturne avant et après introduction de la PPC chez deux patients neuromusculaires présentant un SAS sévère avec hypercapnie nocturne et sans hypercapnie diurne. (A) Notez la régression de l’aspect en dent de scie sur la courbe d’oxymétrie ainsi que la résolution de l’hypercapnie nocturne après introduction de la PPC ; (B) On note la régression de l’aspect en dent de scie sur la courbe d’oxymétrie mais la persistance de plages de désaturations prolongées et d’élévation de la PtcCO₂ organisées en cluster pouvant correspondre aux phases de sommeil paradoxal

IV.B.3. Promouvoir l’observance

Les résultats de notre méta-analyse (**cf. Publication n°4**) confirment que l’observance est l’un des principaux déterminants de l’efficacité du traitement par VNI sur la réduction de la PCO₂ à moyen terme. Malheureusement les données disponibles suggèrent des profils d’adhérence hétérogènes et encore souvent insuffisants au sein de la population de patients neuromusculaires (126–128). Une

part non négligeable de la variabilité de l'adhérence n'est pas expliquée par les données classiques (démographiques, sévérité de la maladie...) (183) et l'identification de déterminants spécifiques pourrait permettre de mettre en place des actions précoces chez les patients "à risque" d'abandon ou de mauvaise observance. Des études préalables s'intéressant à d'autres interventions ont montré l'importance des aspects psychologique, de « l'empowerment patient » (processus de promotion et d'amélioration des compétences des patients à connaître leurs besoins et résoudre leurs problèmes afin d'avoir le sentiment de contrôler leur santé) et des « intentions de comportement » dans la prédiction des « comportements objectivement mesurés » (184–188). Ces éléments n'ont pas été évalués (ou de manière superficielle) dans le champ de la VNI à notre connaissance.

Nous pensons que l'adhésion à long terme à la VNI chez les patients atteints de pathologies neuromusculaires dépend d'interactions multifactorielles entre des éléments facilitateurs et des obstacles spécifiques en plus des déterminants habituels de l'observance.

- L'occurrence de fuites non intentionnelles pourrait être plus élevée chez les patients atteints de pathologies neuromusculaires, d'autant plus que la plupart d'entre eux ne sont pas capables d'ajuster eux-mêmes l'interface pendant la nuit. Cela entraîne fréquemment une traction excessive des sangles de l'interface, responsable de complications cutanées et de l'apparition d'obstructions résiduelles pouvant interférer avec l'utilisation de la VNI.
- Chez les patients neuromusculaires, l'autonomie liée à l'interface (en particulier l'autonomie de mise en place et de retrait) peut également

interférer avec l'observance notamment en l'absence de présence d'aidants la nuit.

- La disponibilité des aidants et des soignants, l'amélioration des symptômes et la satisfaction des patients vis-à-vis des prescripteurs et des prestataires de soins à domicile pourraient également jouer un rôle important dans les comportements d'observance.
- Enfin, les déterminants psychologiques et comportementaux (Attitude envers le comportement, norme subjective, contrôle comportemental perçu, intention de comportement) et les croyances pourraient être fortement impliqués dans l'adhésion des patients à la VNI.

Pour améliorer la qualité de vie liée à la santé et l'acceptation, la tolérance et l'efficacité à long terme de la VNI, une meilleure compréhension des éléments facilitateurs et des obstacles à l'adhérence est nécessaire. L'identification des déterminants d'abandon du traitement pourrait permettre de mettre en évidence les cibles futures d'amélioration de l'observance et conduire à des interventions spécifiques lors de la mise en place de la VNI et lors du suivi à long terme. Nous préparons actuellement un projet multicentrique pour répondre à ces objectifs (**cf. Figure 16**).

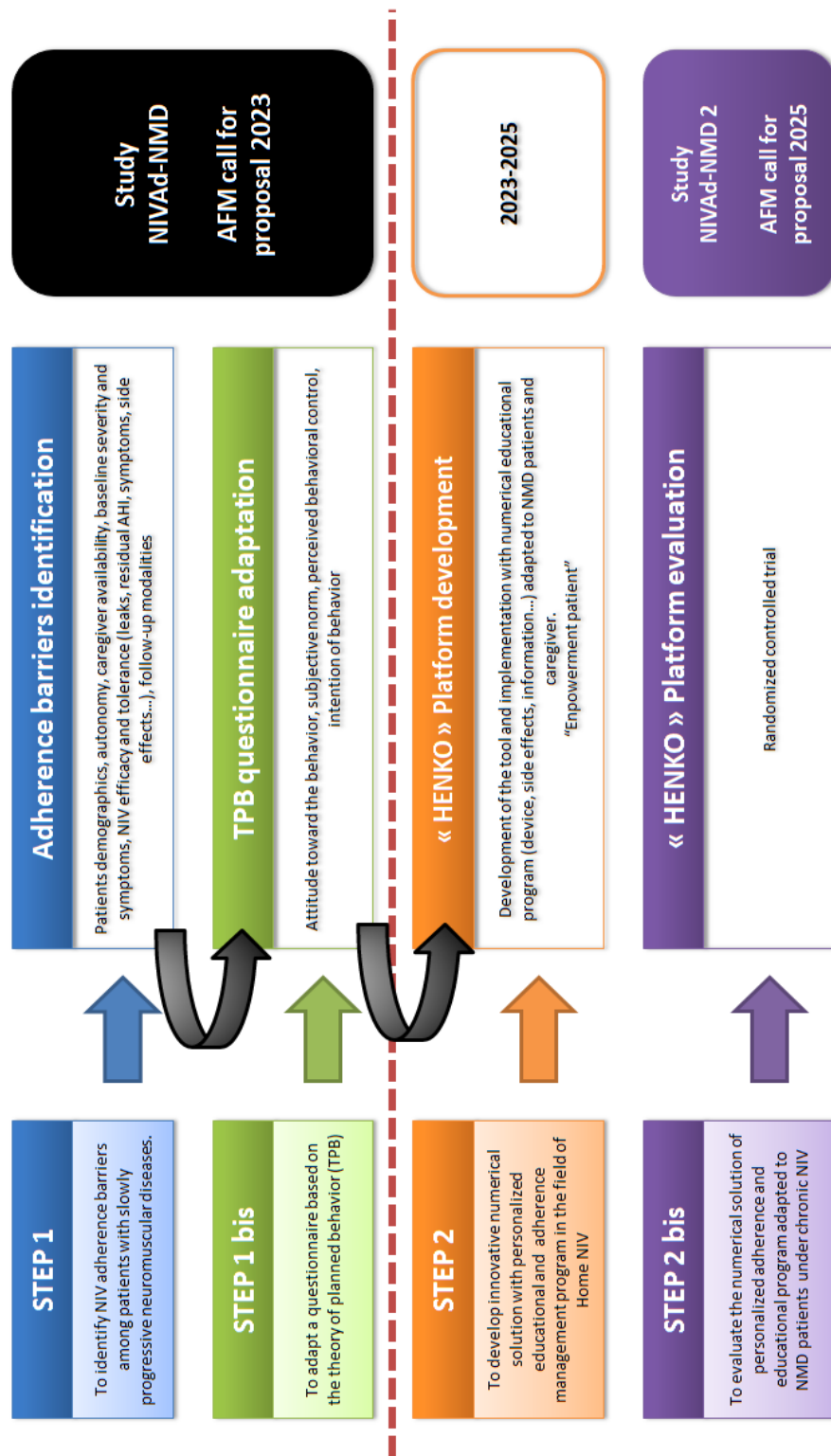


Figure 16 : Projet NIVAd-NMD : Identification des déterminants de l'adhérence à la VNI chez les patients neuromusculaires, développement d'une plateforme d'optimisation de l'adhérence et évaluation de son efficacité.

IV.B.4. Place de la Télémédecine et de la e-Santé

Le concept d'e-Santé regroupe de nombreux outils et pratiques parmi lesquelles la télé expertise, la télé consultation et la télé surveillance pourraient offrir des perspectives d'amélioration de la prise en charge respiratoire des patients neuromusculaires.

Dans le champ des pathologies neuromusculaires le parcours patient repose sur de nombreux interlocuteurs médicaux, paramédicaux et de la sphère sociale dont les interactions, pourtant primordiales, sont encore trop souvent limitées et pourraient bénéficier d'une gestion de dossier centralisée afin de favoriser les échanges et la coordination des soins au moyen des outils numériques.

Le manque d'accessibilité des équipes spécialisées, la multiplicité des interlocuteurs, et les difficultés en lien avec la mobilité des patients contraignent nombre d'entre eux à prévoir des temps de transport importants, inconfortables, itératifs, souvent onéreux et mobilisant leurs aidants pour de « simples » consultations. Ces difficultés, non contente de perturber la qualité du suivi, renforcent les inégalités territoriales et contribue encore trop souvent au retard diagnostic de l'insuffisance respiratoire.

La télémédecine (télé expertise, télé consultations, télé surveillance) offre des perspectives nouvelles de réponses à ces difficultés afin d'améliorer le parcours de soins des patient neuromusculaires. Dans le champ de la santé respiratoire, ces perspectives sont prometteuses à toutes les étapes, du diagnostic jusqu'au au suivi, en passant par la titration de la VNI et l'identification précoces des exacerbations.

L'amélioration de l'accessibilité au diagnostic a été abordée plus haut et pourrait reposer sur le développement de la télé expertise, du e-learning et des technologies de l'information et de la communication (informations utiles, fiables et de qualité facilement accessibles et identifiables).

Le télésuivi de la VNI a bénéficié ces dernières années d'efforts importants de la part des industriels afin de rendre accessible un certain nombre de données d'intérêt à tout moment et à distance pour les cliniciens et les prestataires. Ces données permettent d'ores et déjà (pour certains dispositifs en tout cas) d'améliorer la prise en charge initiale en permettant aux prescripteurs (de concert avec les prestataires) d'identifier rapidement des problématiques spécifiques (observance, fuites, évènements résiduels...) et d'ajuster progressivement les paramètres de la VNI. Néanmoins, le niveau de détails des données accessibles est souvent insuffisant pour proposer des ajustements pointus de la ventilation et la « masse » de données trop importante pour permettre une surveillance continue et l'identification de problématiques ponctuelles à plus long terme.

La mise en place de programmes de télésurveillance pourrait répondre à ces limites en générant des alertes spécifiques (identification d'indicateurs précoces de décompensation ou d'abandon de traitement) et en améliorant l'accès aux données détaillées (Amélioration du niveau de précision de l'analyse). Ces programmes sont en cours de développement mais leurs « contours » mériteraient d'être précisés tant sur le plan du cadre réglementaire (« qui surveille ? ») que sur le plan clinique (« que surveille-t-on ? »). Ces efforts sont en marche et ont été abordés dans d'autres indications de ventilation au long cours comme par exemple dans la BPCO, où les

variations de fréquences respiratoires et de proportion de cycles déclenchés étaient prédictives de la survenue d'exacerbations (189). Cela est d'autant plus intéressant dans l'optique du développement ambulatoire que certains auteurs ont démontré la faisabilité de la prise en charge des décompensations respiratoires via « l'hospitalisation à domicile » chez les patients neuromusculaires avec une diminution des coûts de santé (190).

Malheureusement, les études évaluant l'impact de la télémédecine sont encore rares dans le champ des maladies neuromusculaires, et s'intéressent principalement aux pathologies d'évolution rapide (SLA) où le télésuivi, couplé ou non à des téléconsultations, a démontré son efficacité (191–193). D'autres études pilotes sont porteuses de promesses avec des bénéfices sur la réduction des consultations et hospitalisations non programmées dans ces populations (194,195).

Néanmoins, si toutes ces perspectives semblent promettre une amélioration de la prise en charge ventilatoire de nos patients, la démonstration scientifique rigoureuse de leur efficacité ne devra pas être négligée au dépend de la précipitation à mettre en place ces outils innovants. De plus, à l'heure de la multiplication des outils numériques de surveillance continue, le respect de l'intimité et de l'avis des patients devra être pris en compte. C'est dans cet objectif que nous conduisons actuellement en partenariat avec l'AFM une enquête nationale : « attentes et besoins des patients neuromusculaires vis-à-vis de la télémédecine en santé respiratoire : état des lieux via un questionnaire standardisé ».

IV.B.5. Développement d'outils de suivi clinique

Le suivi et l'adaptation progressive des paramètres de la VNI nocturne reposent aujourd'hui majoritairement sur les données extraites des ventilateurs de plus en plus accessibles grâce au développement du télésuivi. Malheureusement, entre les consultations (dont les délais sont souvent importants), la prise en compte des aspects cliniques est souvent difficile et insuffisante.

Il serait utile de pouvoir recueillir de manière simplifiée, et concomitante de l'analyse des données du télésuivi, un certain nombre d'informations cliniques relatives à la ventilation (« Avez-vous trop d'air ou au contraire insuffisamment ? », « Est-ce que le ventilateur vous suit ? », « Est-ce que l'air arrive assez vite ? » cf. conseils du GAVO2 2022), aux symptômes respiratoires (S3NIV) (196) à la qualité du sommeil (Epworth, PSQI), à la qualité de vie (QOL-NMD) (197) et aux effets indésirables fréquemment rencontrés sous VNI. Ce dernier point manque encore de standardisation et le développement d'outils de recueil systématique des effets indésirables sous VNI serait probablement utile.

Ces éléments cliniques pourraient être recueillis par les prestataires de santé à domicile ou par le biais d'applications permettant d'intégrer la clinique (questions spécifiques et questionnaires standardisés) aux données machines afin d'améliorer la prise de décision pour l'optimisation de la ventilation à distance au cours du suivi ambulatoire.

IV.B.6. Intégration et évaluation des développements industriels

Ces dernières décennies ont vu l'émergence de progrès constants concernant les dispositifs de ventilation à domicile qui se veulent toujours plus petits, légers, silencieux et avec une ergonomie augmentée. En parallèle, le développement d'algorithmes de réponse automatique, des logiciels intégrés aux ventilateurs et du télé suivi offrent des perspectives de progrès majeurs dans la prise en charge respiratoire des patients neuromusculaires dans les années à venir. D'autres développements sont toujours possibles et nécessaires mais se heurtent parfois au manque d'intérêt des industriels pour des pathologies rares et par conséquent moins « lucratives ».

IV.B.6.a. Mesure de l'effort respiratoire

La mesure de l'effort respiratoire est indispensable à la classification adéquate des événements respiratoires résiduels et des asynchronies patients-ventilateurs. Jusque récemment cette mesure de l'effort respiratoire n'était pas disponible en routine clinique et nécessitait la réalisation de polygraphie ventilatoire ou polysomnographie en milieu hospitalier. Désormais la possibilité d'implémenter des bandes thoraciques et abdominales directement sur certains ventilateurs permet une analyse plus fine des événements respiratoires résiduels et des asynchronies patient ventilateurs. Cependant, à l'heure actuelle, ce nouvel outil permet simplement une analyse visuelle sans possibilités de « coder » et comptabiliser les événements afin de produire un rapport. Cette limite pourrait être adressée par le développement de polygraphes « intégrés » ou « connectés » aux ventilateurs de routine et facilement implémentables au domicile des patients (en cours de d'évaluation dans notre

centre). D'autres méthodes de mesure de l'effort miniaturisées ou d'implémentation plus simple en ambulatoire mériteraient d'être évaluées comme l'apport de l'EMG para sternal (151) ou encore l'analyse des mouvements mandibulaires dont la pertinence est bien démontrée en ventilation spontanée mais pas encore sous ventilation mécanique (198,199).

IV.B.6.b. « Automatisation »

Dans les domaines du sommeil et de la ventilation non invasive, le concept du « tout automatique » est encore loin d'être atteint tant sur le plan de l'analyse des courbes que de l'ajustement des paramètres de ventilation. L'automatisation de l'analyse des courbes de débit pourrait permettre d'améliorer l'accessibilité à des informations nécessitant habituellement un haut niveau d'expertise et extrêmement chronophages pour ces mêmes experts. Cela est particulièrement vrai pour l'analyse automatique des asynchronies pour lequel de premiers résultats semblent prometteurs (200). Nous avons abordé précédemment le rationnel du développement des modes d'ajustement automatiques et leurs limites (**cf. Publication n° 7 – Annexe**).

IV.B.7. Intégration de l'ensemble des composantes : concept de l'hôpital virtuel de ventilation ?

Au regard des données de la littérature abordées tout au long de cette thèse et des innovations industrielles numériques et techniques des dernières décennies, une évolution des pratiques médicales et paramédicales dans le champ de la VNI est

indispensable. Cette évolution concerne à la fois les « techniques » (mode « hybride », télémédecine, polygraphes intégrés, intelligence artificielle) mais également les « lieux » de prise en charge (en faveur de l'ambulatoire et du domicile) et la « communication » (partage de contenu d'éducation thérapeutique, interactions triangulaires patients/prestataires/prescripteurs et interactions ville/hôpital). Le rationnel du développement de ces techniques est évidemment renforcé dans la population de patients neuromusculaires en raison des difficultés et des coûts inhérents à la prise en charge du handicap (accessibilité, transport, structures adaptées, compensations techniques, aide humaine...).

Pour répondre aux exigences de ces nouveaux modèles cliniques et faciliter la prise en charge des patients, il est nécessaire d'imaginer, de développer et d'évaluer des solutions humaines (équipes mobiles de ventilation) et numériques (hôpital virtuel de ventilation à domicile, algorithme prédictif de décompensation respiratoire).

Nous avons vu précédemment que les données de la littérature encouragent le développement de la prise en charge ambulatoire des patients ventilés notamment dans le champ du handicap neurologique et neuromusculaire. Cette prise en charge nécessite le développement d'équipes mobiles spécialisées capable d'intervenir à tous les stades de la prise en charge en intégrant les nouveaux modèles cliniques :

- Initiation de la VNI (voir dès le diagnostic)
 - o Possibilité de mise en place initiale à domicile en situation écologique, limitant les déplacements de patients lourdement handicapés et les hospitalisations.

- Mettre en place les solutions de polygraphie intégrée à domicile pour la titration optimale de la VNI
- Bénéficier d'un haut niveau d'expertise pour l'utilisation des nouveaux modes de ventilation hybride à domicile
- Suivi de la VNI
 - Gestion rapide par des équipes entraînées des alertes relevées grâce au développement de la télésurveillance et de la compétence
 - Compétences spécifiques pour la réalisation à domicile et l'interprétation d'exams habituellement réalisés en milieu hospitalier (polygraphies intégrées, capnographie)
 - Gestion des décompensations efficace grâce à l'amélioration des possibilités de dépistage précoce et aux possibilités d'intervention rapide en milieu écologique.

Enfin ces nouveaux modèles cliniques pourraient s'appuyer sur un effort de standardisation et de centralisation des données afin de répondre aux limites du système actuel :

- Multiplicité des prestataires/constructeurs/machines/logiciels
 - Flux d'information difficile à récupérer/appréhender
- Rareté des équipes spécialisées
 - Listes d'attente
 - Distance
- Déplacements réguliers de patients avec handicap parfois lourd
 - Inconfort patient

- Environnement inadapté
- Coût important
- Difficultés à identifier, récupérer, hiérarchiser les informations et à prioriser les interventions

Nous proposons ci-dessous le cahier des charges théorique d'une telle structure numérique (**cf. Figure 17**) :

- Centraliser les informations relatives au suivi et à la prise en charge des patients ventilés en situation de handicap (dossier médical).
- Aider à la hiérarchisation des problématiques pour proposer des interventions précoces et adaptées (télésuivi, télésurveillance).
- Favoriser les échanges patients/prestataires/Médecins au moyen d'une plateforme unique et intuitive.
- Favoriser les interactions avec la médecine de ville (télé expertise)
- Faciliter l'accès aux connaissances utiles (e-learning).
- Prise en compte de la dimension clinique par l'envoi de questionnaires standardisés.
- Favoriser l'accès aux centres de références via des consultations dématérialisées (téléconsultations).
- Améliorer le parcours patient.
- Améliorer l'implication du patient dans sa prise en charge.
- Implémenter du contenu d'éducation thérapeutique et de promotion de l'adhérence.
- Forum d'échanges patients.

- Réduction des coûts de santé inhérents à la réduction des déplacements et des hospitalisations.
- Favoriser la recherche (effectifs importants, données centralisées et systématisées).

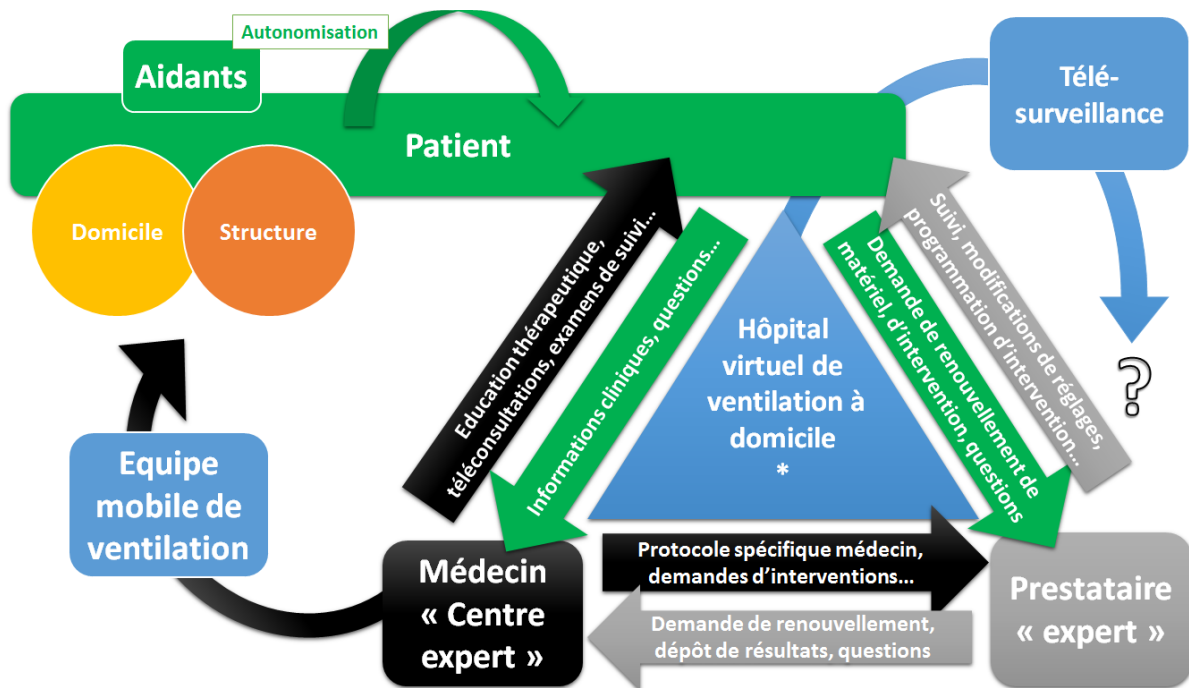


Figure 17 : Concept de l'hôpital virtuel de ventilation

*Plateforme unique de centralisation des données, de télé expertise, téléconsultations et télésurveillance

CONCLUSION GENERALE

L'efficacité et la nécessité de la VNI précoce chez les patients présentant une insuffisance respiratoire restrictive d'origine neuromusculaire n'est plus à démontrer. Cependant, ce traitement chronique et contraignant, chez des patients dont l'environnement est déjà « surmédicalisé », continue de poser des difficultés d'observance et de tolérance. L'intérêt est donc grandissant en faveur de l'amélioration des techniques de VNI afin d'optimiser non seulement son efficacité mais également la tolérance et l'adhérence au traitement. Malheureusement, les progrès dans cette indication sont largement freinés par la rareté et l'hétérogénéité des pathologies, les contraintes d'accessibilité liées au handicap et l'intérêt limité des industriels par rapport à d'autres indications de VNI plus répandues. Pour toutes ces raisons, il est également difficile de proposer des recommandations applicables à tous.

Ainsi, nous n'avons pas été en mesure de démontrer de supériorité d'un type d'interface chez des patients ventilés au long cours. A contrario, nous avons mis en évidence que, dans cette population fragile, toute modification des modalités de ventilation et notamment du masque devait être monitorée de manière rigoureuse (efficacité, tolérance et sécurité) et reposer systématiquement sur une prescription médicale. Tout l'enjeu est de garantir une ventilation efficace tout en préservant la sécurité (appel à l'aide, retrait autonome si urgence) et l'autonomie des patients (hydratation, alimentation, communication). En ce sens des développements industriels orientés sur l'autonomie de manipulation de l'interface sont à espérer et la

place de l'ergothérapeute pour l'intégration de la VNI dans l'environnement du patient et son autonomie de manipulation à évaluer.

Au contraire des évolutions récentes observées dans le champ de l'insuffisance respiratoire chronique obstructive (BPCO), le niveau « d'intensité » de la VNI (Fréquence et aide inspiratoire élevée) ne semble pas influencer le niveau de capnie diurne des patients neuromusculaires. De futures études semblent malgré tout nécessaires en raison de la proportion importante de patients insuffisamment ventilés et des résultats préliminaires observés sur les niveaux de capnie nocturne au cours de cette thèse. Ces futures études devront prendre soin de ne pas « mélanger » les patients avec insuffisance respiratoire restrictive d'origine pariétale et d'origine neuromusculaires dans la mesure où l'intensité de la VNI semble avoir un impact différent dans ces deux groupes de patients. La place des modes automatiques pour pallier à ces difficultés de choix des réglages de ventilation est encore loin d'être démontrée et l'opacité du fonctionnement de ces derniers invite à la plus grande prudence dans leur utilisation comme l'indique les résultats obtenus sur banc d'essai.

Finalement, le déterminant le plus « universel » de la correction de l'hypoventilation alvéolaire pourrait reposer sur l'observance au traitement. Dans cette population, elle résulte d'interactions complexes entre des facteurs démographiques, médicaux, psychologiques et liés au traitement sans que ces interactions ne soient encore complètement élucidées. De futures études devront s'intéresser à ces déterminants et proposer des actions concrètes pour optimiser ce paramètre.

La prise en charge ventilatoire reste donc à ce stade affaire de spécialistes nécessitant un haut niveau d'expertise et des ajustements personnalisés. L'industriel et le développement technique ne sont pas encore en mesure de remplacer l'expert dans le cadre de cette prise en charge complexe et multidisciplinaire avec, donc, la nécessité d'améliorer l'accessibilité aux équipes spécialisées pour les patients (dépistage, mise en place, suivi) et à la compétence pour les praticiens. Dans un futur proche, le développement et l'implémentation de la télémédecine devront jouer un rôle majeur dans ces objectifs en permettant respectivement : (i) d'une part la réalisation de téléconsultations et la mise en place d'un télésuivi et d'une télésurveillance adaptée ; (ii) d'autre part le développement de la formation et du consulting auprès des centres experts. Tous ces éléments s'intégreront également dans le développement de la médecine ambulatoire qui présente un intérêt tout particulier chez ces patients en situation d'autonomie limitée et dépendants d'un environnement hautement adapté.

Toutes ces perspectives sont alléchantes et les promesses d'une amélioration de la prise en charge ventilatoire de nos patients réelles. Néanmoins, la démonstration scientifique rigoureuse de leur efficacité ne devra pas être négligée aux dépens de la précipitation à mettre en place ces outils innovants.

REFERENCES

1. Annane D, Orlikowski D, Chevret S. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 13 déc 2014;(12):CD001941.
2. Leger P, Bedicam JM, Cornette A, Reybet-Degat O, Langevin B, Polu JM, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest*. janv 1994;105(1):100- 5.
3. McKim DA, Road J, Avendano M, Abdool S, Cote F, Duguid N, et al. Home mechanical ventilation: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. août 2011;18(4):197- 215.
4. Rabec C, Georges M, Kabeya NK, Baudouin N, Massin F, Reybet-Degat O, et al. Evaluating noninvasive ventilation using a monitoring system coupled to a ventilator: a bench-to-bedside study. *Eur Respir J*. oct 2009;34(4):902- 13.
5. Lebret M, Arnol N, Contal O, Martinot JB, Tamisier R, Pepin JL, et al. Nasal obstruction and male gender contribute to the persistence of mouth opening during sleep in CPAP-treated obstructive sleep apnoea. *Respirol Carlton Vic*. oct 2015;20(7):1123- 30.
6. McArdle N, Rea C, King S, Maddison K, Ramanan D, Ketheeswaran S, et al. Treating Chronic Hypoventilation With Automatic Adjustable Versus Fixed EPAP Intelligent Volume-Assured Positive Airway Pressure Support (iVAPS): A Randomized Controlled Trial. *Sleep*. 1 oct 2017;40(10).
7. Orr JE, Coleman J, Criner GJ, Sundar KM, Tsai SC, Benjafield AV, et al. Automatic EPAP intelligent volume-assured pressure support is effective in patients with chronic respiratory failure: A randomized trial. *Respirol Carlton Vic*. déc 2019;24(12):1204- 11.
8. Lassen HCA Andersen H Engelbreth-Holm A. Management of Life-Threatening Poliomyelitis Copenhagen 1952-1956 : With a Survey of Autopsy Findings in 115 Cases.; 1956.
9. Kelly FE, Fong K, Hirsch N, Nolan JP. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. *Clin Med Lond Engl*. août 2014;14(4):376- 9.
10. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet Lond Engl*. 18 avr 1981;1(8225):862- 5.
11. Ellis ER, Bye PT, Bruderer JW, Sullivan CE. Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease. Positive-pressure ventilation through a nose mask. *Am Rev Respir Dis*. janv 1987;135(1):148- 52.

12. Bach JR, Alba AS. Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. *Chest*. janv 1990;97(1):52- 7.
13. Carrey Z, Gottfried SB, Levy RD. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest*. janv 1990;97(1):150- 8.
14. Heckmatt JZ, Loh L, Dubowitz V. Night-time nasal ventilation in neuromuscular disease. *Lancet Lond Engl*. 10 mars 1990;335(8689):579- 82.
15. Gay PC, Patel AM, Viggiano RW, Hubmayr RD. Nocturnal nasal ventilation for treatment of patients with hypercapnic respiratory failure. *Mayo Clin Proc*. juill 1991;66(7):695- 703.
16. Waldhorn RE. Nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation with bi-level positive airway pressure (BiPAP) in respiratory failure. *Chest*. févr 1992;101(2):516- 21.
17. Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax*. juin 1995;50(6):604- 9.
18. Piper AJ, Sullivan CE. Effects of long-term nocturnal nasal ventilation on spontaneous breathing during sleep in neuromuscular and chest wall disorders. *Eur Respir J*. juill 1996;9(7):1515- 22.
19. Raphael JC, Chevret S, Chastang C, Bouvet F. Randomised trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy. French Multicentre Cooperative Group on Home Mechanical Ventilation Assistance in Duchenne de Boulogne Muscular Dystrophy. *Lancet Lond Engl*. 25 juin 1994;343(8913):1600- 4.
20. Barbé F, Quera-Salva MA, de Lattre J, Gajdos P, Agustí AG. Long-term effects of nasal intermittent positive-pressure ventilation on pulmonary function and sleep architecture in patients with neuromuscular diseases. *Chest*. nov 1996;110(5):1179- 83.
21. Vianello A, Bevilacqua M, Salvador V, Cardaioli C, Vincenti E. Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation in advanced Duchenne's muscular dystrophy. *Chest*. févr 1994;105(2):445- 8.
22. Brasil Santos D, Vaugier I, Boussaïd G, Orlikowski D, Prigent H, Lofaso F. Impact of Noninvasive Ventilation on Lung Volumes and Maximum Respiratory Pressures in Duchenne Muscular Dystrophy. *Respir Care*. nov 2016;61(11):1530- 5.
23. Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation in neuromuscular disease. Enough is enough! *Chest*. févr 1994;105(2):337- 8.

24. Robert D, Gérard M, Leger P, Buffat J, Jennequin J, Holzapfel L, et al. [Permanent mechanical ventilation at home via a tracheotomy in chronic respiratory insufficiency]. *Rev Fr Mal Respir.* 1983;11(6):923- 36.
25. Peters SG, Viggiano RW. Home mechanical ventilation. *Mayo Clin Proc.* déc 1988;63(12):1208- 13.
26. Duiverman ML, Bladder G, Meinesz AF, Wijkstra PJ. Home mechanical ventilatory support in patients with restrictive ventilatory disorders: a 48-year experience. *Respir Med.* janv 2006;100(1):56- 65.
27. Povitz M, Rose L, Shariff SZ, Leonard S, Welk B, Jenkyn KB, et al. Home Mechanical Ventilation: A 12-Year Population-Based Retrospective Cohort Study. *Respir Care.* avr 2018;63(4):380- 7.
28. Patel N, Chong K, Baydur A. Methods and Applications in Respiratory Physiology: Respiratory Mechanics, Drive and Muscle Function in Neuromuscular and Chest Wall Disorders. *Front Physiol.* 2022;13:838414.
29. Campbell EJ. RESPIRATORY FAILURE. *Br Med J.* 5 juin 1965;1(5448):1451- 60.
30. Rialp G, Raurich JM, Llompарт-Pou JA, Ayestarán I, Ibáñez J. Central respiratory drive in patients with neuromuscular diseases. *Respir Care.* mars 2013;58(3):450- 7.
31. Edwards RH. The diaphragm as a muscle. Mechanisms underlying fatigue. *Am Rev Respir Dis.* févr 1979;119(2 Pt 2):81- 4.
32. Chaudri MB, Liu C, Hubbard R, Jefferson D, Kinnear WJ. Relationship between supramaximal flow during cough and mortality in motor neurone disease. *Eur Respir J.* mars 2002;19(3):434- 8.
33. McNicholas WT. Impact of sleep in respiratory failure. *Eur Respir J.* avr 1997;10(4):920- 33.
34. Perrin C, D'Ambrosio C, White A, Hill NS. Sleep in restrictive and neuromuscular respiratory disorders. *Semin Respir Crit Care Med.* févr 2005;26(1):117- 30.
35. Aboussouan LS, Mireles-Cabodevila E. Sleep-Disordered Breathing in Neuromuscular Disease: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Chest.* 2017;152(4):880- 92.
36. Labanowski M, Schmidt-Nowara W, Guilleminault C. Sleep and neuromuscular disease: frequency of sleep-disordered breathing in a neuromuscular disease clinic population. *Neurology.* nov 1996;47(5):1173- 80.
37. Piper A. Sleep abnormalities associated with neuromuscular disease: pathophysiology and evaluation. *Semin Respir Crit Care Med.* juin 2002;23(3):211- 9.

38. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, et al. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil.* janv 2001;82(1):123- 8.
39. Prigent H, Orlikowski D, Laforêt P, Letilly N, Falaize L, Pellegrini N, et al. Supine volume drop and diaphragmatic function in adults with Pompe disease. *Eur Respir J.* juin 2012;39(6):1545- 6.
40. Simonds AK. Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease. *Chest.* déc 2006;130(6):1879- 86.
41. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax.* déc 2005;60(12):1019- 24.
42. Bauman KA, Kurili A, Schmidt SL, Rodriguez GM, Chiodo AE, Sitrin RG. Home-based overnight transcutaneous capnography/pulse oximetry for diagnosing nocturnal hypoventilation associated with neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil.* janv 2013;94(1):46- 52.
43. Trucco F, Pedemonte M, Fiorillo C, Tan HL, Carlucci A, Brisca G, et al. Detection of early nocturnal hypoventilation in neuromuscular disorders. *J Int Med Res.* mars 2018;46(3):1153- 61.
44. Annane D, Quera-Salva MA, Lofaso F, Vercken JB, Lesieur O, Fromageot C, et al. Mechanisms underlying effects of nocturnal ventilation on daytime blood gases in neuromuscular diseases. *Eur Respir J.* janv 1999;13(1):157- 62.
45. Nauffal D, Doménech R, Martínez García MA, Compte L, Macián V, Perpiñá M. Noninvasive positive pressure home ventilation in restrictive disorders: outcome and impact on health-related quality of life. *Respir Med.* oct 2002;96(10):777- 83.
46. Markström A, Sundell K, Lysdahl M, Andersson G, Schedin U, Klang B. Quality-of-life evaluation of patients with neuromuscular and skeletal diseases treated with noninvasive and invasive home mechanical ventilation. *Chest.* nov 2002;122(5):1695- 700.
47. Crescimanno G, Misuraca A, Purrazzella G, Greco F, Marrone O. Subjective sleep quality in stable neuromuscular patients under non-invasive ventilation. *Sleep Med.* oct 2014;15(10):1259- 63.
48. Chouri-Pontarollo N, Borel JC, Tamisier R, Wuyam B, Levy P, Pépin JL. Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: impact of noninvasive ventilation. *Chest.* janv 2007;131(1):148- 55.
49. Contal O, Janssens JP, Dury M, Delguste P, Aubert G, Rodenstein D. Sleep in ventilatory failure in restrictive thoracic disorders. Effects of treatment with non invasive ventilation. *Sleep Med.* avr 2011;12(4):373- 7.

50. Boentert M, Brenscheidt I, Glatz C, Young P. Effects of non-invasive ventilation on objective sleep and nocturnal respiration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* sept 2015;262(9):2073- 82.
51. Pierucci P, Crimi C, Carlucci A, Carpagnano GE, Janssens JP, Lujan M, et al. REINVENT: ERS International survey on REstrictive thoracic diseases IN long term home noninvasive VENTilation. *ERJ Open Res.* avr 2021;7(2):00911- 2020.
52. Dreher M, Rauter I, Storre JH, Geiseler J, Windisch W. When should home mechanical ventilation be started in patients with different neuromuscular disorders? *Respirol Carlton Vic.* sept 2007;12(5):749- 53.
53. Wolfe LF, Benditt JO, Aboussouan L, Hess DR, Coleman JM, ONMAP Technical Expert Panel. Optimal NIV Medicare Access Promotion: Patients With Thoracic Restrictive Disorders: A Technical Expert Panel Report From the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care, the American Academy of Sleep Medicine, and the American Thoracic Society. *Chest.* nov 2021;160(5):e399- 408.
54. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest.* août 1999;116(2):521- 34.
55. Georges M, Nguyen-Baranoff D, Griffon L, Foignot C, Bonniaud P, Camus P, et al. Usefulness of transcutaneous PCO₂ to assess nocturnal hypoventilation in restrictive lung disorders. *Respirol Carlton Vic.* oct 2016;21(7):1300- 6.
56. Böing S, Randerath WJ. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. *J Thorac Dis.* août 2015;7(8):1273- 85.
57. Orlikowski D, Prigent H, Quera Salva MA, Heming N, Chaffaut C, Chevret S, et al. Prognostic value of nocturnal hypoventilation in neuromuscular patients. *Neuromuscul Disord NMD.* avr 2017;27(4):326- 30.
58. Strumpf DA, Millman RP, Hill NS. The management of chronic hypoventilation. *Chest.* août 1990;98(2):474- 80.
59. Tan GP, McArdle N, Dhaliwal SS, Douglas J, Rea CS, Singh B. Patterns of use, survival and prognostic factors in patients receiving home mechanical ventilation in Western Australia: A single centre historical cohort study. *Chron Respir Dis.* nov 2018;15(4):356- 64.
60. Schellhas V, Glatz C, Beecken I, Okegwo A, Heidbreder A, Young P, et al. Upper airway obstruction induced by non-invasive ventilation using an oronasal interface. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2018;22(3):781 - 8.
61. West SD, Lochmüller H, Hughes J, Atalaia A, Marini-Bettolo C, Baudouin SV, et al. Sleepiness and Sleep-related Breathing Disorders in Myotonic Dystrophy and

- Responses to Treatment: A Prospective Cohort Study. *J Neuromuscul Dis.* 29 nov 2016;3(4):529- 37.
62. Ji KH, Bae JS. CPAP therapy reverses weakness of myasthenia gravis: role of obstructive sleep apnea in paradoxical weakness of myasthenia gravis. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 avr 2014;10(4):441 - 2.
 63. Polat P, Pham H, Li J, Bagai K. Improvement of Neuropathy Symptoms With Treatment of Obstructive Sleep Apnea in a Patient With Charcot-Marie-Tooth Disease. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 févr 2018;14(2):289- 91.
 64. Puruckherr M, Mehta JB, Girish MR, Byrd RP, Roy TM. Severe obstructive sleep apnea in a patient with spinal muscle atrophy. *Chest.* nov 2004;126(5):1705- 7.
 65. Katayama M, Naritomi H, Nishio H, Watanabe T, Teramoto S, Kanda F, et al. Long-term stabilization of respiratory conditions in patients with spinal muscular atrophy type 2 by continuous positive airway pressure: a report of two cases. *Kobe J Med Sci.* 28 déc 2011;57(3):E98-105.
 66. Albdewi MA, Liistro G, El Tahry R. Sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease. *Sleep Breath Schlaf Atm.* mai 2018;22(2):277 - 86.
 67. Hannan LM, Rautela L, Berlowitz DJ, McDonald CF, Cori JM, Sheers N, et al. Randomised controlled trial of polysomnographic titration of noninvasive ventilation. *Eur Respir J.* mai 2019;53(5):1802118.
 68. Toussaint M, Chatwin M, Soudon P. Mechanical ventilation in Duchenne patients with chronic respiratory insufficiency: clinical implications of 20 years published experience. *Chron Respir Dis.* 2007;4(3):167 - 77.
 69. Karakurt S, Fanfulla F, Nava S. Is it safe for patients with chronic hypercapnic respiratory failure undergoing home noninvasive ventilation to discontinue ventilation briefly? *Chest.* mai 2001;119(5):1379- 86.
 70. Simonelli C, Paneroni M, Vitacca M. An implementation protocol for noninvasive ventilation prescription: the physiotherapist's role in an Italian hospital. *Respir Care.* avr 2013;58(4):662- 8.
 71. Patout M, Arbane G, Cuvelier A, Muir JF, Hart N, Murphy PB. Polysomnography versus limited respiratory monitoring and nurse-led titration to optimise non-invasive ventilation set-up: a pilot randomised clinical trial. *Thorax.* janv 2019;74(1):83- 6.
 72. Doménech-Clar R, Nauffal-Manssur D, Compte-Torrero L, Rosales-Almazán MD, Martínez-Pérez E, Soriano-Melchor E. Adaptation and follow-up to noninvasive home mechanical ventilation: ambulatory versus hospital. *Respir Med.* nov 2008;102(11):1521 - 7.

73. Pallero M, Puy C, Güell R, Pontes C, Martí S, Torres F, et al. Ambulatory adaptation to noninvasive ventilation in restrictive pulmonary disease: a randomized trial with cost assessment. *Respir Med.* juill 2014;108(7):1014- 22.
74. Hazenberg A, Kerstjens H a. M, Prins SCL, Vermeulen KM, Wijkstra PJ. Initiation of home mechanical ventilation at home: a randomised controlled trial of efficacy, feasibility and costs. *Respir Med.* sept 2014;108(9):1387- 95.
75. van den Biggelaar RJM, Hazenberg A, Cobben NAM, Gaytant MA, Vermeulen KM, Wijkstra PJ. A Randomized Trial of Initiation of Chronic Noninvasive Mechanical Ventilation at Home vs In-Hospital in Patients With Neuromuscular Disease and Thoracic Cage Disorder: The Dutch Homerun Trial. *Chest.* déc 2020;158(6):2493- 501.
76. Duiverman ML, Vonk JM, Bladder G, van Melle JP, Nieuwenhuis J, Hazenberg A, et al. Home initiation of chronic non-invasive ventilation in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax.* mars 2020;75(3):244- 52.
77. Lofaso F, Prigent H, Tiffreau V, Menoury N, Toussaint M, Monnier AF, et al. Long-term mechanical ventilation equipment for neuromuscular patients: meeting the expectations of patients and prescribers. *Respir Care.* janv 2014;59(1):97- 106.
78. Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, De Muralt B, Fitting JW, Chevrolet JC, et al. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest.* janv 2003;123(1):67- 79.
79. Tuggey JM, Elliott MW. Randomised crossover study of pressure and volume non-invasive ventilation in chest wall deformity. *Thorax.* oct 2005;60(10):859- 64.
80. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax.* avr 2010;65(4):303- 8.
81. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens H a. M, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med.* févr 2014;108(2):329- 37.
82. Schwarz SB, Magnet FS, Windisch W. Why High-Intensity NPPV is Favourable to Low-Intensity NPPV: Clinical and Physiological Reasons. *COPD.* août 2017;14(4):389- 95.
83. Storre JH, Matrosovich E, Ekkernkamp E, Walker DJ, Schmoor C, Dreher M, et al. Home mechanical ventilation for COPD: high-intensity versus target volume noninvasive ventilation. *Respir Care.* sept 2014;59(9):1389- 97.

84. Cantero C, Adler D, Pasquina P, Uldry C, Egger B, Prella M, et al. Long-Term Noninvasive Ventilation in the Geneva Lake Area: Indications, Prevalence, and Modalities. *Chest*. juill 2020;158(1):279- 91.
85. Patout M, Lhuillier E, Kaltsakas G, Benattia A, Dupuis J, Arbane G, et al. Long-term survival following initiation of home non-invasive ventilation: a European study. *Thorax*. nov 2020;75(11):965- 73.
86. Fanfulla F, Delmastro M, Berardinelli A, Lupo ND, Nava S. Effects of different ventilator settings on sleep and inspiratory effort in patients with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2005;172(5):619- 24.
87. Hart N, Hunt A, Polkey MI, Fauroux B, Lofaso F, Simonds AK. Comparison of proportional assist ventilation and pressure support ventilation in chronic respiratory failure due to neuromuscular and chest wall deformity. *Thorax*. nov 2002;57(11):979- 81.
88. Berry RB, Chediak A, Brown LK, Finder J, Gozal D, Iber C, et al. Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 oct 2010;6(5):491 - 509.
89. Janssens JP, Michel F, Schwarz EI, Prella M, Bloch K, Adler D, et al. Long-Term Mechanical Ventilation: Recommendations of the Swiss Society of Pulmonology. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 10 déc 2020;1- 36.
90. Jaye J, Chatwin M, Dayer M, Morrell MJ, Simonds AK. Autotitrating versus standard noninvasive ventilation: a randomised crossover trial. *Eur Respir J*. mars 2009;33(3):566- 71.
91. Crescimanno G, Marrone O, Vianello A. Efficacy and comfort of volume-guaranteed pressure support in patients with chronic ventilatory failure of neuromuscular origin. *Respirol Carlton Vic*. mai 2011;16(4):672- 9.
92. Janssens JP, Metzger M, Sforza E. Impact of volume targeting on efficacy of bi-level non-invasive ventilation and sleep in obesity-hypoventilation. *Respir Med*. févr 2009;103(2):165- 72.
93. Murphy PB, Davidson C, Hind MD, Simonds A, Williams AJ, Hopkinson NS, et al. Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax*. août 2012;67(8):727- 34.
94. Patel SI, Gay P, Morgenthaler TI, Olson EJ, Shamoun FE, Kashyap R, et al. Practical Implementation of a Single-Night Split-Titration Protocol With BPAP-ST and AVAPS in Patients With Neuromuscular Disease. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 déc 2018;14(12):2031 - 5.
95. Sunkonkit K, Al-Saleh S, Chiang J, Hamilton A, Medin D, Syed F, et al. Volume-assured pressure support mode for noninvasive ventilation: can it improve

overnight adherence in children with neuromuscular disease? *Sleep Breath Schlaf Atm.* 19 janv 2021;

96. Saddi V, Thambipillay G, Pithers S, Moody M, Martin B, Blecher G, et al. Average volume-assured pressure support vs conventional bilevel pressure support in pediatric nocturnal hypoventilation: a case series. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 1 mai 2021;17(5):925- 30.
97. Andrade RGS de, Piccin VS, Nascimento JA, Viana FML, Genta PR, Lorenzi-Filho G. Impact of the type of mask on the effectiveness of and adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia.* déc 2014;40(6):658- 68.
98. Chen LY, Chen YH, Hu SW, Lin MT, Lee PL, Chiang AA, et al. In search of a better CPAP interface: A network meta-analysis comparing nasal masks, nasal pillows and oronasal masks. *J Sleep Res.* 12 juill 2022;e13686.
99. Lemarié E, Valeyre D, Housset B, Godard P. [Sleep apnea syndrome: clinical practice guidelines]. *Rev Mal Respir.* sept 2010;27(7):804- 5.
100. Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *PloS One.* 2013;8(5):e64382.
101. Andrade RGS, Viana FM, Nascimento JA, Drager LF, Moffa A, Brunoni AR, et al. Nasal vs Oronasal CPAP for OSA Treatment: A Meta-Analysis. *Chest.* 2018;153(3):665- 74.
102. Massie CA, Hart RW. Clinical outcomes related to interface type in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome who are using continuous positive airway pressure. *Chest.* avr 2003;123(4):1112- 8.
103. Ryan S, Garvey JF, Swan V, Behan R, McNicholas WT. Nasal pillows as an alternative interface in patients with obstructive sleep apnoea syndrome initiating continuous positive airway pressure therapy. *J Sleep Res.* juin 2011;20(2):367- 73.
104. Fitzpatrick MF, McLean H, Urton AM, Tan A, O'Donnell D, Driver HS. Effect of nasal or oral breathing route on upper airway resistance during sleep. *Eur Respir J.* nov 2003;22(5):827- 32.
105. Borel JC, Gakwaya S, Masse JF, Melo-Silva CA, Sériès F. Impact of CPAP interface and mandibular advancement device on upper airway mechanical properties assessed with phrenic nerve stimulation in sleep apnea patients. *Respir Physiol Neurobiol.* 15 août 2012;183(2):170- 6.
106. Vrijisen B, Buyse B, Belge C, Testelmans D. Upper airway obstruction during noninvasive ventilation induced by the use of an oronasal mask. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 sept 2014;10(9):1033- 5.

107. Fleck RJ, Mahmoud M, McConnell K, Shott SR, Gutmark E, Amin RS. An adverse effect of positive airway pressure on the upper airway documented with magnetic resonance imaging. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* juin 2013;139(6):636- 8.
108. Schorr F, Genta PR, Gregório MG, Danzi-Soares NJ, Lorenzi-Filho G. Continuous positive airway pressure delivered by oronasal mask may not be effective for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* août 2012;40(2):503- 5.
109. Beecroft J, Zanon S, Lukic D, Hanly P. Oral continuous positive airway pressure for sleep apnea: effectiveness, patient preference, and adherence. *Chest.* déc 2003;124(6):2200- 8.
110. Lebret M, Arnol N, Martinot JB, Tamisier R, Deschaux C, Pépin JL, et al. Nasal Obstruction Symptom Evaluation Score to Guide Mask Selection in CPAP-Treated Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* sept 2018;159(3):590- 2.
111. Teo M, Amis T, Lee S, Falland K, Lambert S, Wheatley J. Equivalence of nasal and oronasal masks during initial CPAP titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 1 juill 2011;34(7):951- 5.
112. Rowland S, Aiyappan V, Hennessy C, Catcheside P, Chai-Coezter CL, McEvoy RD, et al. Comparing the Efficacy, Mask Leak, Patient Adherence, and Patient Preference of Three Different CPAP Interfaces to Treat Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 janv 2018;14(1):101- 8.
113. Lebret M, Martinot JB, Arnol N, Zerillo D, Tamisier R, Pepin JL, et al. Factors Contributing to Unintentional Leak During CPAP Treatment: A Systematic Review. *Chest.* mars 2017;151(3):707- 19.
114. Willson GN, Piper AJ, Norman M, Chaseling WG, Milross MA, Collins ER, et al. Nasal versus full face mask for noninvasive ventilation in chronic respiratory failure. *Eur Respir J.* avr 2004;23(4):605- 9.
115. Fernandez R, Cabrera C, Rubinos G, Pando A, Galindo R, Rodríguez F, et al. Nasal versus oronasal mask in home mechanical ventilation: the preference of patients as a strategy for choosing the interface. *Respir Care.* sept 2012;57(9):1413- 7.
116. Mortimore IL, Whittle AT, Douglas NJ. Comparison of nose and face mask CPAP therapy for sleep apnoea. *Thorax.* avr 1998;53(4):290- 2.
117. McArdle N, Devereux G, Heidarnejad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 1999;159(4 Pt 1):1108- 14.
118. Chatwin M, Gonçalves M, Gonzalez-Bermejo J, Toussaint M, ENMC Respiratory Therapy Consortium. 252nd ENMC international workshop: Developing best

practice guidelines for management of mouthpiece ventilation in neuromuscular disorders. March 6th to 8th 2020, Amsterdam, the Netherlands. *Neuromuscul Disord NMD*. sept 2020;30(9):772- 81.

119. Ognà A, Prigent H, Falaize L, Leroux K, Santos D, Vaugier I, et al. Bench evaluation of commercially available and newly developed interfaces for mouthpiece ventilation. *Clin Respir J*. mars 2018;12(3):890- 4.
120. Nardi J, Leroux K, Orlikowski D, Prigent H, Lofaso F. Home monitoring of daytime mouthpiece ventilation effectiveness in patients with neuromuscular disease. *Chron Respir Dis*. févr 2016;13(1):67- 74.
121. Jolly G, Razakamanantsoa L, Fresnel E, Gharsallaoui Z, Cuvelier A, Patout M. Defining successful non-invasive ventilation initiation: Data from a real-life cohort. *Respirol Carlton Vic*. nov 2021;26(11):1067- 75.
122. Crescimanno G, Greco F, Marrone O. Monitoring noninvasive ventilation in neuromuscular patients: feasibility of unattended home polysomnography and reliability of sleep diaries. *Sleep Med*. mars 2014;15(3):336- 41.
123. Pasquina P, Adler D, Farr P, Bourqui P, Bridevaux PO, Janssens JP. What does built-in software of home ventilators tell us? An observational study of 150 patients on home ventilation. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2012;83(4):293- 9.
124. Janssens JP, Borel JC, Pépin JL, SomnoNIV Group. Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation. *Thorax*. mai 2011;66(5):438- 45.
125. Aarrestad S, Tollefsen E, Kleiven AL, Qvarfort M, Janssens JP, Skjøsberg OH. Validity of transcutaneous PCO₂ in monitoring chronic hypoventilation treated with non-invasive ventilation. *Respir Med*. mars 2016;112:112- 8.
126. Pascoe JE, Sawnani H, Hater B, Sketch M, Modi AC. Understanding adherence to noninvasive ventilation in youth with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(12):2035- 43.
127. Masoud O, Ramsay M, Suh ES, Kaltsakas G, Srivastava S, Pattani H, et al. Long-term adherence to home mechanical ventilation: a 10-year retrospective, single-centre cohort study. *J Thorac Dis*. oct 2020;12(Suppl 2):S120- 8.
128. Boussaïd G, Lofaso F, Santos DB, Vaugier I, Pottier S, Prigent H, et al. Factors influencing compliance with non-invasive ventilation at long-term in patients with myotonic dystrophy type 1: A prospective cohort. *Neuromuscul Disord NMD*. oct 2016;26(10):666- 74.
129. Ennis J, Rohde K, Chaput JP, Buchholz A, Katz SL. Facilitators and Barriers to Noninvasive Ventilation Adherence in Youth with Nocturnal Hypoventilation Secondary to Obesity or Neuromuscular Disease. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 déc 2015;11(12):1409- 16.

130. Jackson CE, Heiman-Patterson TD, Sherman M, Daohai YU, Kasarskis EJ, NUTRITION/NIV STUDY GROUP. Factors associated with Noninvasive ventilation compliance in patients with ALS/MND. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2021;22(sup1):40- 7.
131. Chao C, Berlowitz DJ, Howard ME, Rautela L, McDonald LA, Hannan LM. Measuring Adherence to Long-Term Noninvasive Ventilation. *Respir Care.* sept 2021;66(9):1469- 76.
132. Ferguson KA, Strong MJ, Ahmad D, George CF. Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest.* sept 1996;110(3):664- 9.
133. Crescimanno G, Greco F, Abbate A, Canino M, Bertini M, Marrone O. Subjective sleep quality in adult patients affected by Duchenne muscular dystrophy. Beyond nocturnal hypoventilation. *Sleep Med.* mai 2020;69:168- 71.
134. Zhu K, Rabec C, Gonzalez-Bermejo J, Hardy S, Aouf S, Escourrou P, et al. Combined effects of leaks, respiratory system properties and upper airway patency on the performance of home ventilators: a bench study. *BMC Pulm Med.* 21 nov 2017;17(1):145.
135. Meyer TJ, Pressman MR, Benditt J, McCool FD, Millman RP, Natarajan R, et al. Air leaking through the mouth during nocturnal nasal ventilation: effect on sleep quality. *Sleep.* juill 1997;20(7):561- 9.
136. Teschler H, Stampa J, Ragette R, Konietzko N, Berthon-Jones M. Effect of mouth leak on effectiveness of nasal bilevel ventilatory assistance and sleep architecture. *Eur Respir J.* déc 1999;14(6):1251- 7.
137. Gonzalez J, Sharshar T, Hart N, Chadda K, Raphaël JC, Lofaso F. Air leaks during mechanical ventilation as a cause of persistent hypercapnia in neuromuscular disorders. *Intensive Care Med.* avr 2003;29(4):596- 602.
138. Fernandez Alvarez R, Rubinos Cuadrado G, Rodriguez Jerez F, Garcia Garcia A, Rodriguez Menendez P, Casan Clara P. Home mechanical ventilation through mask: monitoring leakage and nocturnal oxygenation at home. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2013;85(2):132- 6.
139. Martí S, Ferré A, Sampol G, Pallero M, Romero O, Ferrer J, et al. Sleep increases leaks and asynchronies during home noninvasive ventilation: a polysomnographic study. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 27 juill 2021;
140. Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Arnol N, Meininger V, Kraoua S, Salachas F, et al. Prognostic value of efficiently correcting nocturnal desaturations after one month of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective monocentre observational cohort study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* sept 2013;14(5- 6):373- 9.

141. Ognà A, Nardi J, Prigent H, Quera Salva MA, Chaffaut C, Lamothe L, et al. Prognostic Value of Initial Assessment of Residual Hypoventilation Using Nocturnal Capnography in Mechanically Ventilated Neuromuscular Patients: A 5-Year Follow-up Study. *Front Med.* 2016;3:40.
142. Aarrestad S, Qvarfort M, Kleiven AL, Tollefsen E, Skjønsberg OH, Janssens JP. Diagnostic accuracy of simple tools in monitoring patients with chronic hypoventilation treated with non-invasive ventilation; a prospective cross-sectional study. *Respir Med.* nov 2018;144:30- 5.
143. Georges M, Rabec C, Monin E, Aho S, Beltramo G, Janssens JP, et al. Monitoring of noninvasive ventilation: comparative analysis of different strategies. *Respir Res.* 10 déc 2020;21(1):324.
144. Aarrestad S, Qvarfort M, Kleiven AL, Tollefsen E, Skjønsberg OH, Janssens JP. Sleep related respiratory events during non-invasive ventilation of patients with chronic hypoventilation. *Respir Med.* nov 2017;132:210- 6.
145. Georges M, Attali V, Golmard JL, Morélot-Panzini C, Crevier-Buchman L, Collet JM, et al. Reduced survival in patients with ALS with upper airway obstructive events on non-invasive ventilation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2016;87(10):1045- 50.
146. Crescimanno G, Greco F, Canino M, Bertini M, Marrone O. Contribution of transcutaneous capnography to the interpretation of abnormal respiratory events during noninvasive ventilation. *Sleep Med.* oct 2019;62:77- 9.
147. Gonzalez-Bermejo J, Perrin C, Janssens JP, Pepin JL, Mroue G, Léger P, et al. Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation. *Thorax.* juin 2012;67(6):546- 52.
148. Nilsestuen JO, Hargett KD. Using ventilator graphics to identify patient-ventilator asynchrony. *Respir Care.* févr 2005;50(2):202- 34; discussion 232-234.
149. Gonzalez-Bermejo J, Janssens JP, Rabec C, Perrin C, Lofaso F, Langevin B, et al. Framework for patient-ventilator asynchrony during long-term non-invasive ventilation. *Thorax.* 2019;74(7):715- 7.
150. Crescimanno G, Canino M, Marrone O. Asynchronies and sleep disruption in neuromuscular patients under home noninvasive ventilation. *Respir Med.* oct 2012;106(10):1478- 85.
151. Ramsay M, Mandal S, Suh ES, Steier J, Douiri A, Murphy PB, et al. Parasternal electromyography to determine the relationship between patient-ventilator asynchrony and nocturnal gas exchange during home mechanical ventilation set-up. *Thorax.* oct 2015;70(10):946- 52.

152. Guo YF, Sforza E, Janssens JP. Respiratory patterns during sleep in obesity-hypoventilation patients treated with nocturnal pressure support: a preliminary report. *Chest*. avr 2007;131(4):1090- 9.
153. Chatwin M, Heather S, Hanak A, Polkey MI, Simonds AK. Analysis of home support and ventilator malfunction in 1,211 ventilator-dependent patients. *Eur Respir J*. févr 2010;35(2):310- 6.
154. Hoit JD, Banzett RB, Lohmeier HL, Hixon TJ, Brown R. Clinical ventilator adjustments that improve speech. *Chest*. oct 2003;124(4):1512- 21.
155. Garguilo M, Leroux K, Lejaille M, Pascal S, Orlikowski D, Lofaso F, et al. Patient-controlled positive end-expiratory pressure with neuromuscular disease: effect on speech in patients with tracheostomy and mechanical ventilation support. *Chest*. mai 2013;143(5):1243- 51.
156. Garguilo M, Lejaille M, Vaugier I, Orlikowski D, Terzi N, Lofaso F, et al. Noninvasive Mechanical Ventilation Improves Breathing-Swallowing Interaction of Ventilator Dependent Neuromuscular Patients: A Prospective Crossover Study. *PloS One*. 2016;11(3):e0148673.
157. Amathieu R, Sauvat S, Reynaud P, Slavov V, Luis D, Dinca A, et al. Influence of the cuff pressure on the swallowing reflex in tracheostomized intensive care unit patients. *Br J Anaesth*. oct 2012;109(4):578- 83.
158. Toussaint M, Chatwin M, Verhulst S, Reyckler G. Preference of neuromuscular patients regarding equipment for daytime mouthpiece ventilation: A randomized crossover study. *Clin Respir J*. mars 2020;14(3):214- 21.
159. Chatwin M, Toussaint M, Gonçalves MR, Sheers N, Mellies U, Gonzales-Bermejo J, et al. Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: A state of the art review. *Respir Med*. mars 2018;136:98- 110.
160. Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *Am J Phys Med Rehabil*. juin 2002;81(6):411- 5.
161. Lacombe M, Del Amo Castrillo L, Boré A, Chapeau D, Horvat E, Vaugier I, et al. Comparison of three cough-augmentation techniques in neuromuscular patients: mechanical insufflation combined with manually assisted cough, insufflation-exsufflation alone and insufflation-exsufflation combined with manually assisted cough. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2014;88(3):215- 22.
162. Toussaint M, Chatwin M, Gonzales J, Berlowitz DJ, ENMC Respiratory Therapy Consortium. 228th ENMC International Workshop:: Airway clearance techniques in neuromuscular disorders Naarden, The Netherlands, 3-5 March, 2017. *Neuromuscul Disord NMD*. mars 2018;28(3):289- 98.

163. Nozoe KT, Polesel DN, Moreira GA, Pires GN, Akamine RT, Tufik S, et al. Sleep quality of mother-caregivers of Duchenne muscular dystrophy patients. *Sleep Breath Schlaf Atm.* mars 2016;20(1):129- 34.
164. Leotard A, Lebret M, Prigent H, Arnol N, Pépin JL, Hartley S, et al. [Factors associated with the type of mask used during nocturnal NIV in patients with neuromuscular disorders]. *Rev Mal Respir.* 22 janv 2020;
165. Léotard A, Lebret M, Daabek N, Prigent H, Destors M, Saint-Raymond C, et al. Impact of Interface Type on Noninvasive Ventilation Efficacy in Patients With Neuromuscular Disease: A Randomized Cross-Over Trial. *Arch Bronconeumol.* avr 2021;57(4):273- 80.
166. Lebret M, Léotard A, Pépin JL, Windisch W, Ekkernkamp E, Pallero M, et al. Nasal versus oronasal masks for home non-invasive ventilation in patients with chronic hypercapnia: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Thorax.* nov 2021;76(11):1108- 16.
167. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax.* juill 2009;64(7):561 - 6.
168. Struik FM, Sprooten RTM, Kerstjens H a. M, Bladder G, Zijnen M, Asin J, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax.* sept 2014;69(9):826- 34.
169. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 6 juin 2017;317(21):2177- 86.
170. Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M, et al. Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome. *Pickwick Study. Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2015;192(1):86- 95.
171. Masa JF, Corral J, Caballero C, Barrot E, Terán-Santos J, Alonso-Álvarez ML, et al. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea. *Thorax.* oct 2016;71(10):899- 906.
172. Masa JF, Mokhlesi B, Benítez I, Gomez de Terreros FJ, Sánchez-Quiroga MÁ, Romero A, et al. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 27 avr 2019;393(10182):1721 - 32.
173. Masa JF, Benítez I, Sánchez-Quiroga MÁ, Gomez de Terreros FJ, Corral J, Romero A, et al. Long-term Noninvasive Ventilation in Obesity Hypoventilation

Syndrome Without Severe OSA: The Pickwick Randomized Controlled Trial. *Chest*. sept 2020;158(3):1176- 86.

174. Mokhlesi B, Masa JF, Afshar M, Almadana Pacheco V, Berlowitz DJ, Borel JC, et al. The Effect of Hospital Discharge with Empiric Noninvasive Ventilation on Mortality in Hospitalized Patients with Obesity Hypoventilation Syndrome. An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. mai 2020;17(5):627- 37.
175. Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, Carlucci A, Chatwin M, Clini E, et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *Eur Respir J*. sept 2019;54(3):1901003.
176. Macrea M, Oczkowski S, Rochweg B, Branson RD, Celli B, Coleman JM, et al. Long-Term Noninvasive Ventilation in Chronic Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2020;202(4):e74- 87.
177. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurubhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, et al. Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 août 2019;200(3):e6- 24.
178. Léotard A, Delorme M, Hartley S, Khouri C, Lebret M, Lofaso F, et al. Non-invasive ventilation in neuromuscular diseases: should we use higher levels of ventilatory support? *Sleep Breath Schlaf Atm*. 20 juin 2022;
179. Léotard A, Delorme M, Delord V, Niel-Duriez M, Orlikowski D, Annane D, et al. Expiratory obstruction in patients with Duchenne muscular dystrophy under non-invasive ventilation: A step-by-step analysis of a new obstructive pattern. *Chron Respir Dis*. déc 2021;18:14799731211036900.
180. Crescimanno G, Greco F, Arriscato S, Morana N, Marrone O. Effects of positive end expiratory pressure administration during non-invasive ventilation in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis: A randomized crossover study. *Respirol Carlton Vic*. oct 2016;21(7):1307- 13.
181. Elliott MW, Simonds AK. Nocturnal assisted ventilation using bilevel positive airway pressure: the effect of expiratory positive airway pressure. *Eur Respir J*. mars 1995;8(3):436- 40.
182. Pearl PL, Sable C, Evans S, Knight J, Cunningham P, Lotrecchiano GR, et al. International telemedicine consultations for neurodevelopmental disabilities. *Telemed J E-Health Off J Am Telemed Assoc*. juin 2014;20(6):559- 62.
183. Hurvitz MS, Bhattacharjee R, Lesser DJ, Skalsky AJ, Orr JE. Determinants of usage and nonadherence to noninvasive ventilation in children and adults with Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 1 oct 2021;17(10):1973- 80.

184. Hugon A, Roustit M, Lehmann A, Saint-Raymond C, Borrel E, Hilleret MN, et al. Influence of intention to adhere, beliefs and satisfaction about medicines on adherence in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 27 juill 2014;98(2):222- 8.
185. Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organ Behav Hum Decis Process*. 1 déc 1991;50(2):179- 211.
186. Hardeman W, Johnston M, Johnston D, Bonetti D, Wareham N, Kinmonth AL. Application of the Theory of Planned Behaviour in Behaviour Change Interventions: A Systematic Review. *Psychol Health*. 1 janv 2002;17(2):123- 58.
187. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*. déc 1999;47(6):555- 67.
188. Hagger MS, Hardcastle SJ, Hu M, Kwok S, Lin J, Nawawi HM, et al. Effects of medication, treatment, and behavioral beliefs on intentions to take medication in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. oct 2018;277:493- 501.
189. Borel JC, Pelletier J, Taleux N, Briault A, Arnol N, Pison C, et al. Parameters recorded by software of non-invasive ventilators predict COPD exacerbation: a proof-of-concept study. *Thorax*. mars 2015;70(3):284- 5.
190. Vianello A, Savoia F, Pipitone E, Nordio B, Gallina G, Paladini L, et al. « Hospital at home » for neuromuscular disease patients with respiratory tract infection: a pilot study. *Respir Care*. déc 2013;58(12):2061- 8.
191. Vitacca M, Comini L, Tentorio M, Assoni G, Trainini D, Fiorenza D, et al. A pilot trial of telemedicine-assisted, integrated care for patients with advanced amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers. *J Telemed Telecare*. 2010;16(2):83- 8.
192. Vitacca M, Comini L, Assoni G, Fiorenza D, Gilè S, Bernocchi P, et al. Tele-assistance in patients with amyotrophic lateral sclerosis: long term activity and costs. *Disabil Rehabil Assist Technol*. nov 2012;7(6):494- 500.
193. Pinto A, Almeida JP, Pinto S, Pereira J, Oliveira AG, de Carvalho M. Home telemonitoring of non-invasive ventilation decreases healthcare utilisation in a prospective controlled trial of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2010;81(11):1238- 42.
194. Portaro S, Calabrò RS, Bramanti P, Silvestri G, Torrisi M, Conti-Nibali V, et al. Telemedicine for Facio-Scapulo-Humeral Muscular Dystrophy: A multidisciplinary approach to improve quality of life and reduce hospitalization rate? *Disabil Health J*. avr 2018;11(2):306- 9.

195. Zamarrón C, Morete E, González F. Telemedicine system for the care of patients with neuromuscular disease and chronic respiratory failure. *Arch Med Sci AMS*. 27 oct 2014;10(5):1047- 51.
196. Dupuis-Lozeron E, Gex G, Pasquina P, Bridevaux PO, Borel JC, Soccal PM, et al. Development and validation of a simple tool for the assessment of home noninvasive ventilation: the S3-NIV questionnaire. *Eur Respir J*. nov 2018;52(5):1801182.
197. Dany A, Barbe C, Rapin A, Réveillère C, Hardouin JB, Morrone I, et al. Construction of a Quality of Life Questionnaire for slowly progressive neuromuscular disease. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. nov 2015;24(11):2615- 23.
198. Pépin JL, Letesson C, Le-Dong NN, Dedave A, Denison S, Cuthbert V, et al. Assessment of Mandibular Movement Monitoring With Machine Learning Analysis for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Netw Open*. 3 janv 2020;3(1):e1919657.
199. Pepin JL, Le-Dong NN, Cuthbert V, Coumans N, Tamisier R, Malhotra A, et al. Mandibular Movements are a Reliable Noninvasive Alternative to Esophageal Pressure for Measuring Respiratory Effort in Patients with Sleep Apnea Syndrome. *Nat Sci Sleep*. 2022;14:635- 44.
200. Letellier C, Lujan M, Arnal JM, Carlucci A, Chatwin M, Ergon B, et al. Patient-Ventilator Synchronization During Non-invasive Ventilation: A Pilot Study of an Automated Analysis System. *Front Med Technol*. 2021;3:690442.

ANNEXES

PUBLICATION n° 6 : Masque nasal versus masque oronasal pour la ventilation à domicile des patients avec insuffisance respiratoire chronique hypercapnique : une revue systématique avec méta analyse sur données individuelles

Nasal versus oronasal masks for home non-invasive ventilation in patients with chronic hypercapnia: a systematic review and individual participant data meta-analysis

Marius Lebre^t*, **Antoine Léotard***, Jean Louis Pépin, Wolfram Windisch, Emelie Ekkernkamp, Mercedes Pallero , M-Ángeles Sánchez-Quiroga, Nicholas Hart, Julia L Kelly, Maxime Patout, Georg Chistian Funk, Marieke L Duiverman, Juan F Masa, Anita Simonds, Patrick Brian Murphy, Peter J Wijkstra, Michael Dreher, Jan Storre, Charles Khouri*, Jean-Christian Borel*

*: ML and AL are joint first authors. CK and J-CB are joint senior authors.

Thorax. 2021 Nov;76(11):1108-1116. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215613. Epub 2021 Apr

15.

Messages clés :

- Au contraire des données disponibles dans le champ de la PPC, absence de recommandations claires sur le choix de l'interface en première intention pour la VNI.

- Masque oronasal utilisé chez 86% des patients BPCO et SOH sous ventilation non invasive au domicile (n = 290).
- Aucune différence significative sur la PCO_2 , la PO_2 et l'adhérence à la VNI entre les deux types d'interfaces (nasale vs. oronasale) et ce quelle que soit la pathologie responsable de l'insuffisance respiratoire (BPCO vs. SOH).
- L'utilisation d'une interface oronasale semble associée à des niveaux d'IPAP plus élevée par rapport à l'utilisation d'une interface nasale mais sans différence significative en regard des niveaux d'EPAP.

PUBLICATION n° 7 : technologies d'ajustement automatique des paramètres de ventilation non invasive : une évaluation sur banc de la réponse des différents dispositifs aux évènements respiratoires

Noninvasive ventilation automated technologies: a bench evaluation of device responses to sleep-related respiratory events.

Mathieu DELORME, Karl LEROUX, **Antoine LEOTARD**, Ghilas BOUSSAID, Helene PRIGENT, Bruno LOUIS*, Frederic LOFASO*

Respir Care. 2022 Oct 11;respcare.09807. doi: 10.4187/respcare.09807. Online ahead of print.

Messages clés :

- Les modes automatiques d'ajustement des pressions inspiratoires et expiratoires pourraient faciliter l'initiation et le suivi de la VNI à domicile.
- Cependant les propriétés d'identification et de réponse aux différents évènements sont peu documentées et les algorithmes demeurent souvent confidentiels.
- Nos résultats sur banc d'essai suggèrent que les différents dispositifs entraînent des réponses très hétérogènes aux différents types d'évènements respiratoires simulés.
- Une plus grande transparence des algorithmes de VNI intégrés est nécessaire pour permettre leur développement et ainsi améliorer l'initiation et le suivi ambulatoire de la VNI.

SUPPLEMENTARY MATERIAL (Publication n°4)

ONLINE DATA SUPPLEMENT

Intensity of Home **Noninvasive** Ventilation in
Neuromuscular and Chest Wall Disorders;
A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data.

Mathieu DELORME, Antoine LEOTARD,

Marius LEBRET, Claire LEFEUVRE, **Anda** HAZENBERG, Mercedes PALLERO,

Annabel H. NICKOL, Liam M. HANNAN, Matthias BOENTERT, **Ayca** YÜKSEL,

Wolfram WINDISCH, Mark E. HOWARD, Nicholas HART, Peter J. WIJCKSTRA,

Hélène PRIGENT, Jean-Louis PEPIN, Frederic LOFASO,

Charles KHOURI, Jean-Christian BOREL

TABLE OF CONTENTS

SUPPLEMENTARY METHODS	3
Search strategy	3
Search equation for MEDLINE	3
Search equation for EMBASE	3
Search equation for Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	4
Neuromuscular and chest wall disorders considered in the planned search strategy	5
Inclusion criteria	5
Exclusion criteria	5
SUPPLEMENTARY RESULTS	6
Study selection and collection of IPD	6
Supplementary Table S1. Diagnoses of individual participants included in the meta-analysis	7
Supplementary Table S2. Lung function at baseline and nocturnal outcomes at study endpoint for all individual participants and in the groups with neuromuscular and chest wall disorders	8
Supplementary Table S3. Multivariate models for diurnal PaO ₂ at study endpoint	9
Supplementary Table S4. Multivariate models for adherence at study endpoint	10
Supplementary Table S5. Multivariate models for NIV intensity including interface type as fixed effect	11
SUPPLEMENTARY FIGURES	12
Supplementary Figure S1. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of Individual Participant Data (PRISMA-IPD) flow diagram	12
Supplementary Figure S2. Detailed risk of bias analysis using the revised tool for assessing risk of bias in randomized trials (RoB 2; panel A), and the Newcastle - Ottawa quality assessment scale for cohort studies (panel B)	13
Supplementary Figure S3. Values of NIV intensity Z-scores according to baseline PaCO ₂ (panel A), and to baseline PaO ₂ (panel B) in individual participants with neuromuscular disorders (NMD) and chest wall disorders (CWD)	14
Supplementary Figure S4. Model of the difference in PaO ₂ levels between baseline and study endpoint according to baseline PaO ₂ , disease category, and NIV intensity	15

SUPPLEMENTARY METHODS

Search strategy

Search equation for MEDLINE

(("neuromuscular" OR "neurologic**" OR "restrictive*") AND ("disorder**" OR "disease**"))
AND
("Noninvasive ventilat**" OR "Non-invasive ventilat**" OR "pressure support**" OR "positive pressure respirat**" OR "positive pressure ventilat**" OR "positive airway pressure**")
AND
(2000/1/1:2020/12/31[[pubdat](#)] AND ([english](#)[[Filter](#)] OR [french](#)[[Filter](#)]))
NOT
[review\[dat\]](#)

Search equation for EMBASE

'neuromuscular disease' OR 'restrictive lung disease'
AND
(('noninvasive ventilation' OR 'pressure support ventilation' OR 'positive pressure ventilation' OR 'positive airway pressure')
AND
([english](#) OR [french](#))) AND ([[controlled clinical trial](#)]/[lim](#) OR [[randomized controlled trial](#)]/[lim](#)) AND [2000-2021]/[ex](#)

Search equation for Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

#1: "Neuromuscular disorder" OR "neurological disorder" OR "restrictive disorder"
OR "Neuromuscular disease" OR "neurological disease" OR "restrictive disease"
#2: "Noninvasive ventilation" OR "Non-invasive ventilation" OR "pressure support"
OR "positive pressure respiration" OR "positive pressure ventilation" OR "positive airway pressure"
#3: Nervous System Diseases
#4: Musculoskeletal Diseases
#5: Noninvasive Ventilation
#6: Positive-pressure respiration
#7: #1 OR #3 OR #4
#8: #2 OR #5 OR #6
#9: #7 AND #8 + Limits on Trial only and years from 2000 to 2020 (CENTRAL Trials only)

The searches were supplemented by a review of the reference lists of the publications, previous meta-analyses and guidelines. The search was restricted to articles published in English or French.

Neuromuscular and chest wall disorders considered in the planned search strategy

Inclusion criteria

Patients with slowly progressive neuromuscular disorders defined as:

- Spinal Muscular Atrophy Type 2 and Type 3
- Congenital muscular dystrophies (CMD) without evidence of central nervous system impairment
- Emery-Dreifuss muscular dystrophy
- Limb Girdle Muscular Dystrophies
- Facioscapulohumeral muscular dystrophies Type 1 and Type 2
- Myotonic dystrophies Type 1 and Type 2
- Duchenne muscular dystrophy
- Becker muscular dystrophy
- Glycogen storage disease Type II
- Congenital myopathies
- Myofibrillar myopathies

Patients with chest wall disorders defined as skeletal disorders such as kyphoscoliosis, thoracic wall deformities or thoracoplasty.

Exclusion criteria

Patients with acute or non-slowly evolutive neuromuscular disorders defined as:

- Amyotrophic lateral sclerosis
- Locked-in syndrome
- Fibromyalgia
- Myalgia
- Shin split
- Botulism
- Plexus neuropathies
- Complex regional pain syndrome
- Metabolic neuropathies (e.g., diabetic, alcoholic...)
- Guillain Barre Syndrome

SUPPLEMENTARY RESULTS

Study selection and collection of IPD

A total of 447 participants were enrolled in the 7 studies included in this meta-analysis. However, most studies included participants with diagnoses other than NMD or CWD, such as obesity hypoventilation syndrome,[1–6] or included patients with non-slowly progressive NMD, such as amyotrophic lateral sclerosis.[3–6] As shown in supplementary Figure S1, data from 192 individual participants who met the inclusion criteria were provided by the authors. The meta-analysis was carried out on data from 176 participants.

Supplementary Table S1. Diagnoses of individual participants included in the meta-analysis

Diagnosis, n (%)	All participants n=176
Neuromuscular disorders	113% (64.6)
Diaphragm paralysis	40% (22.9)
Myotonic dystrophy	26% (14.9)
Glycogen storage disease type II	14% (8.0)
Spinal muscular atrophy	7% (4.0)
Post-poliomyelitis syndrome	6% (3.4)
Becker muscular dystrophy	5% (2.9)
Faciocapulothoracic dystrophy	5% (2.9)
Hereditary motor and sensory myopathy	3% (1.7)
Other NMD*	7% (4.0)
Chest wall disorders	63% (35.8)
Kyphoscoliosis	42% (23.9)
Post-tuberculosis syndrome	16% (9.1)
Pleural disorders	5% (2.8)

NMD, neuromuscular disorders

*Other NMD included: spinal cord injury (n=2), congenital myopathy (n=1), Duchenne muscular dystrophy (n=1), limb-girdle muscular dystrophy (n=1), myofibrillar myopathy (n=1), and polymyositis (n=1).

Supplementary Table S2. Lung function at baseline and nocturnal outcomes at study endpoint for all individual participants and the groups with neuromuscular and chest wall disorders

	N participants; n studies	Missing data (%)	All participants n = 176	Neuromuscular disorders n = 113	Chest wall disorders n = 63
Lung function at baseline					
FEV ₁ , L	158; 6	10.2%	1.7 ± 1.1	2.1 ± 1.1	1.0 ± 0.6
FEV ₁ , %predicted	160; 6	9.1%	46.6 ± 19.0	52.1 ± 20.1	37.7 ± 12.9
FVC, L	172; 7	2.3%	2.2 ± 1.4	2.6 ± 1.3	1.5 ± 1.2
FVC, % predicted	175; 7	0.6%	49.0 ± 19.6	54.8 ± 20.3	38.6 ± 12.9
TLC, L	64; 3	63.6%	2.9 ± 1.1	3.2 ± 1.1	2.8 ± 1.1
TLC, % predicted	64; 3	63.6%	58.8 ± 16.6	58.6 ± 12.9	58.9 ± 17.8
MIP, cmH ₂ O	62; 3	64.8%	35.9 ± 14.3	32.6 ± 12.0	39.5 ± 15.8
Nocturnal outcomes at study endpoints					
SpO ₂ min, nocturnal, %	97; 5	44.9%	80.4 ± 10.6	81.8 ± 10.5	78.5 ± 10.7
SpO ₂ , CT90, %TST	85; 4	51.7%	13.3 ± 23.8	10.5 ± 20.9	16.7 ± 26.8
ODI 3%, n/hour	40; 3	77.3%	16.6 ± 40.7	10.4 ± 22.4	59.9 ± 96.1
Total sleep time, min	28; 2	84.1%	335.0 ± 84.2	337.0 ± 82.3	312.0 ± 144.0
Sleep efficiency, %TST	28; 2	84.1%	70.9 ± 15.7	70.9 ± 15.2	70.8 ± 29.5
Sleep latency, min	28; 2	84.1%	23.6 ± 30.0	20.8 ± 25.3	58.8 ± 75.3
Arousal index, n/hour	28; 2	84.1%	15.6 ± 8.2	16.0 ± 8.4	11.1 ± 4.2

CT90, cumulative time with SpO₂ below 90%; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; MIP, maximal inspiratory pressure; ODI, oxygen desaturation index; TLC, total lung capacity; TST, total sleep time.

Supplementary Table S3. Multivariate models for diurnal PaO₂ at study endpoints

Model (<i>n</i> participants; <i>n</i> studies) / covariates; [reference variable]	Estimates (95% CI)	<i>p</i> -values	Estimates (95% CI)	<i>p</i> -values
Base model with pre-defined variables (165; 7)				
Baseline PaO ₂ , kPa	0.58 (0.46, 0.70)	<0.001*	Final model for PaO₂, kPa (152; 6)	
Adherence at study endpoint, hours/night	0.12 (0.05, 0.18)	<0.001*	0.59 (0.42, 0.75)	<0.001
Disease category [CWD]	-0.71 (-1.17, -0.24)	0.003*	0.10 (0.03, 0.16)	0.005
			-1.59 (-4.26, -1.08)	0.240
Variables added one by one to the base model				
Sex [male] (165; 7)	0.09 (-0.30, 0.49)	0.638	-	-
Age, y (165; 7)	-0.02 (-0.03, -0.00)	0.014*	-0.01 (-0.02, 0.00)	0.159
BMI, kg m ⁻² (164; 7)	-0.02 (-0.05, -0.02)	0.280	-	-
FVC, % predicted (164; 7)	-0.01 (-0.02, -0.00)	0.021*	-0.01 (-0.02, 0.00)	0.068
Interface type [oronasal] (152; 6)	-0.40 (-0.97, 0.17)	0.167*	-0.31 (-0.83, 0.22)	0.248
Study design [RCT] (165; 7)	0.49 (-0.01, 0.97)	0.046*	0.29 (-0.48, 1.06)	0.458
Study duration, months (165; 7)	-0.05 (-0.17, 0.07)	0.429	-	-
Oxygen therapy [yes] (165; 7)	-0.97 (-1.70, -0.24)	0.010*	-0.74 (-1.75, 0.28)	0.154
Effects of NIV intensity on the final model				
NIV intensity Z-score	-	-	-1.81 (-3.52, -0.10)	0.038
(Baseline PaO ₂ ; * Disease category [CWD]) * NIV intensity	-	-	-0.51 (-0.77, -0.25)	<0.001

BMI, body mass index; CWD, chest wall disorders; FVC, forced vital capacity; NIV, noninvasive ventilation; RCT, randomised controlled trial
* Variable included in the final model

Supplementary Table S4. Multivariate models for adherence at study endpoints

Model (<i>n</i> participants; <i>n</i> studies) / covariates; [reference variable]	Estimates (95% CI)	<i>p</i> -values	Estimates (95% CI)	<i>p</i> -values
Base model with pre-defined variables (155; 6)				
Baseline PaCO ₂ , kPa	0.45 (0.03, 0.87)	0.035*	0.35 (-0.07, 0.77)	0.101
Disease category [CWD]	0.02 (-1.18, 1.22)	0.971*	-0.17 (-1.38, 1.03)	0.774
NIV intensity Z-score	0.10 (-0.42, 0.63)	0.706*	0.13 (-0.39, 0.65)	0.630
Variables added one by one to the base model				
Sex [male] (155; 6)	0.91 (0.02, 1.81)	0.046*	0.94 (0.05, 1.83)	0.038
Age, <i>y</i> (155; 6)	0.01 (-0.02, 0.04)	0.581	-	-
BMI, kg m ⁻² (155; 6)	-0.03 (-0.11, 0.05)	0.427	-	-
FVC, % predicted (154; 6)	-0.01 (-0.03, 0.02)	0.568	-	-
Interface type [oronasal] (155; 6)	-0.50 (-1.90, 0.90)	0.478	-	-
Study design [RCT] (155; 6)	-0.57 (-3.07, 1.93)	0.651	-	-
Study duration, months (155; 6)	0.33 (-0.00, -0.67)	0.052*	0.35 (0.01, 0.69)	0.043

BMI, body mass index; CWD, chest wall disorders; FVC, forced vital capacity; NIV, noninvasive ventilation; RCT, randomised controlled trial

* Variable included in the final model

Supplementary Table S5. Multivariate models for NIV intensity with interface type as a fixed effect

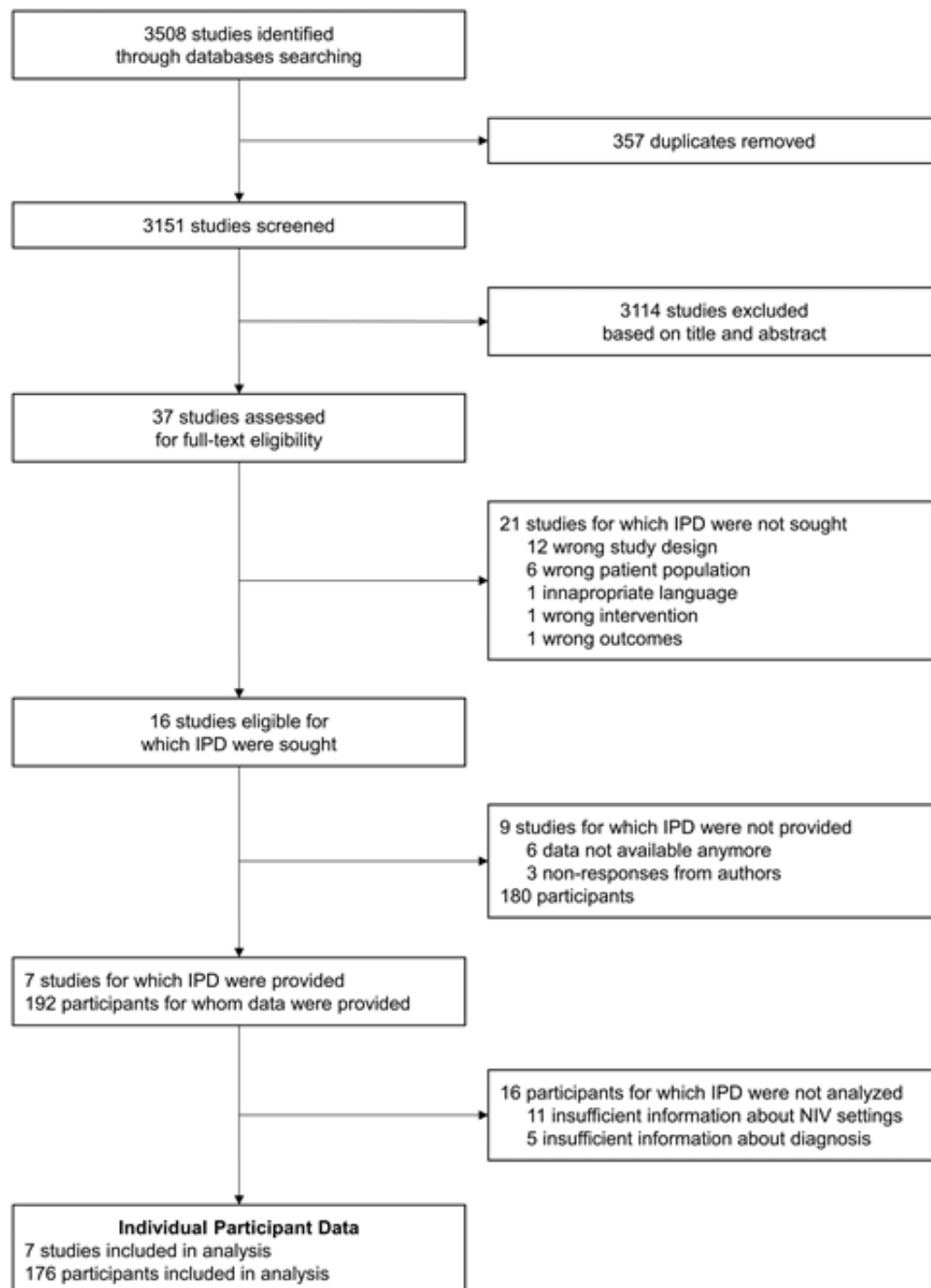
Model (<i>n</i> participants; <i>n</i> studies) / covariates; [reference variable]	Estimates (95% CI)	<i>p</i> -values	Estimates (95% CI)	<i>p</i> -values
Base model with pre-defined variables (155; 6)				
Baseline PaCO ₂ , kPa	0.07 (-0.06, 0.20)	0.283*	0.02 (-0.11, 0.15)	0.772
Disease category [CWD]	0.58 (0.22, 0.93)	0.002*	0.54 (0.21, 0.88)	0.002
Adherence at study endpoint, hours/night	0.01 (-0.04, 0.06)	0.747*	0.02 (-0.03, 0.06)	0.468
Interface type [oronasal]	-0.20 (-0.62, 0.23)	0.359*	-0.18 (-0.57, 0.21)	0.358
Variables added one by one to the base model				
Sex [male] (155; 6)	-0.25 (-0.53, 0.02)	0.071*	-0.35 (-0.62, -0.07)	0.014
Age, y (155; 6)	0.00 (-0.01, 0.01)	0.954	-	-
BMI, kg.m ⁻² (155; 6)	0.04 (0.02, 0.06)	0.001*	0.04 (0.02, 0.06)	0.001
FVC, % predicted (154; 6)	-0.01 (-0.02, -0.00)	0.015*	-0.01 (-0.02, -0.01)	0.001
Study design [RCT] (155; 6)	0.47 (-0.16, 1.10)	0.143*	0.43 (-0.13, 1.00)	0.128
Study duration, months (155; 6)	0.06 (-0.04, 0.17)	0.257	-	-

BMI, body mass index; CWD, chest wall disorders; FVC, forced vital capacity; NIV, noninvasive ventilation; RCT, randomised controlled trial

* Variable included in the final model

SUPPLEMENTARY FIGURES

Supplementary Figure S1. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of Individual Participant Data (PRISMA-IPD) flow diagram.



Supplementary Figure S2. Detailed risk of bias analysis using the revised tool for assessing risk of bias in randomized trials (RoB 2; panel A), and the Newcastle - Ottawa quality assessment scale for cohort studies (panel B).

A

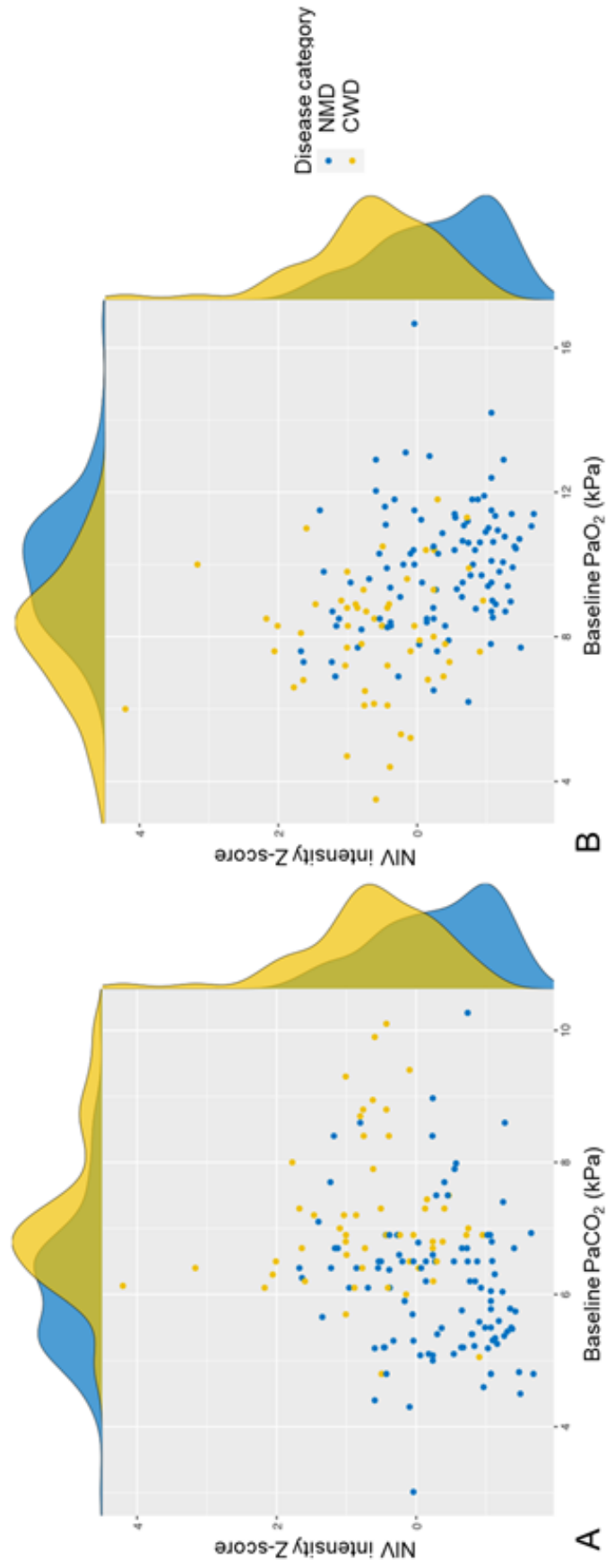
Studies	Randomisation process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
Pallero et al. 2014	+	+	+	+	!	+
Hazenberg et al. 2014	+	!	!	+	+	!
Hannan et al. 2019	+	+	+	+	+	+
van den Biggelaar et al. 2020	+	!	!	+	+	!

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

B

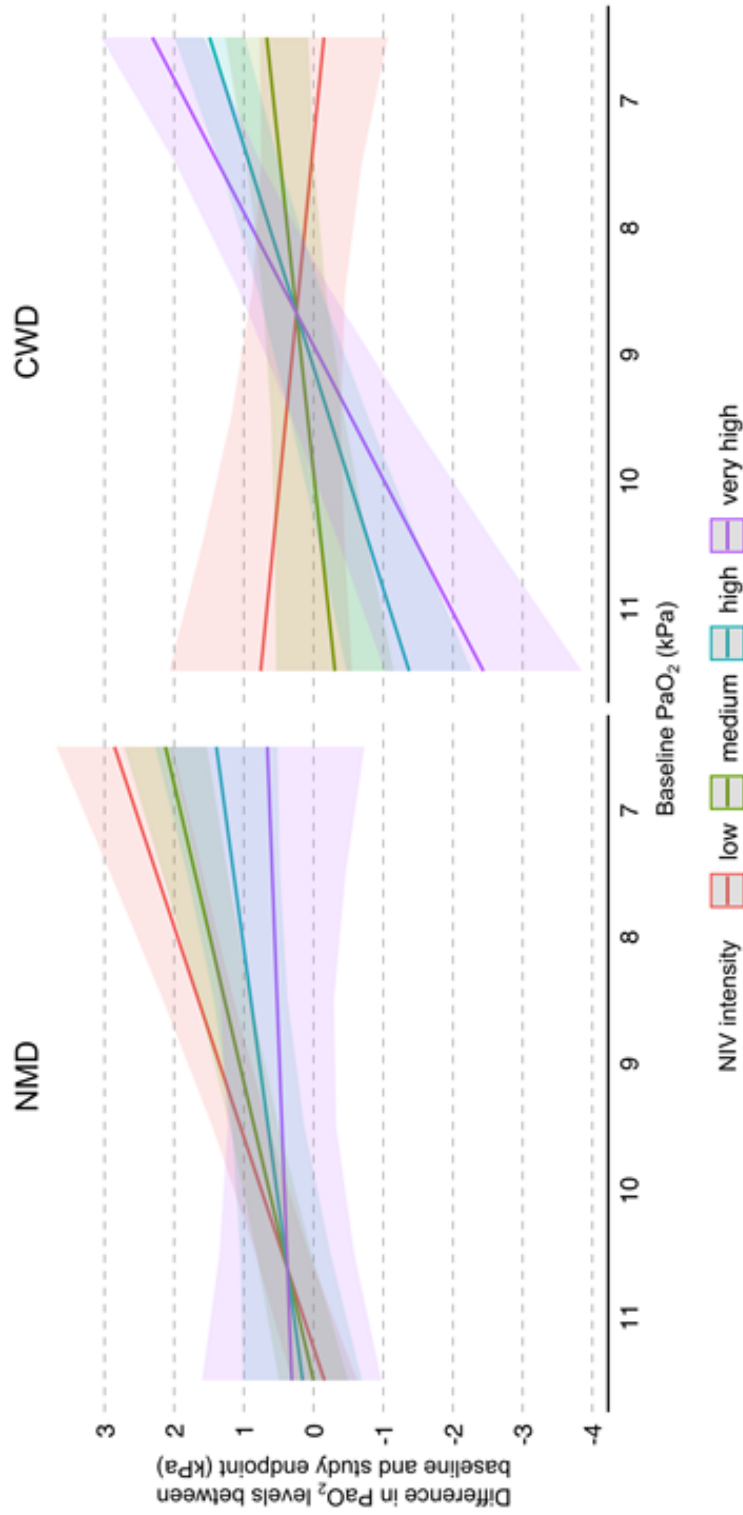
Studies	Selection			Comparability	Outcome		Overall	
	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non exposed cohort	Ascertainment of exposure		Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Assessment of outcome		Was follow-up long enough for outcomes to occur
Nickol et al. 2005	•b	-	•a	•a	•b	•a	•b	Some concerns
Boentert et al. 2016	•b	-	•a	•a	•b	•a	•a	Some concerns
Yüksel et al. 2020	•b	-	•a	•a	•b	•a	•b	Some concerns

Supplementary Figure S3. Values of NIV intensity Z-scores according to baseline PaCO₂ (panel A), and to baseline PaO₂ (panel B) in individual participants with neuromuscular disorders (NMD) and chest wall disorders (CWD).



Z-scores represent the number of standard deviations above or below the mean NIV intensity used in the included studies. CWD, chest wall disorders; NIV, noninvasive ventilation; NMD, neuromuscular disorders

Supplementary Figure S4. Model of the difference in PaO₂ levels between baseline and study endpoints according to baseline PaO₂, disease category, and NIV intensity.



The figure shows the difference in PaO₂ levels between baseline and study endpoints, and final marginal means of the model according to baseline PaO₂, disease category and NIV intensity. The values presented were adjusted for variables included in the final model, *i.e.* adherence, age, forced vital capacity, interface type, study design and presence of additional oxygen therapy. *Low, medium, high and very high* NIV intensity correspond to a Z-score of -1, 0, 1 and 2, respectively.

CWD, chest wall disorders; NIV, noninvasive ventilation; NMD, neuromuscular disorders

Focus : Score NOSE

Questionnaire et classification de la sévérité du score du Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE)
version adaptée en Français (*Multiplier le résultat obtenu par 5 pour obtenir un score sur 100*)

Durant le dernier mois, dans quelle mesure les circonstances suivantes ont été un problème pour vous ?

1. Problème occasionné par la sensation de nez plein
2. Problème occasionné par la sensation de nez bouché ou bloqué
3. Problème occasionné par la sensation d'avoir des difficultés à respirer par le nez
4. Problème occasionné par la sensation d'avoir des difficultés à dormir
5. Problème occasionné par la sensation que votre nez ne vous permet pas de respirer suffisamment pendant l'exercice physique

Réponses

Pas de problème	Problème très modéré	Problème modéré	Problème peu sévère	Problème sévère
-----------------	----------------------	-----------------	---------------------	-----------------

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Classification de la sévérité du score NOSE (0-20)

Léger : 1-5

Modéré : 6-10

Sévère : 11-15

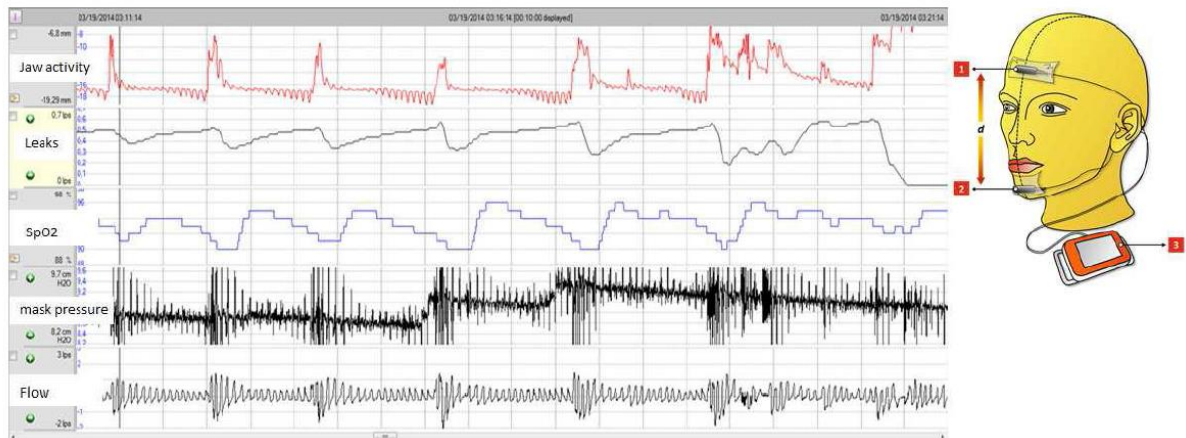
Extrême : 16-20

Focus : mesure des mouvements mandibulaires

Dispositif utilisé dans la publication n°2 :

SomnoHolter® (Nomics, Liège, Belgique). Ce type de matériel permet d'enregistrer le flux, les pressions délivrées, la SpO2, la position du corps, les mouvements mandibulaires ainsi que le niveau de fuite non intentionnelles. Une version de ce polygraphe a été spécifiquement développée pour enregistrer les patients sous VNI ou PPC avec des capteurs de mouvements placés sur le front et le menton des patients (un transmetteur, un récepteur) permettant de mesurer l'ouverture buccale.

Le transmetteur génère une onde magnétique de faible énergie à 10Hz, les changements de champ magnétique enregistrés par le récepteur sont inversement corrélés à la distance entre le front et le menton. Le signal est interprété comme suit : plus la valeur du signal est importante, plus la position de la mandibule est basse, et plus l'ouverture buccale est importante.



Exemple d'enregistrement polygraphique avec SomnoHolter®. Disposition des capteurs magnétiques sur le front et le menton mesurant la mobilité de la mandibule (tracé en rouge, première ligne de la polygraphie).