



HAL
open science

Etude des stratégies alternatives à la ventilation mécanique invasive dans le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique d'origine neuromusculaire

Mathieu Delorme

► **To cite this version:**

Mathieu Delorme. Etude des stratégies alternatives à la ventilation mécanique invasive dans le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique d'origine neuromusculaire. Pneumologie et système respiratoire. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASW007 . tel-03942937

HAL Id: tel-03942937

<https://theses.hal.science/tel-03942937v1>

Submitted on 17 Jan 2023

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.

Etude des stratégies alternatives à la ventilation mécanique invasive dans le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique d'origine neuromusculaire

Investigation of alternative strategies to invasive mechanical ventilation in the treatment of chronic respiratory failure due to neuromuscular diseases

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 566, Sciences du sport, de la motricité et du mouvement humain (SSMMH)

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 **ERPHAN (Université Paris-Saclay, UVSQ)**, sous la direction de **Frédéric LOFASO**, Professeur des Universités, et le co-encadrement de **Ghilas BOUSSAID**, PhD

Thèse soutenue à Paris, le 13 Décembre 2022, par

Mathieu DELORME

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Pr Jésus GONZALEZ - BERMEJO

MD, PhD, Sorbonne Université,
Paris, France

Président

Pr Antoine CUVELIER

MD, PhD, Université de Rouen Normandie,
Mont-Saint-Aignan, France

Rapporteur & Examineur

Pr Marjolaine GEORGES

MD, PhD, Université Bourgogne Franche-Comté,
Besançon, France

Rapporteur & Examinatrice

Dr Michel TOUSSAINT

PhD, Université Libre de Bruxelles,
Bruxelles, Belgique

Examineur

Dr Maéva ZYSMAN

MD, PhD, Université de Bordeaux,
Bordeaux, France

Examinatrice

Titre : Etude des stratégies alternatives à la ventilation mécanique invasive dans le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique d'origine neuromusculaire.

Mots clés : maladies neuromusculaires, insuffisance respiratoire chronique, ventilation mécanique, ventilation non-invasive, trachéotomie.

Résumé : La ventilation mécanique à domicile a permis d'améliorer de façon considérable le pronostic vital des patients atteints de maladies neuromusculaires (MNM) lentement évolutives présentant une insuffisance respiratoire chronique. Particulièrement, l'essor de la ventilation non-invasive (VNI) a permis d'offrir une réelle alternative à la ventilation par trachéotomie chez les patients nécessitant une ventilation au long cours.

Dans ce travail de thèse, nous avons mis en évidence qu'à l'initiation de la VNI chez des patients atteints de MNM lentement évolutives, l'intensité des réglages ventilatoires n'impacte pas significativement la capnie diurne, contrairement à l'adhérence qui en est le principal déterminant. Nous avons également mis en évidence que les algorithmes d'ajustement automatique des principaux paramètres ventilatoires

sont aujourd'hui très hétérogènes et soulèvent, tous, d'importantes réserves. Indépendamment des paramètres ventilatoires, nous avons également mis en évidence l'impact majeur de la configuration des circuits de ventilation sur l'efficacité de la VNI. Enfin, chez les patients les plus sévèrement atteints et dépendants de leur ventilation, nous avons identifié que la qualité de vie, objectif principal de la ventilation au long cours, est plus volontiers expliquée par l'environnement social et matériel que par la technique de ventilation elle-même (invasive ou non-invasive).

Les innovations technologiques dans le champ de la ventilation à domicile offrant sans cesse de nouvelles possibilités, elles font de leur évaluation et de leur optimisation un enjeu clinique perpétuel et durable.

Title : Investigation of alternative strategies to invasive mechanical ventilation in the treatment of chronic respiratory failure due to neuromuscular disorders.

Keywords : neuromuscular diseases, chronic respiratory failure, mechanical ventilation, noninvasive ventilation, tracheostomy.

Abstract : Home mechanical ventilation has significantly improved survival in patients with slowly progressive neuromuscular diseases and chronic respiratory failure. Specifically, the development of non-invasive ventilation (NIV) has provided a genuine alternative to tracheostomy ventilation for patients requiring long-term mechanical ventilation.

In this thesis, we have evidenced that during the initiation of NIV in patients with slowly progressive NMD, the intensity of ventilatory parameters does not significantly affect daytime carbon dioxide level, as opposed to adherence, which is its main determining factor. We have also shown that the algorithms for automatic adjustment of the main ventilatory parameters are currently very heterogeneous and all

raise important concerns. Independently of the ventilatory parameters, we have also highlighted the major impact of the configuration of the ventilation circuits on the efficiency of NIV. Finally, in the most severely affected and ventilator-dependent patients, we identified that quality of life, the main target of long-term ventilation, is more likely to be explained by the social and material environment than by the ventilation technique itself (invasive or non-invasive).

Technological innovations in the field of home ventilation are constantly opening up new possibilities, making their evaluation and optimisation an ongoing and sustainable clinical challenge.

INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Ce travail de thèse a été conduit au sein de l'équipe ERPHAN (Equipe de Recherche Paramédicale sur le Handicap Neuromoteur, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Université Paris-Saclay).

Il a bénéficié d'un soutien financier et matériel de l'association française contre les myopathies (AFM-Téléthon).

L'étude EqualVENT présentée dans ce manuscrit a été financée par la Fondation de France, l'AFM Téléthon, et la Fondation Garches, également promoteur de cette étude.

Les Dr Céline BONNYAUD et Bruno LOUIS, ayant participé au Comité de Suivi Individuel (CSI) de ce travail de thèse, ainsi que le Dr Ghilas BOUSSAID, ayant co-encadré ce travail de thèse, seront invités à siéger aux côtés des membres du jury.



*À mon Grand-père, qui ne m'aura pas vu initier ce travail,
À ma Mère, qui ne m'aura pas vu le soutenir,
À vous deux, qui avez fait ce que je suis,
et qui sans nul doute, suivez ce que je fais.*

REMERCIEMENTS

En initiant ce travail, je n'ai cessé de répéter à qui voulait bien me poser la question, peut-être aussi un peu pour m'en convaincre moi-même, que cette thèse de doctorat n'était pas moins l'opportunité d'un « CDD recherche » qu'une fin en soi, avec des projets aussi enrichissants les uns que les autres à mettre en place pour les trois années à venir. Le terme de ces années approchant, il faut bien se rendre à l'évidence qu'un travail comme celui-ci représente, quand même, une étape importante dans une carrière professionnelle qui appelle, d'une manière ou d'une autre, à dresser un certain bilan. Une succession de rencontres, d'opportunités, de portes qui s'ouvrent, plus ou moins grand. S'il conviendrait de remercier les portes restées closes tant elles ont contribué à dessiner la trajectoire qu'il m'a été donné d'emprunter, je voudrais ici insister sur les mains que j'ai eu la chance de voir tendues ;

À commencer par celles de mon Directeur de Thèse, Frédéric LOFASO, qui a su m'accompagner comme je ne l'aurais espéré, en me laissant toute la latitude nécessaire pour apprendre, tout en m'aidant à garder le cap, en étant présent à chaque fois que j'en avais besoin. Merci de m'avoir fait confiance Frédéric, merci pour tout, j'ai eu une chance inouïe de vous avoir auprès de moi dans ce travail ;

À Ghilas BOUSSAID, qui a co-encadré ce travail. Merci pour ta bonne humeur, ta patience, ta pédagogie, et tout particulièrement ton accompagnement indispensable sur l'étude EqualVENT ;

À Jean-Christian BOREL, qui sans particulièrement en avoir l'ambition, peut-être même sans s'en rendre vraiment compte, est en train de devenir au fil des années une véritable boussole pour toute une génération de jeunes chercheurs, en particulier kinésithérapeutes, mais bien au-delà également. Je t'ai souvent entendu lors de nos échanges évoquer tes Maîtres, j'en ai un qui se dessine progressivement ;

À Marjolaine GEORGES, à Antoine CUVELIER, à Jésus GONZALEZ-BERMEJO, à Michel TOUSSAINT, et à Maeva ZYSMAN, d'avoir accepté

de participer à ce jury de thèse. Merci pour votre temps, votre confiance, et votre considération, qui sont un véritable honneur ;

À Bruno LOUIS, pour son accueil toujours chaleureux, sa disponibilité à toute épreuve, et ses compétences précieuses et rares qui nous ont permis de mettre en œuvre des bancs d'essai formidables. Merci Bruno également d'avoir accepté de participer à mon comité de suivi, je suis très heureux et fier d'avoir eu la chance de collaborer avec toi ;

À Céline BONNYAUD, pour toute sa bienveillance, son dynamisme, et l'impulsion formidable qu'elle donne à l'équipe ERPHAN. Merci à toi aussi d'avoir participé à mon comité de suivi, merci pour tes précieux conseils quant à la structure de ce travail de thèse, et de façon plus générale, merci pour tout ce que tu apportes à notre profession ;

À Samuel POUPLIN, et en son nom à tous mes collègues membres de l'équipe ERPHAN. C'est une dynamique prometteuse qui se construit, dont le secteur des professions paramédicales a fondamentalement besoin, souhaitons longue vie à cette belle équipe ;

À Sandrine SEGOVIA-KUENY, pour m'avoir donné ma chance pour mener à bien le projet EqualVENT, pour m'avoir accompagné dans ce travail en sachant être là lorsque j'en avais besoin. Merci Sandrine pour ta confiance, d'hier et de demain. De façon plus large, merci à tous les membres de l'AFM Téléthon qui m'ont accompagné ces dernières années et avec qui je l'espère, nous pourrons à l'avenir mettre en œuvre à nouveau des projets pertinents, utiles, et constructifs ;

À ceux auprès de qui j'ai eu la chance, l'honneur, et le plaisir de travailler ; à Hélène PRIGENT, à Karl LEROUX, à Charles KHOURI, à Christian REVEILLERE, à Christian DEVAUX. Merci à vous tous pour ces belles collaborations, enrichissantes, fructueuses, amicales, que j'espère renouveler aussi longtemps que nos parcours respectifs nous le permettront ;

Aux portes qui se sont ouvertes bien avant que je débute ce travail de thèse, et qui, pas à pas, m'ont permis d'en arriver où je suis actuellement ; à mes collègues du CHU de Bordeaux qui m'ont donné goût à la rééducation respiratoire, Philippe WIBART, Pierre GRANDET,

Anne FREYNET, Isabelle FOURCADE, Guillaume GOBAILLE ; à mes anciens collègues de ResMed, avec une pensée particulière pour Lucie JACQUIN et Vincent DELAUP, qui m'ont tant apporté ; à Marie-Pia d'ORTHO, qui en me donnant la chance d'intégrer son Master a permis à mon parcours scientifique de prendre une dimension que je n'aurais jamais imaginée, et qui a commencé auprès de François LELLOUCHE, sous l'aile de qui il a fait, il fait, et il continuera de faire je l'espère de tout cœur, si bon travailler ;

À ceux que je n'ai pas cités parmi les collaborateurs puisqu'ils sont devenus, au fil de l'eau, bien plus que ça ; à Antoine LÉOTARD évidemment, il faudra bien un jour que l'on fasse l'un et l'autre un test ADN pour vérifier une hypothèse qui me trotte dans la tête depuis bientôt 3 ans ; à Marius LEBRET, qui me fascine par son agilité, sa polyvalence, et surtout sa capacité agaçante à comprendre les choses beaucoup plus vite que moi ; à Aymeric LE NEINDRE, avec qui tout a commencé, et qui finira bien par se rendre à l'évidence que toutes les routes mènent à la ventilation chronique ; et enfin à Benoit BOUTELEUX, mon collègue de toujours, à qui je souhaite, entre beaucoup d'autres choses, de rencontrer lui aussi plaisir et réussite dans la direction universitaire qu'il est en train de prendre. Je vous aime les gars. Mais pas tout à fait autant que les personnes qui vont suivre, ne le prenez pas pour vous ;

À Emilie, pour sa patience, sa patience, et sa patience. Pour m'avoir accepté, accompagné, optimisé, recentré, encouragé, compris, supporté (définition numéro 1), et supporté (définition numéro 2) depuis toutes ces années et pour toutes celles à venir. Je t'admire, pour plein de raisons, mais notamment pour celles-ci. À mon Frère, à ma Mamie, parce que les 36 dernières années avaient bien besoin que vous soyez là. À mon Grand-Père, et à ma Mère, dont la présence dans les derniers pas de ce travail me manquera terriblement. Et enfin à Charlie et à Arthur, sans qui j'aurais certainement eu besoin d'un réveil pour être présent à 8h30 le matin à Créteil au départ de Bordeaux, sans qui j'aurais sans doute un peu plus travaillé aux heures de sieste, mais qui chaque jour me rappellent ce qui compte réellement.

LISTE DES ABBREVIATIONS

AI : Aide inspiratoire

ATS : *American Thoracic Society*

AO : *Airway opening* (ouverture des voies aériennes)

AVAPS–AE : *Average volume-assured pressure support – Automated expiratory positive airway pressure* (mode ventilatoire)

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CNEDiMTS : Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

CT90 : Temps cumulé avec une saturation en oxygène <90%

CV : Capacité vitale

CVF : Capacité vitale forcée

CPLF : Congrès de Pneumologie de Langue Française

DMB : Dystrophie musculaire de Becker

DMD : Dystrophie musculaire de Duchenne

ETAPES : Expérimentations de télémédecine pour l'amélioration des parcours en santé

ECH : Echangeurs de chaleur et d'humidité (filtres)

ERS : *European Respiratory Society*

EtCO₂ : *End-tidal CO₂* (CO₂ de fin d'expiration)

FOT : *Forced oscillation technique* (technique des oscillations forcées)

FSH : Facio-scapulo-humérale (dystrophie musculaire)

GAVO₂ : Groupe assistance ventilatoire et oxygénothérapie

HAS : Haute autorité de santé

HR : Hazard ratio

IAH : Index d'apnées – hypopnées

iVAPS : *Intelligent volume-assured pressure support* (mode ventilatoire)

IC : Intervalle de confiance

IDO : Index de désaturation en oxygène

IPAP : *Inspiratory positive airway pressure* (pression inspiratoire positive)

LGMD : *Limb girdle muscular dystrophy* (dystrophie musculaire des ceintures)

MNM : Maladie neuromusculaire

PaCO₂ : Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone

PaO₂ : Pression partielle artérielle en dioxygène
PEP : Pression expiratoire positive
PIM : Pression inspiratoire maximale
PPC : Pression positive continue
PROMs : *Patient-reported outcome measures*
PSG : Polysomnographie
PtcCO₂ : Pression transcutanée en dioxyde de carbone
QoL-gNMD : *Quality of Life in genetic Neuromuscular Disorders*
(questionnaire)
REM : *Rapid eyes movement* (sommeil paradoxal)
SLA : Sclérose latérale amyotrophique
SMA : *Spinal muscular atrophy* (amyotrophie spinale)
SNIP : *Sniff nasal inspiratory pressure* (test de reniflement maximal)
SOH : Syndrome obésité hypoventilation
SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française
SpO₂ : Saturation pulsée en dioxygène
SRI : *Severe Respiratory Insufficiency* (questionnaire)
ST : Spontané temporisé (mode ventilatoire)
TcCO₂ : *Transcutaneous carbon dioxide* (dioxyde de carbone transcutané)
TRS : Troubles respiratoires du sommeil
VNI : Ventilation non-invasive
V_T : *Tidal volume* (volume courant)

TABLE DES MATIERES

Informations complémentaires	3
Remerciements	5
Liste des abbréviations	8
Table des matières	10
Prologue ; Depuis Padoue	12
1 Introduction	19
1.1 Atteinte respiratoire dans les maladies neuromusculaires lentement évolutives	19
1.2 Indications de la ventilation non-invasive dans les maladies neuromusculaires lentement évolutives	24
1.3 Aspects techniques et limites de la ventilation non-invasive dans les maladies neuromusculaires lentement évolutives ; Problématiques abordées dans le cadre de cette thèse	29
2 Contributions originales	36
2.1 Etude n°1 : 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	40
2.2 Etude n°2 : Noninvasive Ventilation Automated Technologies: A Bench Evaluation of Device Responses to Sleep-related Respiratory Events.....	70
2.3 Etude n°3 : Evaluation sur banc des effets de la configuration du circuit sur l'espace mort en ventilation mécanique.....	75
2.4 Etude n°4 : Protective Recommendations for Non-invasive Ventilation During COVID-19 Pandemic: A Bench Evaluation of the Effects of Instrumental Dead Space on Alveolar Ventilation.....	79
2.5 Etude n°5 : Quality of Life in Patients with Slowly Progressive Neuromuscular Disorders Dependent on Mechanical Ventilation	83
3 Conclusions et perspectives	84
4 Références	104
5 Valorisations Scientifiques	127
5.1 Publications scientifiques en lien avec la thèse	127
5.2 Communications scientifiques en lien avec la thèse	128
5.3 Publications scientifiques en dehors du sujet de thèse.....	128
5.4 Communications scientifiques en dehors du sujet de thèse	129
6 Annexes	130
6.1 Annexe 1 – Non-invasive ventilation in neuromuscular diseases: should we use higher levels of ventilatory support?	130
6.2 Annexe 2 – Supplément à l'Etude n°1 : 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	131

6.3	Annexe 3 – Supplément à l’Etude n°2 : Noninvasive ventilation automated technologies: a bench evaluation of device responses to sleep-related respiratory events	145
6.4	Annexe 4 – Impact of Respiratory Rate and Dead Space in the Current Era of Lung Protective Mechanical Ventilation.....	154
6.5	Annexe 5 – Poster Etude n°3 : Evaluation sur banc des effets de la configuration du circuit sur l’espace mort en ventilation mécanique	155
6.6	Annexe 6 – Supplément à l’Etude n°4 : Protective Recommendations for Non-invasive Ventilation During COVID-19 Pandemic: A Bench Evaluation of the Effects of Instrumental Dead Space on Alveolar Ventilation	157
6.7	Annexe 7 – Supplément à l’Etude n°5 : Quality of Life in Patients with Slowly Progressive Neuromuscular Disorders Dependent on Mechanical Ventilation.....	164
6.8	Annexe 8 – Poster Etude n°5 : Quality of Life in Patients with Slowly Progressive Neuromuscular Disorders Dependent on Mechanical Ventilation.....	179

PROLOGUE ; DEPUIS PADOUE

« Mais pour que la vie puisse, en quelque sorte, être rendue à l'animal, il faut tenter une ouverture dans le tronc de la trachée, dans laquelle on introduira un tube, un roseau ou une canne ; on soufflera ensuite dedans pour que le poumon se soulève à nouveau et que l'animal prenne de l'air. [...] Et tandis que je fais cela et que je veille à ce que le poumon soit gonflé à intervalles, le mouvement du cœur et des artères ne s'arrête pas » [1].

Ce sont les mots par lesquels Andreas Vesalius (1514 – 1564), père fondateur de la connaissance anatomique du corps humain par la dissection, décrivait depuis Padoue en 1543, la pratique d'une ventilation, en pression positive, par l'intermédiaire d'une canule de trachéotomie sur un modèle expérimental porcin (Figure 1).



Figure 1. Chérubins pratiquant une incision trachéale, Padoue, 1543.
Vesalius A. *De humani corporis fabrica*, 1543 [1]

Près de deux siècles plus tard, en 1740, l'Académie des Sciences de Paris recommandait, dans son « Avis concernant les personnes noyées, qui paraissent mortes », la pratique du bouche-à-bouche pour sauver les victimes repêchées dans la Seine [2]. Il s'agissait à l'époque d'une problématique médicale majeure, comme en témoigne la création au cours du XVIII^{ème} siècle à travers toute l'Europe de nombreuses sociétés médicales dédiées à cet enjeu de santé publique (Amsterdam, Milan, Hambourg, Paris, Londres) [3]. Le bouche-à-bouche, mis en avant pour son efficacité et sa simplicité [4], consistait donc à administrer une ventilation en pression positive sans avoir recours à une canule de trachéotomie ou une sonde d'intubation. Si

pour certains à l'époque, la noyade ne constituait pas une indication à la trachéotomie, car « *on pouvait aussi facilement dilater la poitrine en soufflant de l'air par le nez* », pour d'autres, la ventilation artificielle par trachéotomie était la technique de choix puisqu'elle permettait de shunter « *l'épiglotte qui ferme la glotte de façon étanche au cours de la noyade* » [4].

Le débat concernant les indications de la trachéotomie était né, et l'importance de la perméabilité des voies aériennes supérieures quant à l'efficacité de la ventilation en pression positive faisait déjà surface.

Assez tôt au début du XIX^{ème} siècle, de nombreux doutes ont émergé quant à l'innocuité de la ventilation en pression positive [3]. En particulier, Leroy d'Etiolles, soucieux de la réponse du parenchyme pulmonaire aux variations brusques de pression, s'interrogeait sur le fait que les noyés réanimés au moyen de techniques d'insufflations pulmonaires ne semblaient pas plus nombreux que ceux réanimés par fumigations de tabac par voie anale (méthode classique à l'époque) [5]. En 1827, il propose à l'*Académie des Sciences* les résultats d'expérimentations animales faisant état du risque barotraumatique lié à la ventilation en pression positive [6]. Ces expérimentations s'accompagnaient de propositions ingénieuses, notamment l'utilisation d'un soufflet calibré permettant de limiter le volume courant, et disposant d'un robinet permettant de contrôler le débit d'air insufflé (Figure 2). Pour autant, le rapport sur ses travaux, porté par Magendie et Duméril deux ans plus tard, fera abandonner la ventilation en pression positive pour près de 120 ans [7].

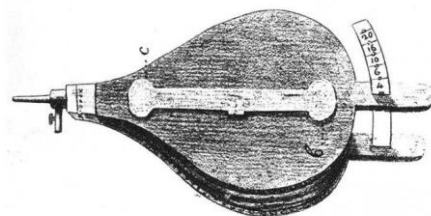


Figure 2. Soufflet calibré. J. Leroy d'Etiolles. *J Physiol Exp Path*, 1827 [6]

Il est intéressant de noter que dès les XVIII^{ème} et XIX^{ème} siècle donc, la pratique du bouche-à-bouche, qui réfère en tout état de cause à une ventilation n'utilisant pas d'interface invasive, était décrite de la façon suivante : « *Voici encore un moyen qui a réussi : qu'un des assistants mette sa bouche exactement sur celle du noyé, lui serrant les narines d'une main et pressant le sein gauche de l'autre, et qu'alors en soufflant avec force, il tâche d'enfler ses poumons* » [4]. Il s'agit là de la description d'une ventilation en pression, dont l'efficacité sera monitorée par l'ampliation thoracique, indirectement le volume courant. À l'inverse, le soufflet de Leroy d'Etiolles, calibré à partir de mesures de la capacité vitale ajustées sur l'âge, avait lui vocation à « *mettre l'instrument lui-même dans l'impossibilité de nuire* » [4], faisant ici référence à une ventilation en volume pour laquelle la pression délivrée représente une variable d'intérêt majeur.

Cette assimilation historique entre ventilation non-invasive et modes barométriques d'une part, et ventilation invasive et modes volumétriques d'autre part est, encore aujourd'hui, largement répandue [8].

Il faudra attendre les années 50, plus précisément le mercredi 27 aout 1952, pour que la ventilation en pression positive, appliquée au moyen d'une canule de trachéotomie, soit à nouveau considérée par la communauté scientifique internationale comme une intervention susceptible de sauver des vies.

À cette époque et depuis près d'un siècle, les dispositifs de ventilation externe en pression négative avaient connu un essor considérable. Le premier « poumon d'acier » répandu à grande échelle était celui d'Emerson (Figure 3). Il en existait un exemplaire, complété par six ventilateurs de type « cuirasse », à l'hôpital de Blegdam à Copenhague, qui recevait dans les années 40 environ 10 patients par an atteints de formes paralytiques (respiratoires et/ou bulbaires) de poliomyélite [9]. À l'été 1952, ce taux d'admissions était porté à 10 patients par semaine. Durant les trois premières semaines de l'épidémie, 31 patients ont eu recours à la ventilation en pression négative à l'hôpital de Blegdam, 27 d'entre eux sont décédés, dont 19 dans les trois jours suivant l'admission [9].



Figure 3. Poumon d'acier de J. Emerson. Référence [10]

Le sujet n'est pas ici de décrire ce que chacun considère comme la Naissance de la Réanimation ; à savoir comment Bjørn Ibsen, anesthésiste, sollicité à reculons par Henry Lassen, médecin-chef à l'hôpital de Blegdam, a réussi à convaincre ce dernier que la ventilation par trachéotomie était la clé pour sortir de la situation catastrophique vécue à Copenhague [3,4,9]. Toutefois, certaines leçons tirées de cette collaboration fructueuse, qui verra chuter le taux de mortalité lié à la poliomyélite à l'hôpital de Blegdam de 90% à 25% [9], méritent, pour ce qui sera traité dans le travail à suivre, de s'y arrêter un instant.

En premier lieu, sur le plan physiopathologique, Poul Astrup, à l'époque responsable du laboratoire d'analyses de Blegdam, notait que les patients présentaient un contenu plasmatique en bicarbonates anormalement élevé, phénomène initialement attribué, dans la mesure où le pH n'était pas mesuré, à une alcalose métabolique primaire d'origine inconnue [9,11]. La théorie de Bjørn Ibsen, radicalement opposée, suggérait que les signes terminaux observés dans la poliomyélite, en particulier le taux élevé de « contenu total en CO₂ » plasmatique, étaient en réalité secondaires à une accumulation de CO₂ sanguin, et donc à une acidose respiratoire causée par l'hypoventilation [9,11]. Le mercredi 27 août 1952, Henry Lassen, laissant le bénéfice du doute à Bjørn Ibsen, l'autorise à pratiquer une ventilation en pression positive par trachéotomie chez une patiente de 12 ans, Vivi Ebert (Figure 4).

Les résultats donneront raison à Bjørn Ibsen, démonstration était faite que la ventilation en pression positive, ici administrée au moyen d'une canule de trachéotomie, permettait de réduire le contenu plasmatique en CO₂.

Vivi survécu à cet épisode aigu, elle décèdera 29 années plus tard.



Figure 4. Ventilation manuelle en pression positive par canule de tracheotomie durant l'épidémie de poliomyélite à Copenhague. Reisner-Sénélar L. Intensive Care Med, 2011 [12]

Un second enseignement qui peut être tiré de cet épisode historique concerne la configuration des circuits utilisés pour la ventilation. En effet, les premiers dispositifs consistaient en un système clos, au sein duquel l'absorption du CO₂ expiré était effectuée au moyen d'un bocal de chaux sodée inséré en série entre le ballon d'insufflation et l'interface (Figure 5) [13].

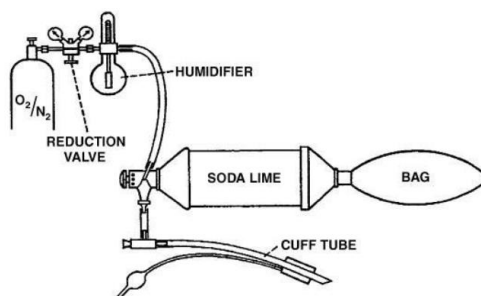


Figure 5. Dispositif de ventilation utilisé pendant l'épidémie de poliomyélite à Copenhague, 1952. Lassen HCA. Lancet, 1953 [13]

Bien qu'efficace, cette solution posait certains problèmes en raison de l'inhalation potentielle de particules de chaux. Dans les versions ultérieures, le retrait de l'absorbeur au profit d'une valve expiratoire placée au niveau de la canule de trachéotomie permettait que le gaz expiré soit directement évacué dans l'environnement [11].

Cette considération technique, impliquant de chercher le meilleur compromis entre un circuit de ventilation limitant le phénomène de « *rebreathing* », tout en assurant une ventilation adéquate, reste aujourd'hui d'actualité.

Enfin, l'année suivant l'épidémie danoise, seront publiées les observations de C.A. Pallis, médecin anglais, suite à sa visite de l'hôpital de Blegdam [14]. Émerge avec ces observations la problématique – et les enjeux – du caractère chronique de l'atteinte respiratoire (Figure 6).

RESIDUAL RESPIRATORY DISABILITIES

321 cases of poliomyelitis with respiratory trouble of one type or another were admitted to Blegdam Hospital following the adoption, late in August, 1952, of the new method of tracheotomy and positive-pressure intra-tracheal ventilation; the vast majority were admitted during the months of September and October. Of these patients 202 survived. 57% of the survivors still required assistance with breathing after a week, 40% after a month, 28% after three months, and about 20% after six months. At the end of July, 1953, 29 patients (14% of the original 202) still required whole-time or part-time artificial respiration. One fact immediately emerges from

*Figure 6. Séquelles respiratoires et notion de ventilo-dépendance.
Pallis CA. Lancet, 1953 [14]*

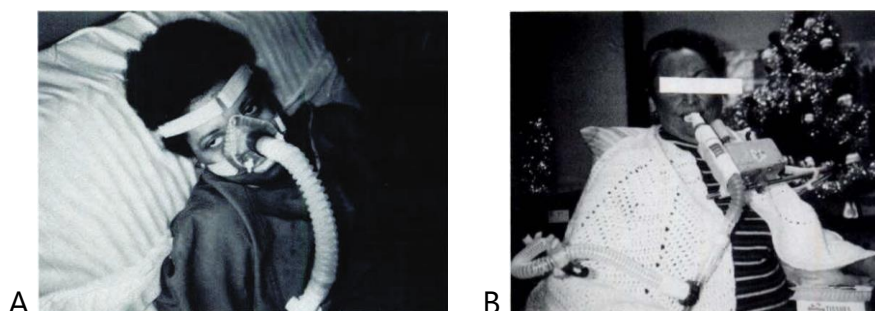
Ce récit s'accompagne d'une description brève des modalités de sevrage de la trachéotomie :

« Once the patient can swallow again, the cuffed rubber tube is replaced by a silver tracheotomy cannula. The patient can then speak intelligibly. This is a big step forward; and all the patients spoken to commented on the profound psychological effect it had had on them. Other notable dates for the patient are those of the removal of the tracheotomy cannula, the discontinuation of assisted (cuirasse) breathing, and finally discharge from the "respiratory" block » [14].

Tout est dit ici ; la déglutition est un enjeu majeur pour envisager le sevrage d'une canule de trachéotomie, la présence d'une canule de trachéotomie, pour peu qu'elle soit dépourvue de ballonnet, n'empêche pas la parole, et ces éléments sont sur le plan

psychologique d'une importance capitale pour les patients. La poursuite de la ventilation assistée s'envisage néanmoins toujours par l'intermédiaire d'une ventilation externe en pression négative [15].

Ce ne sera que 40 ans plus tard, à la fin des années 80, que la ventilation non-invasive (VNI), telle que nous la connaissons aujourd'hui, commencera à connaître un réel essor [16]. Cette révolution thérapeutique naîtra des travaux de C. Sullivan, décrivant en 1981 le principe de traitement des apnées obstructives du sommeil par pression positive continue (PPC) appliquée par voie nasale [17]. La transposition de cette modalité à la ventilation à deux niveaux de pression donnera lieu aux premiers rapports de J. R. Bach, positionnant dès 1987 la VNI, appliquée par masque nasal ou par embout buccal, comme une réelle alternative à la ventilation par trachéotomie dans les maladies neuromusculaires [18,19]. Les premiers grands succès cliniques de la VNI seront décrits dès 1990 par Brochard et coll. dans le traitement des décompensations de broncho-pneumopathie chronique obstructive [20,21]. Suivront les travaux de N.S. Hill [22], P. Léger [23], et A.K. Simonds [24], mettant en évidence pour la première fois une amélioration de la qualité de vie et de la survie attribuable à la VNI de domicile dans les pathologies restrictives thoraciques, et les maladies neuromusculaires stables ou lentement évolutives [16].



*Figure 7. Ventilation non-invasive par masque nasal (A)
et par embout buccal (B).*

Bach J.R. et coll., Chest, 1987 [18,19]

1 INTRODUCTION

1.1 ATTEINTE RESPIRATOIRE DANS LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES LENTEMENT EVOLUTIVES

Le terme de « maladies neuromusculaires » (MNM) regroupe un ensemble extrêmement large de pathologies. On recense sous cette terminologie plus de 400 diagnostics différents [25]. Il est ainsi aisé de comprendre que la physiopathologie de l'atteinte respiratoire potentiellement engendrée par ces différents diagnostics est suffisamment variable pour qu'il ne soit pas adapté de considérer ce groupe de pathologies comme une entité homogène.

Dans une revue publiée en 2013, Joshua O. Benditt propose la présentation reprise dans le Tableau 1, qui consiste à organiser les principales MNM susceptibles d'entraîner une atteinte respiratoire en fonction du siège anatomique de la dysfonction initiale [26].

En effet, l'atteinte « neuromusculaire » peut affecter chaque élément de l'unité motrice ; le moto-neurone périphérique, la jonction neuromusculaire, et les fibres musculaires elles-mêmes (Figure 8) [27].

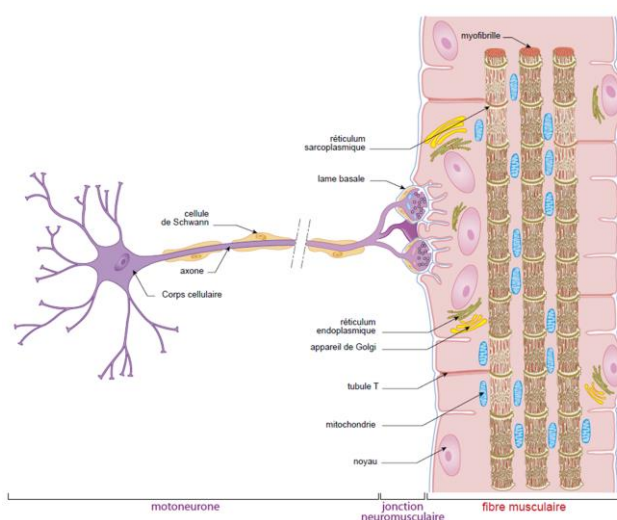


Figure 8. Unité motrice. Référence [25].

Tableau 1. Principales maladies neurologiques centrales et neuromusculaires associées à une atteinte respiratoire, classées selon le siège anatomique de la dysfonction initiale. Adapté de *Benditt J. Am J Resp Crit Care Med, 2013 [26]*.

Cortex cérébral

Accident vasculaire cérébral
Tumeur
Dégénérescence cérébrale
Foyers épileptiques

Tronc cérébral / Ganglions de la base

Accident vasculaire cérébral
Tumeur
Syndrome post-polio
Hypoventilation alvéolaire centrale
Paralysie bulbaire progressive
Atrophie multisystématisée
Maladie de Parkinson
Sclérose en plaques
Chorée
Dyskinésies

Moëlle épinière

Traumatismes médullaires
Infarctus ou hémorragie
Maladies démyélinisantes
Compression discale
Syringomyélie
Tumeur

Neurones moteurs / Corne antérieure de la moëlle épinière

Maladies du motoneurone
Syndrome postpolio
Sclérose latérale amyotrochique
Sclérose latérale primitive
Maladie de Charcot-Marie-Tooth
Vascularites
Maladies métaboliques

Jonction neuromusculaire

Myasthénie auto-immune
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton
Maladies médicamenteuses

Myopathies

Dystrophies musculaires
Poly- et dermato-myosites
Maladies de stockage du glycogène
Myopathies myofibrillaires
Myopathies mitochondriales
Myopathies à bâtonnets

Si les maladies neuromusculaires ont pour caractéristique commune l'atteinte d'un ou plusieurs éléments de l'unité motrice – ou plus largement de la voie cortico-spinale – toutes ne conduisent pas à une atteinte des muscles respiratoires, et toutes ne conduisent pas à une insuffisance respiratoire [25–27].

L'atteinte des muscles respiratoires dans les MNM, lorsqu'elle est présente, peut affecter divers groupes musculaires et entraîner ainsi diverses difficultés ventilatoires. Les principaux groupes musculaires concernés, qui peuvent être de façon schématique catégorisés en muscles inspiratoires, expiratoires, et bulbaires, sont susceptibles, selon la sévérité de leurs atteintes respectives, d'entraîner une dysfonction ventilatoire, une inefficacité de la toux et/ou une dysfonction des voies aériennes supérieures. Ces conséquences, biomécaniques, favoriseront à leur tour la survenue d'une insuffisance ventilatoire, de pneumopathies, et de troubles respiratoires du sommeil (TRS) (Figure 9) [26].

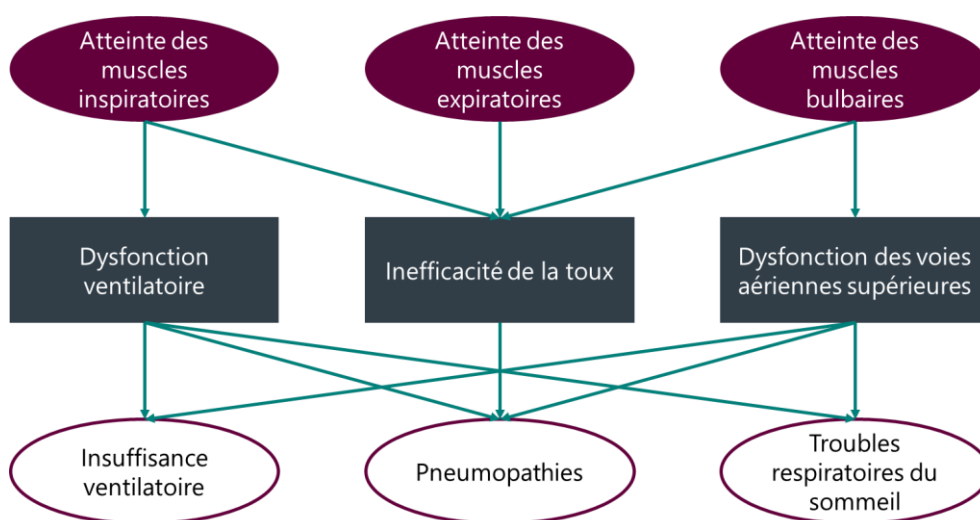


Figure 9. Pathogenèse de l'insuffisance respiratoire dans les maladies neuromusculaires.

Adapté de Benditt J. Am J Resp Crit Care Med, 2013 [26].

La sévérité de l'insuffisance respiratoire dans les maladies neuromusculaires est donc intimement liée d'une part à la sévérité de l'atteinte des muscles respiratoires, et d'autre part, à l'intensité avec laquelle la fonction des voies aériennes supérieures est compromise.

À titre d'exemple, dans un suivi longitudinal de 440 patients atteints d'une dystrophie musculaire de Duchenne, il a été montré que la chute de la capacité vitale forcée (CVF ; marqueur de l'atteinte des muscles respiratoires dans cette pathologie [28]) était, pour des valeurs inférieures à 1 L, associée à un risque de décès nettement plus élevé (HR 4.10, IC95% 1.29–13.07; $p=0.0173$) [29]. La chute de la pression inspiratoire maximale (PIM) apparaît également être un facteur pronostic de décès dans cette population [30]. Par ailleurs, dans une cohorte française de 150 patients, également atteints d'une myopathie de Duchenne, et traités par ventilation mécanique à domicile (VNI ou trachéotomie), la présence de troubles de déglutition était associée à une mortalité plus élevée (HR 2.51, IC95% 1.12–5.66; $p<0.03$), sans interaction avec le type d'interface utilisée pour la ventilation. Dans un essai contrôlé randomisé évaluant les effets de la VNI sur la qualité de vie et la survie dans la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), aucun bénéfice de la VNI sur la survie n'était identifié chez les patients présentant une atteinte bulbaire, alors que la durée médiane de survie était améliorée de près de 7 mois chez les patients ayant une fonction bulbaire préservée [31].

Il faut ici noter qu'une des limites de la classification des différentes MNM proposée dans le Tableau 1 est qu'elle ne rend pas compte d'un paramètre important, qui influe de façon assez directe sur la stratégie thérapeutique à proposer en cas d'insuffisance respiratoire, à savoir la célérité de l'installation de celle-ci. En effet, dans la SLA par exemple, où la médiane de survie est voisine de 3 ans [27], le bénéfice de la VNI va, comme nous venons de le voir, porter sur seulement quelques mois là où *a contrario*, dans la myopathie de Duchenne, l'essor de la VNI a permis de prolonger la survie de ces patients de près de 20 ans [32,33]. On comprend alors que la vélocité de la dégradation respiratoire est un élément important, qu'il s'agisse de définir les indications du recours à l'assistance respiratoire dans ces différentes MNM, ou qu'il s'agisse d'en évaluer les bénéfices cliniques. Ainsi, il est aujourd'hui communément admis de distinguer

un sous-groupe particulier de MNM, qualifiées de « *lentement évolutives* ».

Cette qualification, historiquement employée lors des premières descriptions des formes familiales de dystrophies musculaires récessives liées à l’X dans les années 60 [34], couvre aujourd’hui un éventail assez large de MNM. Un certain nombre d’entre elles entraîne une atteinte respiratoire, les principales sont présentées dans le Tableau 2. Ce sont à ces maladies neuromusculaires lentement évolutives que nous nous intéresserons dans les travaux à suivre.

Tableau 2. Principales maladies neuromusculaires *lentement évolutives* associées à une atteinte respiratoire.

Maladie neuromusculaire	Prévalence estimée*
Amyotrophies spinales proximales (ou SMA pour <i>Spinal Muscular Atrophy</i>)	
Amyotrophie spinale infantile de type II	1,4 / 100 000
Amyotrophie spinale infantile de type III	0,3 / 100 000
Dystrophies musculaires congénitales sans signe d’atteinte du système nerveux central	5,0 / 100 000
Dystrophies musculaires d’Emery-Dreifuss	0,3 / 100 000
Dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour <i>Limb Girdle Muscular Dystrophy</i>)	0,8 / 100 000
Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD1 et FSHD2)	5,0 / 100 000
Dystrophies myotoniques	
Dystrophie myotonique de Steinert (type 1)	10-50 / 100 000
Dystrophie myotonique de type 2	1-9 / 100 000
Dystrophinopathies	
Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)	4,8 / 100 000
Dystrophie musculaire de Becker (DMB)	1-9 / 100 000
Maladie de Pompe ou glycogénose de type II	0,9 / 100 000
Myopathies congénitales (cores centraux, myotubulaires, centronucléaires)	3,8 / 100 000
Myopathies myofibrillaires (desminopathie)	Inconnue

* Source : www.orpha.net ou référence [25]

1.2 INDICATIONS DE LA VENTILATION NON-INVASIVE DANS LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES LENTEMENT EVOLUTIVES

Comme nous venons de le voir, les patients atteints de maladies neuromusculaires lentement évolutives représentent une population spécifique dont l'évolution clinique, particulièrement pour ce qui concerne la mise en œuvre de la ventilation mécanique, devra être distinguée des formes de MNM à évolution rapide, comme par exemple la SLA. La Figure 10, extraite d'un travail de Dreher et coll. met en évidence cette distinction, avec une probabilité de survie après initiation de la VNI considérablement meilleure dans les MNM lentement évolutives [35].

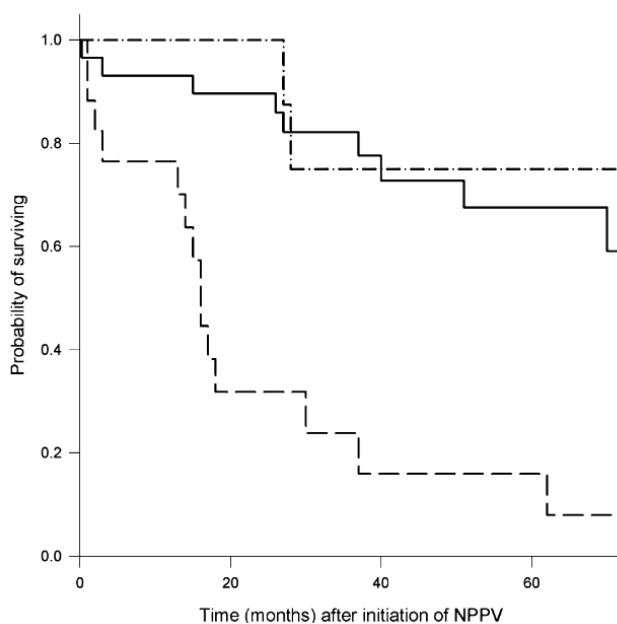


Figure 10. Courbes de survie de Kaplan-Meier après initiation de la VNI chez des individus avec (—) maladies neuromusculaires lentement évolutives, (— — —) sclérose latérale amyotrophique, (- · - · -) dystrophie musculaire de Duchenne. NPPV, noninvasive positive pressure ventilation. Dreher et al. Respirology, 2007 [35].

Outre la célérité de la dégradation respiratoire (et le risque de décès associé), ce travail met en évidence l'importance des critères sur la base desquels l'indication de VNI est posée. En effet, parmi les patients inclus dans cette étude, tous présentaient des symptômes cliniques liés à l'hypoventilation alvéolaire chronique. Pour autant, le niveau d'hypercapnie diurne à l'appareillage était significativement différent (44, 53 et 62 mmHg chez les patients atteints d'une dystrophie musculaire de Duchenne, d'autres MNM lentement évolutives, ou d'une SLA, respectivement). Sur la base de ces constatations, les auteurs insistent sur le fait que l'apparition de symptômes diurnes est susceptible, selon les pathologies, d'intervenir tardivement [35]. En particulier, l'hypoventilation nocturne dans les maladies neuromusculaires est un symptôme précoce, qui peut être amélioré par la ventilation bien avant l'apparition d'une hypercapnie diurne [36].

Dans une étude publiée en 2002 par Ragette et coll. était analysé un élément important pour la compréhension de la physiopathologie de l'insuffisance respiratoire dans cette population ; la séquence d'installation de celle-ci [28]. Cette étude menée auprès de 42 patients atteints de MNM lentement évolutives soulignait le fait que la dégradation clinique était intimement associée à l'altération de la capacité vitale, elle-même significativement associée à l'altération de la force des muscles respiratoires. Pour des niveaux décroissant de capacité vitale, on observait tout d'abord la présence d'hypopnées au cours du sommeil paradoxal (ou sommeil REM, pour *Rapide Eyes Movements*), puis une hypoventilation en sommeil REM, puis une extension de l'hypoventilation aux autres stades de sommeil, et enfin une insuffisance respiratoire diurne (Figure 11) [28].

La question de la temporalité de l'initiation de la ventilation non-invasive dans les MNM lentement évolutive, et avec elle l'importance de l'interaction entre les troubles respiratoires du sommeil et l'hypoventilation nocturne, de même que leurs méthodologies d'évaluation, a été richement abordée au cours des 20 dernières années [35–39].

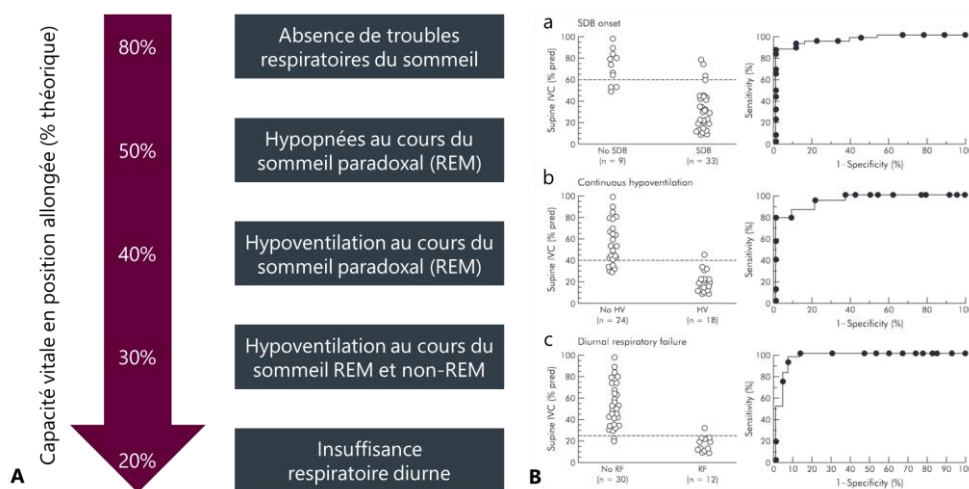


Figure 11. Relation entre la capacité vitale en position allongée et l'atteinte respiratoire (panneau A ; $R=0.88$, $p<0.0001$), et seuils prédictifs de capacité vitale calculés pour (a) l'installation de troubles respiratoires du sommeil (TRS), (b) la présence de TRS avec hypoventilation continue, et (c) insuffisance respiratoire diurne (panneau B). REM, rapid eyes movement ; SDB, sleep disordered breathing Adapté de Ragette et al. Thorax, 2002 [28]

Les critères d'initiation de la ventilation non-invasive dans les MNM, initialement statuéés lors d'une conférence de consensus tenue en 1999 [40], ont fait en 2021 l'objet de nouvelles propositions formulées par l'American College of Chest Physicians, l'American Association for Respiratory Care, l'American Academy of Sleep Medicine, et l'American Thoracic Society [41].

Ces propositions, présentées dans le Tableau 3, retiennent pour indications de la VNI dans les MNM la présence d'au moins un critère parmi : une capacité vitale (CV) $\leq 80\%$ associée à des symptômes cliniques (évoqueurs d'une hypoventilation ou d'une architecture de sommeil perturbée), une CV $\leq 50\%$ indépendamment des symptômes cliniques, une hypercapnie (diurne ou nocturne), la présence de désaturations nocturnes, une faiblesse des muscles respiratoires [41].

Tableau 3. Indications pour l'initiation d'un traitement par VNI chez les patients atteints de maladies neuromusculaires ou de syndrome restrictifs thoraciques. Adapté de Wolfe et al. *Chest*, 2021 [41].

La présence d'un **seul** critère est suffisante pour initier le traitement par VNI

1) Symptômes + CV < 80%

Orthopnée, dyspnée, céphalées matinales, somnolence diurne, sommeil non réparateur

2) Mesure du CO₂

PaCO₂ diurne / à l'éveil ≥ 45 mmHg via des gaz du sang artériels

EtCO₂ / TcCO₂ ou gaz du sang veineux avec PCO₂ ≥ 50 mmHg

3) Saturation en oxygène au cours du sommeil dérivée d'un quelconque appareil de monitoring, incluant PSG ou évaluation à domicile

≤ 90% pour ≥ 5% de la nuit

≤ 88% ≥ 5 minutes

4) Capacité vitale (forcée ou lente)

≤ 50% théorique

5) PIM / SNIP moins négative que les valeurs ci-dessous

PIM ≤ -60 cmH₂O (égale ou moins bonne)

SNIP nasal ≤ -40 cmH₂O (égale ou moins bonne)

CV, capacité vitale ; EtCO₂, *end-tidal* CO₂ (CO₂ de fin d'expiration) ; PIM, pression inspiratoire maximale) ; PSG, polysomnographie ; SNIP, *sniff nasal inspiratory pressure* (test de reniflement maximal) ; TcCO₂, *transcutaneous* CO₂ (CO₂ transcutané) ; VNI, ventilation non-invasive.

Un récent état des lieux dressé par Toussaint et coll. ayant analysé les données issues de 24 programmes de ventilation à domicile dans le monde entre 2005 et 2020 permet aujourd'hui d'estimer que la prévalence de la ventilation à domicile, toutes pathologies confondues, est comprise entre 1,2 et 47 / 100.000 habitants [42]. Pour comparaison, les données françaises les plus récentes, obtenues sur la base des informations rendues disponibles par la Sécurité Sociale, rapportent qu'en 2019, près de 100.000 personnes seraient traitées par ventilation non-invasive à domicile en France, soit une prévalence proche de 144 / 100.000 habitants [43].

Plus spécifiquement, on estime aujourd'hui que la ventilation à domicile concerne près de 10% des patients atteints de maladies neuromusculaires. Parmi ces patients, 60% utiliseraient une ventilation nocturne (<8/24h) ; 20% une ventilation intermittente (8–16/24h) ; et près de 20% seraient ventilo-dépendants (>16/24h) [42]. En effet, la progression de l'atteinte respiratoire peut dans certaines

situations aboutir à une dépendance partielle ou même totale vis-à-vis de la ventilation mécanique. Cette dépendance constitue aujourd'hui fréquemment un point d'appel questionnant l'indication de la ventilation par trachéotomie [44].

Il ne faut néanmoins pas considérer que le volume total quotidien de recours à la ventilation est une condition suffisante pour indiquer la trachéotomie. En effet, les travaux de Bach et coll. aux États-Unis [45], et de Toussaint et coll. en Europe [46], pionniers dans l'utilisation de la ventilation diurne à l'embout buccal dans les MNM, ont permis de montrer qu'il était tout à fait envisageable de prolonger la survie dans cette population sans recours à la trachéotomie malgré des niveaux de ventilo-dépendance élevés. À l'extrême, McKim et coll. rapportaient en 2013 une durée moyenne de survie de 5.7 ans (comprise entre 0.17 et 12 ans) chez des patients atteints d'une myopathie de Duchenne ventilés 24h/24 par interfaces non-invasives [47]. Si le choix de l'interface pour la ventilation non-invasive nocturne reste aujourd'hui dans les maladies neuromusculaires un débat ouvert [48], il apparaît clairement que la ventilation à l'embout buccal est une alternative de choix chez les patients nécessitant une quantité de ventilation diurne élevée (Figure 12) [8].

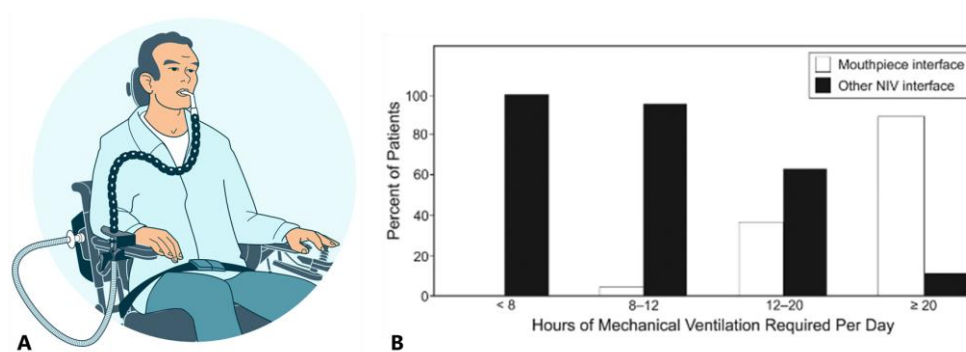


Figure 12. Ventilation à l'embout buccal (panneau A), et proportion de patients traités par ventilation non-invasive (VNI) via un embout buccal versus via un autre type d'interface non-invasive en fonction de la durée quotidienne d'utilisation de la VNI (panneau B).

Extrait de Lofaso et al. Resp Care, 2014 [8]

1.3 ASPECTS TECHNIQUES ET LIMITES DE LA VENTILATION NON- INVASIVE DANS LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES LENTEMENT EVOLUTIVES ; PROBLEMATIQUES ABORDEES DANS LE CADRE DE CETTE THESE

Dans un rapport de 2012, la Haute Autorité de Santé recommande en France, pour l'initiation de la ventilation mécanique à domicile, que la prescription initiale soit réalisée par « *un pneumologue, ou un réanimateur ayant acquis une expérience dans la ventilation mécanique à domicile, ou un pédiatre ayant acquis une expérience dans la ventilation mécanique à domicile, ou un neurologue ayant acquis une expérience dans la ventilation mécanique à domicile et exerçant dans un centre de référence ou un centre de compétences des maladies neuromusculaires, ou un médecin spécialisé en médecine physique ou de réadaptation ayant acquis une expérience dans la ventilation mécanique à domicile et exerçant dans un centre de référence ou un centre de compétences des maladies neuromusculaires* » [49]. La qualité du prescripteur, pour notre population d'intérêt particulièrement son affiliation à un centre de référence des maladies neuromusculaires, a vocation à être gage de qualité quant à la définition des indications, à l'ajustement des paramètres ventilatoires, et au suivi de leur efficacité pour la ventilation à domicile dans cette population [42].

La qualité de ventilation délivrée, dont il peut sembler de prime abord évident qu'elle sera déterminante pour le pronostic des patients appareillés, est cependant aujourd'hui fréquemment sous-optimale [38]. Il faut noter ici dans les MNM lentement évolutives que, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS ; 2020), l'échec de la VNI (et des techniques d'assistance à la toux) représente la principale indication retenue pour envisager la ventilation par trachéotomie [44]. Les critères de succès de la VNI peuvent intuitivement être dérivés des indications de ce traitement présentées dans le Tableau 3, à savoir améliorer les symptômes cliniques, corriger la capnie diurne et/ou traiter l'hypoventilation nocturne et les troubles respiratoires du sommeil associés [41]. La

définition d'une ventilation adéquate dépendra donc, indéniablement, de la façon dont l'efficacité du traitement sera monitorée [50].

Les résultats d'une enquête menée par l'*European Respiratory Society* en 2019 auprès de ses membres du groupe VNI (166 répondants / 748 membres (22,2%)) mettaient en évidence que la présence d'une hypercapnie diurne était la raison principale pour déclencher l'appareillage ventilatoire chez les patients à profil restrictif (combinant ici toutes pathologies neuromusculaires et autres syndromes restrictifs thoraciques) [51]. Il apparait donc raisonnable dans un premier temps d'envisager la pression partielle en dioxyde de carbone (PaCO_2) diurne comme critère de jugement permettant d'évaluer l'efficacité de la ventilation dans notre population d'intérêt.

Le premier travail présenté dans cette thèse consistera à évaluer chez des individus atteints de pathologies neuromusculaires lentement évolutives ou de syndromes restrictifs thoraciques les effets des réglages de la ventilation non-invasive à domicile sur l'évolution de la PaCO_2 .

En second lieu, l'apparition d'une hypercapnie diurne est cependant un marqueur tardif de l'atteinte respiratoire dans les MNM lentement évolutives (Figure 11). Ognà et coll. rapportaient en 2015 des données issues de l'analyse de capnographies nocturnes obtenues chez 232 patients atteints de MNM lentement évolutives, non ventilés, mettant en évidence que l'hypoventilation nocturne pouvait concerner près du tiers des patients ne présentant pas d'hypercapnie diurne [52]. Une analyse similaire menée par cette même équipe chez des patients cette fois-ci traités par VNI estimait, selon les définitions utilisées, que la prévalence de l'hypoventilation nocturne résiduelle sous VNI pouvait concerner 12 à 40% des patients [38]. Aussi, dans un travail mené par Gonzalez-Bermejo et coll. dans une population de 82 patients atteints de SLA appareillés par VNI, près de la moitié était considérée comme incorrectement ventilée [53]. Une ventilation adéquate était définie par l'absence des critères suivants : symptômes cliniques et gaz du sang améliorés, absence d'inconfort en lien avec

la VNI, absence de désaturations nocturnes importantes [53].

Comme évoqué précédemment et comme souligné ici, la définition d'une ventilation efficace dépend des outils de monitoring utilisés [38,50]. Si l'analyse des gaz du sang diurnes, l'oxymétrie nocturne et/ou la capnographie nocturne sont sans nul doute des éléments pertinents dans l'évaluation de l'efficacité de la VNI, ils partagent tous une limite commune ; l'absence de monitoring du débit ventilatoire. Cet aspect, rendu possible par l'essor des logiciels embarqués dans les appareils de VNI, prend aujourd'hui une importance considérable [54]. Georges et coll. ont récemment montré que l'utilisation des données des ventilateurs, en complément de la capnographie nocturne, était la meilleure stratégie pour évaluer objectivement l'efficacité de la ventilation [50]. Dans le travail de Gonzalez-Bermejo et coll. précédemment mentionné, il est intéressant de noter que l'ajustement des paramètres ventilatoires après détection d'une ventilation inadaptée était susceptible d'améliorer substantiellement le pronostic des patients [53].

Aujourd'hui, la vaste majorité des appareils de VNI permet un ajustement « automatique » des principaux paramètres ventilatoires (aide inspiratoire, AI ; et pression expiratoire positive, PEP) [55]. L'ajustement de l'AI a vocation à corriger l'hypoventilation lorsqu'elle survient, qu'il s'agisse d'événements transitoires (apnées ou hypopnées centrales), ou plus durables (diminution de la commande ventilatoire, diminution de la compliance thoraco-pulmonaire). Par ailleurs, l'ajustement de la PEP a vocation à prévenir et/ou traiter, les apnées ou hypopnées obstructives intervenant au cours du sommeil. Naturellement, la capacité d'un appareil de VNI à ajuster correctement les paramètres ventilatoires en réponse à des événements respiratoires dépendra de la façon dont celui-ci monitorise et qualifie les événements qu'il identifie chez le patient au cours de la ventilation.

Le second travail présenté dans cette thèse consistera à évaluer, sur banc d'essai, la réponse des appareils de ventilation non-invasive face à la simulation de différents troubles respiratoires du sommeil standardisés (hypopnées ou apnées, centrales ou obstructives).

Indépendamment des réglages ventilatoires, un autre aspect susceptible d'affecter la qualité de la ventilation délivrée concerne la configuration des circuits utilisés (Figure 13). En effet, tout matériel (filtres, raccords, connecteurs) inséré entre l'ouverture des voies aériennes (AO pour *airway opening*) et la pièce en Y pour les circuits doubles, la valve expiratoire pour les circuits monobranches à valve, ou la fuite pour les circuits simples à fuite, représente un espace mort instrumental susceptible, pour une ventilation totale donnée, de diminuer la ventilation alvéolaire et de favoriser le phénomène de réinhalation des gaz expirés, le *rebreathing* [56].

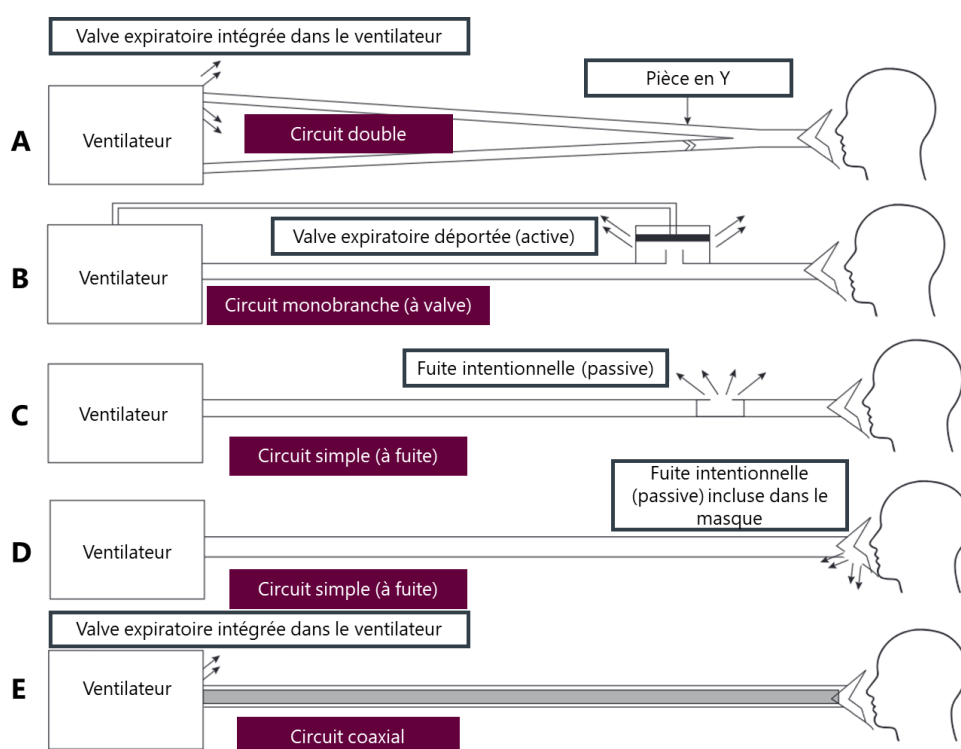


Figure 13. Principales configurations de circuits pour la ventilation non-invasive.

A, circuit double ; B, circuit monobranche à valve ; C, circuit simple à fuite intégrée ; D, circuit simple avec fuite au masque ; E, circuit coaxial.

Adapté de Janssens et al. *Respiration*, 2020 [57]

L'une des applications cliniques les mieux documentées des effets délétères de l'espace mort instrumental concerne l'utilisation de filtres échangeurs de chaleur et d'humidité (ECH) comparativement à l'utilisation de systèmes d'humidification active (humidificateurs chauffants) [58]. Ces derniers étant intégrés en série en amont de la pièce en Y, de la valve expiratoire ou de la fuite, n'auront pas d'incidence sur l'espace mort instrumental. À titre d'exemple, dans un essai clinique mené auprès de patients présentant une détresse respiratoire aiguë hypercapnique, Lellouche et coll. ont mis en évidence que, pour un même niveau de capnie (reflet de la ventilation alvéolaire), les patients devaient fournir un travail respiratoire près de deux fois plus élevé en présence d'un filtre ECH comparativement à un humidificateur chauffant [59].

Au-delà du volume d'espace mort instrumental, l'impact du niveau de fuite utilisé dans les circuits simples peut également être un élément déterminant quant à l'efficacité de la VNI en termes de correction de l'hypoventilation et du travail respiratoire résultant. Dans un travail mené en 1995 par Lofaso et coll. chez des patients traités par VNI, le maintien d'une capnie stable nécessitait un travail respiratoire variant du simple au double selon le type de circuit et de fuite intentionnelle utilisé [60].

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2012 précédemment mentionnées mettent à disposition du lecteur un document particulièrement utile et nécessaire, proposant un modèle d'ordonnance de ventilation mécanique à domicile [49]. Ce document précise les caractéristiques du ventilateur prescrit, le mode ventilatoire et ses principaux paramètres, le réglage des alarmes, l'adjonction d'une humidification (sans en préciser le type), la posologie de la ventilation attendue, le type d'interface (ici en explicitant la nécessité de préciser le modèle), et l'adjonction ou non d'oxygène pendant la ventilation. Ainsi donc, aucune information n'est précisée quant au système d'humidification préconisé, quant à l'éventuelle présence de raccords au contact de l'interface, quant au type de circuit, quant au modèle de fuite intentionnelle utilisé le cas échéant, ou quant à l'utilisation de filtres (ECH ou antibactériens).

Les troisième et quatrième travaux présentés dans cette thèse consisteront à évaluer, sur banc d'essai, l'impact de la configuration des circuits utilisés pour la ventilation mécanique à domicile sur la ventilation alvéolaire.

Enfin, dans les maladies neuromusculaires lentement évolutives, le déclin progressif de la fonction respiratoire, particulièrement attribuable au déclin de la force des muscles respiratoires, conduit naturellement à une augmentation des besoins d'assistance ventilatoire après introduction de la ventilation non-invasive [26,61]. Ceci est également vrai pour la ventilation par trachéotomie. Lorsque cette dernière est mise en place en dehors de situation d'urgence, il n'apparaît pas clairement que la survie diffère entre les patients ventilés par trachéotomie comparativement aux patients ventilés *via* des interfaces non-invasives [62–64]. Devant ce constat apparaît un critère de jugement central qui, bien qu'absent des critères d'initiation de la ventilation présentés dans le Tableau 3, représente l'objectif de traitement le plus fréquemment cité à l'initiation de la VNI au long cours ; la qualité de vie [41,51]. Celle-ci peut être évaluée au moyen de questionnaires dédiés. L'un des outils les plus utilisés aujourd'hui chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique est le *Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire* (SRI), développé par Windisch et coll. en 2003 [65]. Sa traduction et son adaptation aux spécificités culturelles françaises par Cuvelier et coll. ont permis de développer son usage en France depuis un peu plus de 10 ans [66]. Ce questionnaire, qui a vocation à interroger divers domaines de la qualité de vie sensibles dans les pathologies respiratoires chroniques, n'est néanmoins pas spécifique des MNM. Un questionnaire dédié aux MNM, le QoL-gNMD pour *Quality of Life in genetic Neuromuscular Disorders*, développé et validé plus récemment par Dany et coll. permet de répondre à cette limite quant à l'évaluation de la qualité de vie dans notre population d'intérêt, ce questionnaire n'étant toutefois pas spécifique de l'insuffisance respiratoire [67,68].

Ces deux outils, utilisés conjointement, nous permettront de traiter le dernier travail présenté dans cette thèse, qui consistera à évaluer la qualité de vie et ses déterminants chez des patients atteints de maladies neuromusculaires lentement évolutives et dépendants de leur ventilation mécanique, qu'elle soit administrée au moyen d'interfaces non-invasives ou d'une canule de trachéotomie.

Le travail de thèse présenté ici s'articulera donc autour de cinq contributions originales :

- 1) Étude n°1 : évaluation des effets des réglages de la ventilation non-invasive à domicile sur l'évolution de la capnie chez des patients atteints de maladies neuromusculaires lentement évolutives ou de syndromes restrictifs thoraciques ;
- 2) Étude n°2 : évaluation sur banc d'essai de la réponse des appareils de ventilation non-invasive face à la simulation de différents troubles respiratoires du sommeil standardisés (hypopnées ou apnées, centrales ou obstructives) ;
- 3) Étude n°3 : évaluation sur banc d'essai de l'impact des différentes configurations de circuits utilisées en pratique courante pour la ventilation mécanique à domicile sur la ventilation alvéolaire ;
- 4) Étude n°4 : évaluation sur banc d'essai de l'impact des différentes configurations de circuits recommandées durant la pandémie de Covid-19 sur la ventilation alvéolaire ;
- 5) Étude n°5 : évaluation de la qualité de vie et de ses déterminants chez des patients atteints d'une maladie neuromusculaire lentement évolutive ventilo-dépendants (étude EqualVENT).

2 CONTRIBUTIONS ORIGINALES

Dans les maladies neuromusculaires lentement évolutives ou les syndromes restrictifs thoraciques, le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique par ventilation non-invasive permet de réduire les symptômes, d'améliorer la survie, et représente aujourd'hui un « *gold standard* » [41,69]. Les objectifs de la VNI à l'état stable dans ces différentes pathologies restrictives sont orientés vers une réduction des symptômes comme la fatigue, la dyspnée ou les céphalées matinales [41]. La VNI à domicile permet d'obtenir ces résultats en corrigeant l'hypoventilation alvéolaire nocturne et l'hypercapnie chronique [40,41,70,71]. La réduction de la capnie est un des principaux objectifs de la VNI [51]. Cela implique d'une part l'administration d'un support ventilatoire suffisant pour améliorer la ventilation alvéolaire, et d'autre part une adhérence suffisante à la VNI.

Dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), une des principales indications de la VNI à domicile, le concept de ventilation à « haute intensité », qui fait depuis la dernière décennie l'objet d'une considération croissante, a donné lieu à un véritable changement de paradigme [72–76]. La ventilation à haute intensité peut être définie comme une stratégie visant à ajuster les paramètres ventilatoires avec comme principal objectif la réduction de la capnie. Elle consiste donc à régler une aide inspiratoire (ou un volume courant) et une fréquence respiratoire de sécurité suffisamment élevés pour améliorer la pression transcutanée en CO₂ (PtcCO₂) ou la PaCO₂ [77,78]. Deux essais cliniques majeurs ont montré que le fait de réduire la PaCO₂ en utilisant la ventilation à haute intensité chez des patients BPCO sévères hypercapniques permettait de retarder la survenue d'une réadmission hospitalière ou la mortalité [79,80]. Les recommandations de l'*American Thoracic Society* (ATS) et de l'*European Respiratory Society* (ERS) ayant succédé ces résultats mentionnent désormais clairement pour les patients atteints de BPCO que la VNI devrait être réglée de sorte à réduire ou normaliser la PaCO₂ [75,76]. En somme, toute intervention permettant d'améliorer la capnie, qu'il s'agisse de l'intensité de la VNI ou de l'adhérence, est

en principe susceptible d'améliorer le pronostic des patients.

Pour autant, un certain nombre de données suggèrent chez les patients atteints de MNM lentement évolutives ou de syndromes restrictifs thoraciques que la VNI ne permet pas toujours d'obtenir des résultats satisfaisant quant à la capnie ou quant aux symptômes cliniques liés à l'hypoventilation [81–83]. À titre d'exemple, il a été montré que 12 à 40% des patients atteints de MNM et traités par VNI étaient susceptibles de présenter une hypoventilation nocturne résiduelle [38]. Malgré cela, le concept de ventilation à haute intensité dans les MNM lentement évolutives ou les syndromes restrictifs thoraciques n'a jamais été réellement discuté.

Dans un travail mené par Antoine Léotard, nous avons réalisé une analyse *post-hoc* à partir de données obtenues chez 26 patients atteints de MNM lentement évolutives et traités par VNI au long cours [48]. Les patients étaient catégorisés selon qu'ils étaient traités par VNI à haute ou basse intensité. La dichotomisation des groupes était effectuée par la médiane selon le niveau d'AI délivré (*low-level pressure support*, LLPS vs. *high-level PS*, HLPS) ou selon le volume courant monitoré par l'appareil de VNI (*LL tidal volume*, LLV_T vs. HLV_T). Le critère de jugement principal était la PtcCO₂ nocturne moyenne sous VNI. Les patients ventilés avec un V_T au-delà de la médiane de la cohorte (groupe HLV_T, >6,8 mL/kg_{PBW}) avaient également une PtcCO₂ significativement plus basse comparativement aux patients du groupe LLV_T (40,5 ± 4,2 mmHg vs. 46,3 ± 3,9 mmHg respectivement, $p=0,002$). Une corrélation linéaire entre le V_T et la PtcCO₂ nocturne moyenne était mise en évidence ($r=-0,59$; IC95% [-0,80 ; -0,25] ; $p=0,002$). Aucune association significative entre le niveau de V_T et l'adhérence, les fuites non-intentionnelles, ou les effets secondaires n'était mise en évidence. La relation entre le niveau d'AI et les différents critères de jugement évalués allait dans le même sens que pour le V_T, mais sans association statistique significative.

Cette étude a été publiée dans la revue *Sleep and Breathing* (DOI: [10.1007/s11325-022-02658-3](https://doi.org/10.1007/s11325-022-02658-3)) et est présentée en [Annexe 1](#) [84].

Malgré le manque de puissance de cette analyse *post-hoc*, les résultats obtenus suggèrent que des niveaux plus élevés de support

– Contributions Originales –

ventilatoire sont associés à une PtcCO₂ plus basse chez les patients atteints de MNM lentement évolutives. L'objectif du travail présenté ci-après était d'évaluer dans quelle mesure l'intensité de la VNI influence la PaCO₂ chez des patients atteints de maladies neuromusculaires lentement évolutives ou de syndromes restrictifs thoraciques.

À la date de soutenance de cette thèse, ce travail a été soumis pour publication, et est en cours de révision dans la revue *Thorax*. Le supplément est présenté en [Annexe 2](#).

Tableau 4. Contribution personnelle à l'étude n°1 : *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.*

Critère CRediT*	Contribution
Conceptualisation ¹	X
Méthodologie ²	X
Logiciel ³	
Validation ⁴	X
Analyse formelle ⁵	X
Investigation ⁶	X
Ressources ⁷	X
Conservation des données ⁸	
Rédaction - Version originale ⁹	X
Rédaction - Révision et édition ¹⁰	X
Visualisation ¹¹	X
Supervision ¹²	
Administration du projet ¹³	X
Acquisition de fonds ¹⁴	X

* Selon la Contributor Roles Taxonomy (CRediT author statement).

¹ Idées ; formulation ou développement des objectifs et des buts généraux de la recherche.

² Développement ou conception de la méthodologie ; création des modèles

³ Programmation, développement de logiciels ; conception des programmes informatiques ; implémentation du code informatique et des algorithmes associés ; test des éléments de code existants.

⁴ Vérification, dans le cadre de l'activité ou séparément, de la répétabilité/reproductibilité globale des résultats/expériences et autres produits de la recherche.

⁵ Application de techniques statistiques, mathématiques, informatiques ou d'autres techniques formelles pour analyser ou synthétiser les données de l'étude.

⁶ Conduite d'un processus de recherche et d'investigation, en particulier réalisation des expériences ou collecte des données et des éléments probants.

⁷ Fourniture du matériel d'étude, des réactifs, des matériaux, des patients, des échantillons de laboratoire, des animaux, des instruments, des ressources informatiques ou d'autres outils d'analyse.

⁸ Activités de gestion pour annoter (produire des métadonnées), nettoyer les données et maintenir les données de recherche (y compris le code logiciel, lorsqu'il est nécessaire pour interpréter les données elles-mêmes) en vue de leur utilisation initiale et de leur réutilisation ultérieure.

⁹ Préparation, création et/ou présentation du travail publié, notamment la rédaction du projet initial (y compris la traduction de fond).

¹⁰ Préparation, création et/ou présentation de l'ouvrage publié par les membres du groupe de recherche initial, notamment l'examen critique, les commentaires ou la révision - y compris les étapes préalables ou postérieures à la publication.

¹¹ Préparation, création et/ou présentation du travail publié, en particulier visualisation/présentation des données.

¹² Responsabilité de supervision et de direction pour la planification et l'exécution de l'activité de recherche, y compris le mentorat à l'extérieur de l'équipe principale.

¹³ Responsabilité de la gestion et de la coordination de la planification et de l'exécution de l'activité de recherche.

¹⁴ Acquisition du soutien financier pour le projet menant à cette publication.

2.1 ETUDE N°1 : 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*, 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, Frédéric LOFASO,
Charles KHOURI*, Jean-Christian BOREL*

Etude soumise à la revue *Thorax*
En cours de révision

ABSTRACT

Background: High-intensity noninvasive ventilation (NIV), a combination of sufficient pressure support and backup-rate, is a strategy that aims to reduce carbon dioxide in patients with chronic respiratory failure. 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 individual participant data (IPD) meta-analysis was to evaluate the effects of intensity of home NIV on respiratory outcomes.

Methods: Controlled, non-controlled and cohort studies indexed between January-2000 and December-2020 were sought from Medline, Embase and the Cochrane Central Register. The outcomes were diurnal PaCO₂, PaO₂, daily NIV usage (hours/night) 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. NIV intensity *per se* was not associated with improved PaCO₂ except in individuals with CWD and the most severe baseline hypercapnia. Similar results were found for PaO₂. Daily NIV usage 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 home NIV initiation in NMD or CWD patients, there was no relationship observed between NIV intensity and PaCO₂, except in individuals with the most severe CWD. However, daily NIV usage, rather than intensity, is key to improving hypoventilation.

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

KEY MESSAGES

What is already known on this topic

Noninvasive ventilation (NIV) prolongs survival in patients with hypercapnic chronic respiratory failure due to slowly progressive neuromuscular or chest wall disorders. However, the extent to which NIV intensity influences the correction of hypoventilation remains poorly documented and there is thus a lack of available evidence to guide the strategy for setting baseline ventilator parameters in this population.

What this study adds

This systematic review with meta-analysis of individual participant data 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. In contrast, when initiating home NIV in patients with slowly progressive neuromuscular or chest wall disorders, the amount of daily NIV usage is the major driver of improving chronic respiratory failure.

How this study might affect research, practice or policy

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 sufficient usage of the treatment.

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 usage of 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, VT) 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 the amount of daily NIV usage, could improve outcome.

However, data suggest that NIV may not always effectively improve $PaCO_2$ levels and reverse hypoventilation-related symptoms.[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, during the initial period of NIV initiation, the intensity of NIV parameters 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 supplemental 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 hours of daily NIV usage (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, as reported by the authors in the published materials. Secondary

outcomes included diurnal PaO₂, daily NIV usage, 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, daily NIV usage 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 daily NIV usage), 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 daily NIV usage.

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.

RESULTS

Study selection and collection of IPD

The flow-diagram of study inclusions is shown in Figure 2. 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] 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,[24,25,27,29–31] or included patients with non-slowly progressive NMD, such as amyotrophic lateral sclerosis.[25,29–31] As shown in Figure 2, data from 192 individual participants who met the inclusion criteria were provided by the authors. 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 supplemental 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 supplemental Figure S1. 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_{PBW}⁻¹ (range: 4.9–22.8 mL.kg_{PBW}⁻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 (supplemental Figure S2).

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 amount of daily NIV usage.

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 3, 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.

In a sensitivity analysis, we included only patients with baseline PaCO₂ ≥ 6 kPa and re-ran the final multivariate regression model. The results confirmed that NIV intensity *per se* was not associated with PaCO₂ at study endpoints (supplemental Table S3).

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

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

amount of daily NIV usage, but negatively associated with NIV intensity (supplemental Table S4). 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 (supplemental Figure S3).

Daily NIV usage at study endpoints was not associated with NIV intensity. Greater amount of daily NIV usage was independently associated with being male, and with longer study duration (supplemental Table S5). No significant association was found between NIV intensity and interface type (supplemental Table S6). Finally, owing to the high rate of missing data, nocturnal oxygenation and sleep quality at study endpoints could not be analysed (supplemental 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 daily NIV usage 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 might occur in those with moderate or no hypercapnia; in this situation, the benefits of high-intensity NIV may be limited.

It is noteworthy that the sensitivity analysis including only patients with diurnal hypercapnia (PaCO₂ ≥ 6kPa) at treatment initiation did not alter the direction of the results of our main analysis, thereby supporting the validity of our findings regardless of baseline PaCO₂.

Our results also support evidence that the amount of daily NIV usage is an essential determinant of improvement in daytime PaCO₂ level.[34–37] This finding highlights the importance of encouraging

good adherence to treatment to obtain sufficient daily usage, 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 daily NIV usage 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] The limited information available on the diurnal symptoms that may have triggered the indication for NIV is also a limitation to the interpretation of our results, especially for patients with NMD in whom the diurnal PaCO₂ at the time of NIV initiation was not markedly elevated.

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. The amount of daily NIV usage, 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.

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.

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.

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.

COMPETING 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.

PATIENTS' CONSENT FOR PUBLICATION

Not required

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.

TABLES

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
Nicol 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
Boentert 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 daily NIV usage 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)
<i>Volumetric modes</i>	40; 2		40 (22.7)	14 (12.4)	26 (41.3)
<i>Hybrid modes</i>	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 _{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 daily NIV usage 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
Daily usage, 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

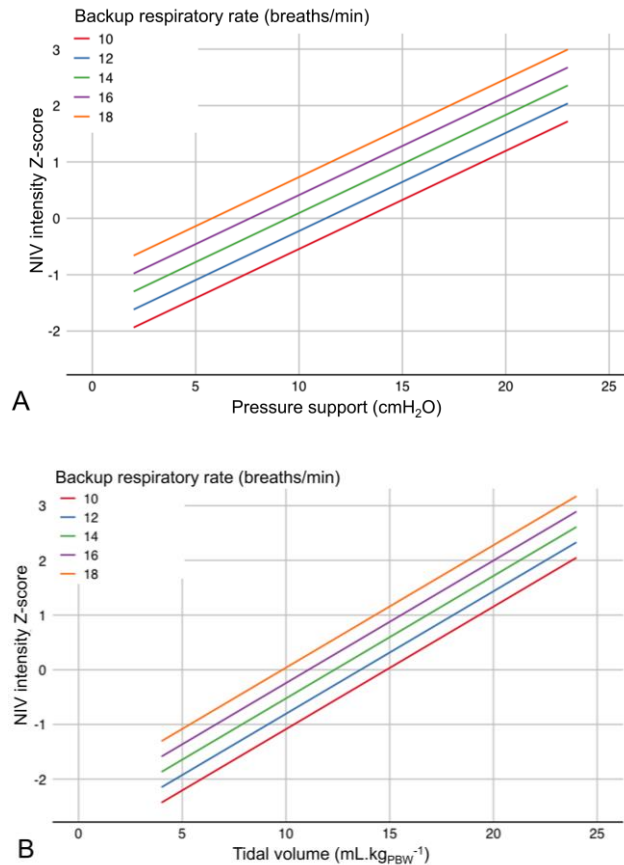
Model (<i>n</i> participants; <i>n</i> studies) / covariates; [reference variable]	Estimates (95% CI)	<i>p</i> -values	Estimates (95% CI)	<i>p</i> -values
Base model with pre-defined variables (155; 6)			Final model for PaCO ₂ , kPa (155; 6)	
Baseline PaCO ₂ , kPa	0.42 (0.33, 0.52)	<0.001*	0.48 (0.36, 0.61)	<0.001
Daily NIV usage 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

FIGURES

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 (BRR) for pressure-cycled modes, and of tidal volume (V_T) and BRR 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 BRR 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 BRR 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 BRR set at 18 breaths/min and a V_T set at 5 mL.kg_{PBW}⁻¹ corresponds to Z-score of -1 (*low* NIV intensity). The combination of a BRR set at 18 breaths/min and a V_T set at 15 mL.kg_{PBW}⁻¹ corresponds to a Z-score of 1 (*high* NIV intensity).

BRR, backup respiratory rate; NIV, noninvasive ventilation; PS, pressure support.

Figure 2. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of Individual Participant Data (PRISMA-IPD) flow diagram.

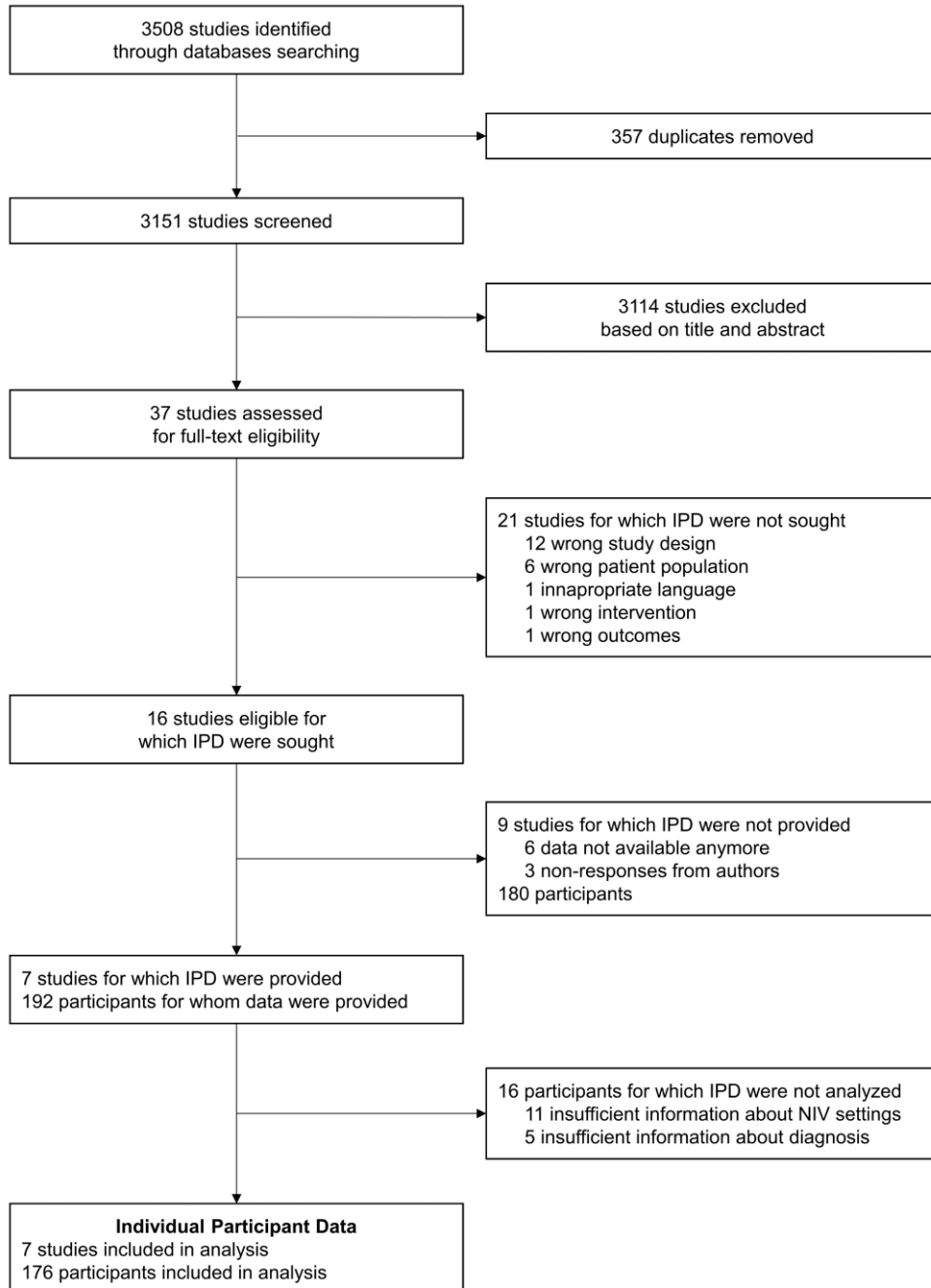
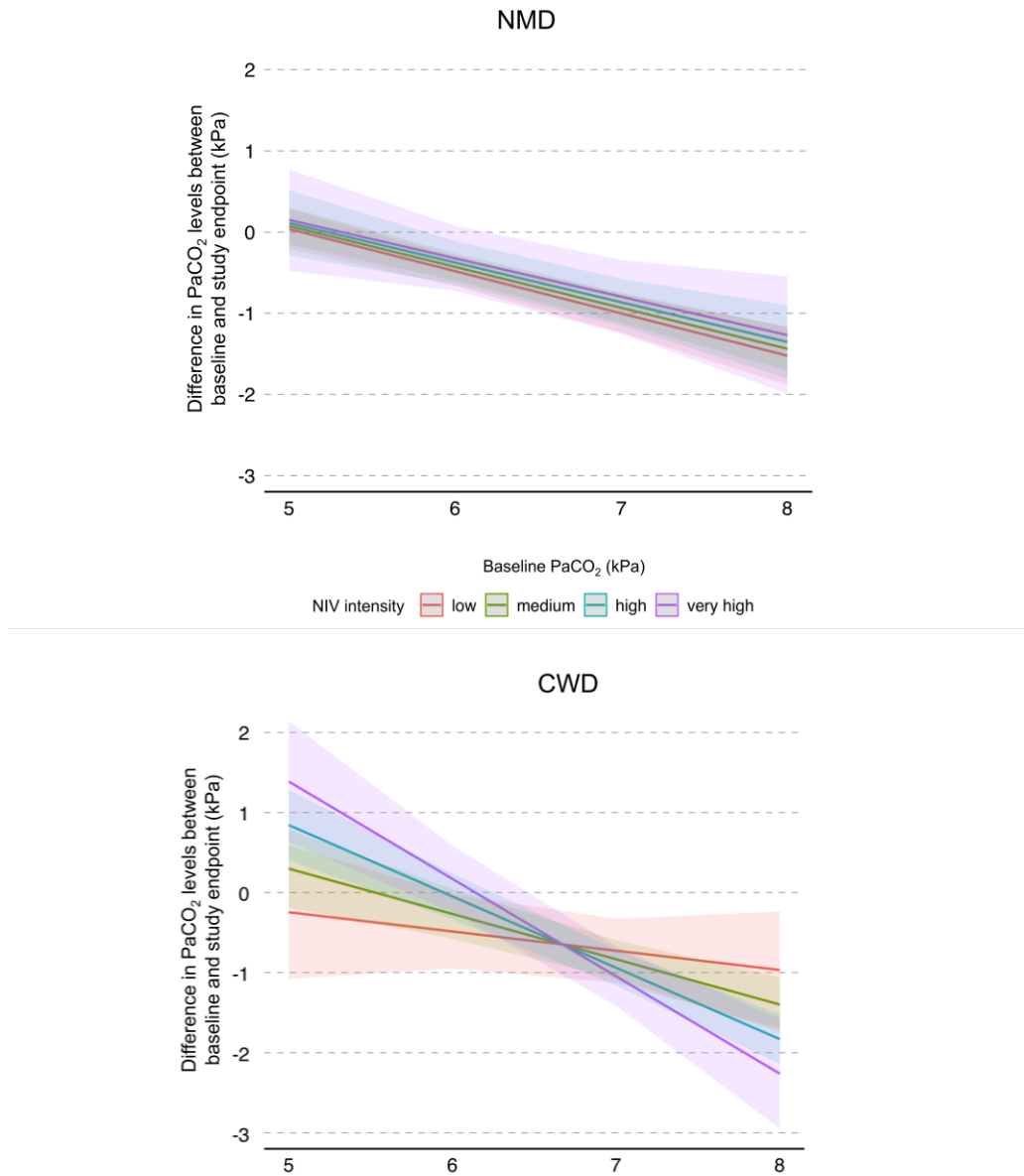


Figure 3. Model of the difference in PaCO₂ levels between baseline and study endpoints according to baseline PaCO₂, disease category, and NIV intensity.



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.* daily NIV usage, 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.

REFERENCES

1. Cantero C, Adler D, Pasquina P, Uldry C, Egger B, Prella M, Younossian AB, Soccac PM, Pépin J-L, Janssens J-P. Long-Term Noninvasive Ventilation in the Geneva Lake Area: Indications, Prevalence, and Modalities. *Chest* 2020; 158: 279–291.
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–e408.
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: 521–534.
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, Carpagnano GE, Janssens J-P, Lujan M, Noto A, Wijkstra PJ, Windisch W, Scala R. REINVENT: ERS International survey on REstrictive thoracic diseases IN long term home noninvasive VENTilation. *ERJ Open Res.* 2021; 7: 00911–02020.
7. Crimi C, Noto A, Princi P, Cuvelier A, Masa JF, Simonds A, Elliott MW, Wijkstra P, Windisch W, Nava S. Domiciliary Non-invasive Ventilation in COPD: An International Survey of Indications and Practices. *COPD* 2016; 13: 483–490.
8. Schwarz SB, Magnet FS, Windisch W. Why High-Intensity NPPV is Favourable to Low-Intensity NPPV: Clinical and Physiological Reasons. *COPD* 2017; 14: 389–395.

9. Duiverman ML. Noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD: what is the evidence? *ERJ Open Res.* 2018; 4.
10. Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, Carlucci A, Chatwin M, Clini E, Elliott M, Gonzalez-Bermejo J, Hart N, Lujan M, Nasilowski J, Nava S, Pepin JL, Pisani L, Storre JH, Wijkstra P, Tonia T, Boyd J, Scala R, Windisch W. 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, Branson RD, Celli B, Coleman JM, Hess DR, Knight SL, Ohar JA, Orr JE, Piper AJ, Punjabi NM, Rahangdale S, Wijkstra PJ, Yim-Yeh S, Drummond MB, Owens RL. 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–e87.
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: 72–76.
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: 303–308.
14. Köhnelein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, Karg O, Laier-Groeneveld G, Nava S, Schönhofer B, Schucher B, Wegscheider K, Criée CP, Welte T. 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, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, Dowson L, Duffy N, Gibson GJ, Hughes PD, Hurst JR, Lewis KE, Mukherjee R, Nickol A, Oscroft N, Patout M, Pepperell J, Smith I, Stradling JR, Wedzicha JA, Polkey MI, Elliott MW, Hart N. 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: 2177–2186.
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: 112–118.
 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: 1067–1075.
 19. Ognà A, Nardi J, Prigent H, Quera Salva M-A, Chaffaut C, Lamothe L, Chevret S, Annane D, Orlikowski D, Lofaso F. 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, Khouri C, Lebreton M, Lofaso F, Pepin J-L, Borel J-C. Non-invasive ventilation in neuromuscular diseases: should we use higher levels of ventilatory support? *Sleep Breath.* [Internet] 2022 [cited 2022 Jun 21]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11325-022-02658-3>.
 21. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, Tierney JF, PRISMA-IPD Development Group. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement. *JAMA* 2015; 313: 1657–1665.
 22. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. 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, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. 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, Pontes C, Martí S, Torres F, Antón A, Muñoz X. Ambulatory adaptation to noninvasive ventilation in restric-

- tive pulmonary disease: a randomized trial with cost assessment. *Respir. Med.* 2014; 108: 1014–1022.
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: 1387–1395.
26. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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: 1301–1308.
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: 754–760.
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: 1623–1632.
29. Hannan LM, Rautela L, Berlowitz DJ, McDonald CF, Cori JM, Sheers N, Chao C, O'Donoghue FJ, Howard ME. Randomised controlled trial of polysomnographic titration of noninvasive ventilation. *Eur. Respir. J.* 2019; 53.
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: 2493–2501.
31. Yüksel A, Çiftçi F, Çiledağ A, Kaya A. The effects of home non-invasive ventilation on the quality of life and physiological parameters of patients with chronic respiratory failure. *Clin. Respir. J.* 2020; 14: 880–888.
32. Kafer ER. Idiopathic scoliosis. Mechanical properties of the respiratory system and the ventilatory response to carbon dioxide. *J. Clin. Invest.* 1975; 55: 1153–1163.
33. Azarian R, Lofaso F, Zerah F, Lorino H, Atlan G, Isabey D, Harf A. Assessment of the respiratory compliance in awake subjects using pressure support. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 552–558.

34. Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, Wang Y, Itani A-A, Hassaballa HA, Herdegen JJ, Stepanski EJ. 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, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M, Lopez-Martínez S, Marin JM, Marti S, Díaz-Cambriles T, Chiner E, Aizpuru F, Egea C, Spanish Sleep Network. 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: 329–337.
 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: 00192–02020.
 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: 1143–1151.
 39. Lebret M, Léotard A, Pépin JL, Windisch W, Ekkernkamp E, Palero M, Sánchez-Quiroga M-Á, Hart N, Kelly JL, Patout M, Funk GC, Duiverman ML, Masa JF, Simonds A, Murphy PB, Wijkstra PJ, Dreher M, Storre J, Khouri C, Borel J-C. 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; .
 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: 657–662.
-

Dans ce travail, nous avons montré qu'à l'initiation de la VNI chez des patients atteints de MNM lentement évolutives ou de syndromes restrictifs thoraciques, l'intensité des réglages de la VNI n'influe pas significativement sur la PaCO₂ diurne. L'intensité des réglages ventilatoires est associée à une meilleure PaCO₂ au terme de l'étude uniquement chez les patients présentant un syndrome restrictif thoracique avec une capnie de départ élevée.

Une des limites de ce travail, qui explique pour partie le fait que l'association entre le niveau de support ventilatoire administré et la capnie chez les patients atteints de MNM – que nous avons identifiée dans le travail mené par Antoine Léotard [84]– ne soit pas retrouvée dans cette méta-analyse, réside dans le fait que l'évaluation de la capnie était réalisée au moyen d'une gazométrie artérielle diurne, et non pas d'une capnographie transcutanée nocturne. De fait, l'intervention évaluée (VNI nocturne) et son critère d'évaluation (gazométrie diurne) n'étaient donc pas contemporains. Bien qu'il s'agisse d'une pratique courante pour indiquer la VNI, la gazométrie diurne n'est pas suffisante pour en évaluer l'efficacité [50]. Dans le travail de Georges et coll. précédemment discuté, il apparaît que la meilleure stratégie pour évaluer la qualité de la ventilation délivrée consiste à confronter les résultats de la capnographie transcutanée nocturne aux données des ventilateurs [50].

Les données fournies par les ventilateurs peuvent être schématiquement regroupées en 4 catégories distinctes : les *données relatives à l'utilisation* (adhérence, observance) ; les *données relatives aux fuites* (fuites totales ou non-intentionnelles) ; les *données relatives à la ventilation* (essentiellement le volume courant et la fréquence respiratoire) ; et les *données relatives aux troubles respiratoires du sommeil* (essentiellement les apnées ou hypopnées, centrales ou obstructives). Dans les situations où l'appareil est réglé pour ajuster automatiquement certains paramètres ventilatoires en cours de traitement, une cinquième catégorie peut être prise en compte, les *données de réglages* (essentiellement l'AI et la PEP).

Dans un travail publié en 2012, Contal et coll. ont évalué sur banc d'essai sept ventilateurs de domicile différents, mettant en évidence que les données de fuites et de ventilation étaient hautement

variables selon les appareils de VNI considérés [85]. Compte tenu de ces éléments, il apparaît évident que les données relatives aux troubles respiratoires du sommeil, qui s'appuient nécessairement sur la qualité des données de ventilation monitorées, sont susceptibles elles aussi de varier considérablement selon les ventilateurs utilisés.

Pour autant, dans une étude menée par Georges et coll. chez des patients atteints de syndrome obésité hypoventilation (SOH) et traités par VNI, une corrélation importante était identifiée entre l'index d'apnées-hypopnées (IAH) mesuré par l'appareil de VNI comparativement à celui obtenu par polysomnographie (PSG) ($r^2=0,89$; $p<0.001$) [86]. Ces données sont cohérentes avec les résultats d'une étude clinique récente publiée par Patout et coll. mettant en évidence que l'utilisation de modes « automatiques » (ici AVAPS–AE : *Average volume-assured pressure support – Automated expiratory positive airway pressure* ; Philips Respironics®) était susceptible d'apporter des résultats cliniques tout à fait satisfaisants chez des patients atteints de SOH comparativement à des modes ventilatoires conventionnels (ici ST : mode spontané – temporisé ; *spontaneous timed mode*) [87]. Bien qu'encourageants – et séduisants – pour la pratique clinique, ce type de résultats obtenus avec des modes de ventilation automatisés mérite cependant d'être interprété avec précaution. Les données d'Olivier Contal [85], comme d'autres [88,89], nous alertent sur la validité externe des résultats cliniques obtenus avec un appareil donné. Le monitoring de la ventilation, l'identification des événements respiratoire, et donc l'ajustement des réglages proposés par les modes automatiques sont en effet susceptibles de varier d'un appareil à l'autre en fonction des différents algorithmes et logiciels proposés par les différents fabricants.

Dans le travail à suivre, nous avons souhaité évaluer, sur banc d'essai, la façon dont les algorithmes intégrés dans les appareils de VNI les plus courants détectent, répondent aux, et scorent dans leurs rapports des événements respiratoires simulés de façon standardisée (apnées ou hypopnées, centrales ou obstructives).

Cette étude a été publiée dans la revue *Respiratory Care* ([DOI: 10.4187/respcare.09807](https://doi.org/10.4187/respcare.09807)). Le supplément est présenté en [Annexe 3](#).

Tableau 5. Contribution personnelle à l'étude n°2 : *Noninvasive ventilation automated technologies: a bench evaluation of device responses to sleep-related respiratory events.*

Critère CRediT*	Contribution
Conceptualisation ¹	X
Méthodologie ²	X
Logiciel ³	
Validation ⁴	X
Analyse formelle ⁵	X
Investigation ⁶	X
Ressources ⁷	
Conservation des données ⁸	X
Rédaction - Version originale ⁹	X
Rédaction - Révision et édition ¹⁰	X
Visualisation ¹¹	X
Supervision ¹²	
Administration du projet ¹³	
Acquisition de fonds ¹⁴	

* Selon la Contributor Roles Taxonomy (CRediT author statement).

¹ Idées ; formulation ou développement des objectifs et des buts généraux de la recherche.

² Développement ou conception de la méthodologie ; création des modèles

³ Programmation, développement de logiciels ; conception des programmes informatiques ; implémentation du code informatique et des algorithmes associés ; test des éléments de code existants.

⁴ Vérification, dans le cadre de l'activité ou séparément, de la répétabilité/reproductibilité globale des résultats/expériences et autres produits de la recherche.

⁵ Application de techniques statistiques, mathématiques, informatiques ou d'autres techniques formelles pour analyser ou synthétiser les données de l'étude.

⁶ Conduite d'un processus de recherche et d'investigation, en particulier réalisation des expériences ou collecte des données et des éléments probants.

⁷ Fourniture du matériel d'étude, des réactifs, des matériaux, des patients, des échantillons de laboratoire, des animaux, des instruments, des ressources informatiques ou d'autres outils d'analyse.

⁸ Activités de gestion pour annoter (produire des métadonnées), nettoyer les données et maintenir les données de recherche (y compris le code logiciel, lorsqu'il est nécessaire pour interpréter les données elles-mêmes) en vue de leur utilisation initiale et de leur réutilisation ultérieure.

⁹ Préparation, création et/ou présentation du travail publié, notamment la rédaction du projet initial (y compris la traduction de fond).

¹⁰ Préparation, création et/ou présentation de l'ouvrage publié par les membres du groupe de recherche initial, notamment l'examen critique, les commentaires ou la révision - y compris les étapes préalables ou postérieures à la publication.

¹¹ Préparation, création et/ou présentation du travail publié, en particulier visualisation/présentation des données.

¹² Responsabilité de supervision et de direction pour la planification et l'exécution de l'activité de recherche, y compris le mentorat à l'extérieur de l'équipe principale.

¹³ Responsabilité de la gestion et de la coordination de la planification et de l'exécution de l'activité de recherche.

¹⁴ Acquisition du soutien financier pour le projet menant à cette publication.

**2.2 ETUDE N°2 : NONINVASIVE VENTILATION AUTOMATED
TECHNOLOGIES: A BENCH EVALUATION OF DEVICE
RESPONSES TO SLEEP-RELATED RESPIRATORY EVENTS**

Mathieu DELORME, Karl LEROUX,
Antoine LEOTARD, Ghilas BOUSSAID, Hélène PRIGENT,
Bruno LOUIS*, Frédéric LOFASO*

Etude publiée dans la revue *Respiratory Care*
[DOI : 10.4187/respcare.09807](https://doi.org/10.4187/respcare.09807)

Dans ce travail, nous avons montré que la réponse des appareils de VNI disponibles sur le marché actuel est considérablement variable d'un dispositif à l'autre. Bien qu'il existe des recommandations cliniques claires quant à la façon d'ajuster les paramètres ventilatoires face aux différentes situations de troubles respiratoires du sommeil simulées dans notre étude [90,91], cette variabilité d'un appareil à l'autre est une problématique clinique importante. En effet, pour la ventilation à domicile, le monitoring ainsi que l'ajustement des paramètres à distance sont un enjeu majeur pour les années à venir [92]. Le succès de cette perspective clinique nécessitera un partenariat étroit entre cliniciens et fabricants pour que ces derniers soient en mesure de mettre à disposition des algorithmes stables, fiables et conformes aux recommandations. Ce développement technologique doit et devra nécessairement s'accompagner d'un effort pédagogique important envers les cliniciens pour que ceux-ci s'approprient les différents algorithmes proposés, et sachent en identifier les points forts et les limites [93]. De notre travail il ressort qu'à ce jour, l'utilisation de modes automatisés en ventilation, contrairement à ce que l'on peut observer dans le traitement des apnées obstructives du sommeil [94], est difficilement envisageable et recommandable en routine clinique.

À ce sujet en France, le Groupe Assistance Ventilatoire et Oxygénothérapie (GAVO₂) de la Société de Pneumologie de Langue Française recommande depuis 2015 de ne pas utiliser en première intention les modes ventilatoires proposant une adaptation automatique des pressions [95]. Les raisons motivant cette recommandation étaient multiples et incluaient notamment le fait qu'aucune donnée ne permettait d'affirmer la supériorité des modes « hybrides » par rapport aux modes ST conventionnels sur la correction de l'hypoventilation, la qualité de sommeil, ou le confort sous ventilation [95]. Il était également rappelé que l'utilisation de modes en pression à V_T cible était susceptible d'entraîner une hypoventilation par défaut de compensation des fuites non-intentionnelles en cas d'utilisation de ce mode avec des circuits à valve [96,97].

En effet, pour des paramètres ventilatoires donnés, la configuration du circuit est susceptible d'avoir une influence sur la qualité de la

ventilation délivrée. Ceci peut être lié à deux aspects qu'il convient de distinguer. Le premier, qui correspond au constat posé par Carlucci et coll. ainsi que par Khirani et coll. la même année, est que les algorithmes utilisés par les appareils de VNI diffèrent selon le type de circuit utilisé [96,97]. Les modes volumétriques purs, de même que les modes « hybrides », c'est-à-dire des modes barométriques incluant un objectif de volume courant (V_T cible), vont avec un circuit à valve (cf Figure 13) adapter les pressions en fonction du volume insufflé (mesuré), alors que pour les circuits à fuite, le V_T cible sera estimé par un calcul prenant en compte le niveau de fuites (totales ou non-intentionnelles) qui, évidemment, diffèrera selon les algorithmes des fabricants. Cela implique donc une variabilité de la qualité de la ventilation délivrée en fonction du circuit utilisé, phénomène particulièrement exacerbé en présence de fuites non intentionnelles, et en fonction de la nature de celles-ci [96,98,99]. Indépendamment de la présence de fuites, un second aspect susceptible d'impacter la qualité de la ventilation délivrée pour des réglages ventilatoires donnés concerne l'espace mort instrumental. Cet espace mort est représenté par le matériel inséré entre l'ouverture des voies aériennes et la pièce en Y pour les circuits doubles, la valve expiratoire pour les circuits monobranches à valve, ou la fuite pour les circuits simples à fuite.

Dans un travail publié dans la revue *Chest* ([DOI: 10.1016/j.chest.2020.02.033](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.033)) et présenté en [Annexe 4](#), nous avons proposé une modélisation de l'impact de l'espace mort instrumental sur la ventilation alvéolaire pour une ventilation minute donnée [100]. Cette modélisation était appliquée aux soins intensifs et aux situations de ventilation mécanique « protectrice » dans lesquelles on retrouve le plus souvent des fréquences respiratoires élevées associées à des volumes courants bas. Dans ces situations, nous mettions en évidence que pour une ventilation minute donnée, plus la fréquence respiratoire est élevée (et donc plus le volume courant est bas), plus l'impact de l'espace mort instrumental sur la ventilation alvéolaire est important. À l'extrême, pour une ventilation minute de 150 mL/kg_{PBW}/min chez un homme de 175 cm avec un volume courant de 4,7 mL/kg_{PBW} et une fréquence respiratoire de 32 cycles/min, l'utilisation d'un filtre ECH de grand volume (95 mL) et

d'un raccord annelé de 20 mL comparativement à l'utilisation d'un humidificateur chauffant sans raccords additionnels, est susceptible de réduire la ventilation alvéolaire de moitié [100]. Cette modélisation est imparfaite dans la mesure où le volume de gaz carbonique réinhalé n'est en réalité pas strictement identique au volume des éléments constitutifs de l'espace mort instrumental [101]. Elle alerte néanmoins sur l'impact potentiellement négatif de l'espace mort instrumental en pratique clinique, ici appliqué aux situations aiguës.

Dans les deux travaux à suivre, nous avons souhaité évaluer, sur banc d'essai, l'impact de l'espace mort instrumental sur la ventilation alvéolaire dans des situations applicables à la population d'intérêt de ce travail de thèse, à savoir la ventilation chronique à domicile des patients atteints de MNM lentement évolutives. Le premier, présenté sous forme d'affiche scientifique au 22^{ème} Congrès de Pneumologie de Langue Française (CPLF, Lille – France, Janvier 2022 ; voir poster en [Annexe 5](#)), consistait à évaluer l'effet de différentes configurations de circuits sur la ventilation alvéolaire, ainsi que les modifications de réglages nécessaires pour maintenir une ventilation alvéolaire constante pour chaque configuration.

La réalisation de ce travail a été impactée – et retardée – par la pandémie de Covid-19 que nous avons vécue au cours de l'année 2020. Durant cette période, compte tenu du risque pressenti de dispersion aérienne de particules virales au cours de la VNI [102], de nombreuses recommandations ont été formulées, impliquant l'ajout de filtres aux circuits de VNI [103–107]. Cette situation clinique, qui correspondait au travail que nous étions en train de mener quant à l'impact de l'espace mort instrumental sur la ventilation alvéolaire a donné lieu à une évaluation spécifique, publiée dans la revue *Archivos de Bronconeumología* (DOI : [10.1016/j.arbres.2021.01.012](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.012)) et présentée ci-après. Le supplément est présenté en [Annexe 6](#).

Tableau 6. Contribution personnelle aux travaux : *Evaluation sur banc des effets de la configuration du circuit sur l'espace mort en ventilation mécanique (Étude n°3)* et *Protective Recommendations for Non-invasive Ventilation During COVID-19 Pandemic: A Bench Evaluation of the Effects of Instrumental Dead Space on Alveolar Ventilation (Étude n°4)*.

Critère CRediT	Contribution (n°3)	Contribution (n°4)
Conceptualisation ¹	X	X
Méthodologie ²	X	X
Logiciel ³		
Validation ⁴	X	X
Analyse formelle ⁵	X	X
Investigation ⁶		X
Ressources ⁷		
Conservation des données ⁸	X	X
Rédaction - Version originale ⁹	X	X
Rédaction - Révision et édition ¹⁰	X	X
Visualisation ¹¹	X	X
Supervision ¹²		
Administration du projet ¹³		
Acquisition de fonds ¹⁴		

* Selon la Contributor Roles Taxonomy (CRediT author statement).

¹ Idées ; formulation ou développement des objectifs et des buts généraux de la recherche.

² Développement ou conception de la méthodologie ; création des modèles

³ Programmation, développement de logiciels ; conception des programmes informatiques ; implémentation du code informatique et des algorithmes associés ; test des éléments de code existants.

⁴ Vérification, dans le cadre de l'activité ou séparément, de la répétabilité/reproductibilité globale des résultats/expériences et autres produits de la recherche.

⁵ Application de techniques statistiques, mathématiques, informatiques ou d'autres techniques formelles pour analyser ou synthétiser les données de l'étude.

⁶ Conduite d'un processus de recherche et d'investigation, en particulier réalisation des expériences ou collecte des données et des éléments probants.

⁷ Fourniture du matériel d'étude, des réactifs, des matériaux, des patients, des échantillons de laboratoire, des animaux, des instruments, des ressources informatiques ou d'autres outils d'analyse.

⁸ Activités de gestion pour annoter (produire des métadonnées), nettoyer les données et maintenir les données de recherche (y compris le code logiciel, lorsqu'il est nécessaire pour interpréter les données elles-mêmes) en vue de leur utilisation initiale et de leur réutilisation ultérieure.

⁹ Préparation, création et/ou présentation du travail publié, notamment la rédaction du projet initial (y compris la traduction de fond).

¹⁰ Préparation, création et/ou présentation de l'ouvrage publié par les membres du groupe de recherche initial, notamment l'examen critique, les commentaires ou la révision - y compris les étapes préalables ou postérieures à la publication.

¹¹ Préparation, création et/ou présentation du travail publié, en particulier visualisation/présentation des données.

¹² Responsabilité de supervision et de direction pour la planification et l'exécution de l'activité de recherche, y compris le mentorat à l'extérieur de l'équipe principale.

¹³ Responsabilité de la gestion et de la coordination de la planification et de l'exécution de l'activité de recherche.

¹⁴ Acquisition du soutien financier pour le projet menant à cette publication.

**2.3 ETUDE N°3 : EVALUATION SUR BANC DES EFFETS DE LA
CONFIGURATION DU CIRCUIT SUR L'ESPACE MORT EN
VENTILATION MECANIQUE**

Mathieu DELORME, Karl LEROUX,
Antoine LEOTARD, Ghilas BOUSSAID, Hélène PRIGENT,
Bruno LOUIS, Frédéric LOFASO

Etude présentée sous forme d'affiche scientifique au
22ème Congrès de Pneumologie de Langue Française
(CPLF, Lille – France, Janvier 2022)

INTRODUCTION

En ventilation mécanique, la configuration du circuit installé en aval du ventilateur est susceptible d'affecter les résistances inspiratoires ainsi que l'espace mort instrumental et donc, de modifier la qualité de la ventilation délivrée. Nous avons évalué l'effet de différentes configurations de circuits sur la ventilation alvéolaire ainsi que les modifications de réglages nécessaires pour maintenir une ventilation alvéolaire constante pour chaque configuration.

MÉTHODES

L'étude a été réalisée avec un banc d'essai constitué d'un poumon test, incluant un débit constant de CO₂, et ventilé de façon passive par un support de vie en mode volume contrôlé via une canule de trachéotomie. Différentes configurations ont été évaluées (tableau) en circuit monobranche à valve (A à D) et en circuit simple à fuite (E à J). L'impact du type de fuite utilisé en circuit simple a également été évalué (F, I et J).

Pour chaque configuration, une première évaluation a été réalisée en maintenant un volume courant (V_T) constant (500 mL, condition iso- V_T). La pression partielle en CO₂ de fin d'expiration (EtCO₂) était recueillie comme marqueur de la ventilation alvéolaire. Ensuite, les réglages ventilatoires ont été modifiés afin de maintenir une EtCO₂ à 40 ± 1 mmHg (condition iso-EtCO₂). Le V_T réglé ainsi que l'aide inspiratoire (AI) correspondante étaient recueillis.

RÉSULTATS

En condition iso- V_T , l'espace mort instrumental représenté par le raccord annelé et le filtre échangeur de chaleur et d'humidité (ECH) est susceptible d'augmenter l'EtCO₂ (de 39 à 55 mmHg) en circuit monobranche à valve et aussi, dans une moindre mesure, en circuit simple à fuite.

- Espace Mort Instrumental et Ventilation Mécanique -

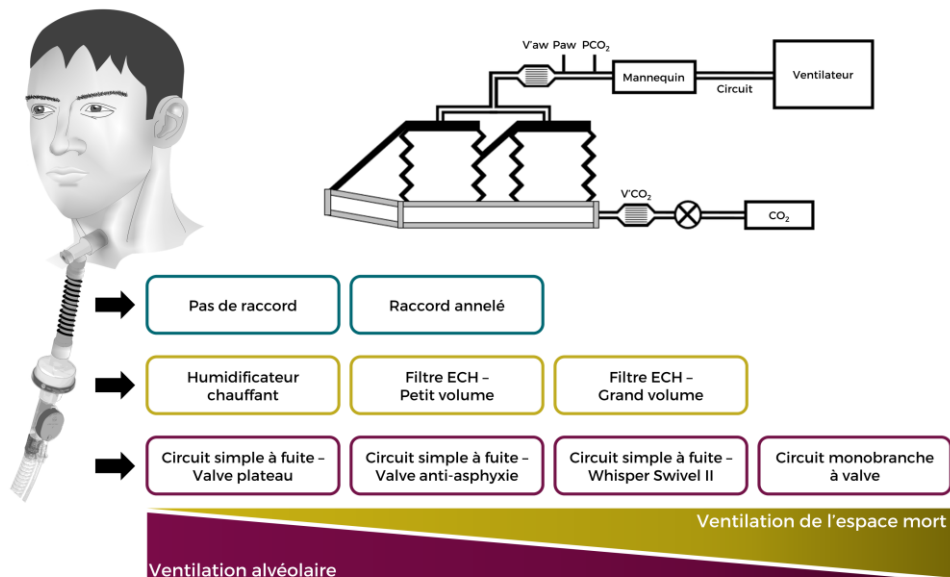
Pour maintenir une ventilation alvéolaire constante, le V_T délivré doit être augmenté de 10 à 24% en configuration à valve, et de 8 à 19% en configuration à fuite.

L'impact de la fuite utilisée en circuit simple peut être majeur, jusqu'à 17 mmHg d'EtCO₂ en condition iso- V_T , et 205 mL de V_T en condition iso-EtCO₂ (config. F vs. J).

CONCLUSION

L'espace mort instrumental, en particulier le système d'humidification mis en place, ainsi que le type de fuite intentionnelle utilisés au cours de la ventilation mécanique en mode volumétrique peuvent avoir une incidence majeure sur la ventilation alvéolaire. Les réglages ventilatoires prescrits en pratique clinique doivent, pour être efficaces, impérativement tenir compte de l'intégralité de la configuration de circuit qui sera mise en place au domicile du patient.

FIGURE



TABLEAU

Configuration	Effet du système d'humidification en circuit à valve				Effet du système d'humidification en circuit à fuite				Effet de la fuite*	
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Circuit monobranche à valve	X	X	X	X	–	–	–	–	–	–
Circuit simple à fuite	–	–	–	–	X	X	X	X	X	X
Humidificateur chauffant	X	X	–	–	X	X	–	–	X	X
Raccord annelé	–	X	X	X	–	X	X	X	X	X
Filtre ECH - Petit volume [†]	–	–	X	–	–	–	X	–	–	–
Filtre ECH - Grand volume [‡]	–	–	–	X	–	–	–	X	–	–
Fuite <i>Whisper Swivel II</i> (Philips)	–	–	–	–	X	X	X	X	–	–
Fuite <i>Anti-asphyxia valve</i> (ResMed)	–	–	–	–	–	–	–	–	X	–
Fuite <i>Plateau exhalation valve</i> (Respironics)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	X
Condition iso-V_T (500 mL)[§]										
EtCO₂ (mmHg)	39	44	46	55	36	38	38	43	35	21
AI (mesurée; cmH ₂ O)	10	9	10	10	10	10	10	10	12	22
PEP (mesurée; cmH ₂ O)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
V _{Ti} (mesuré; mL)	491	492	490	489	509	513	520	519	563	820
Condition iso-EtCO₂ (40 ± 1 mmHg)[§]										
V _T (reglé; mL)	500	550	575	620	455	490	490	540	440	285
AI (mesurée; cmH ₂ O)	9	11	11	13	9	10	10	11	10	11
PEP (mesurée; cmH ₂ O)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
V _{Ti} (mesuré; mL)	491	541	564	621	466	503	510	560	500	501
Espace mort (calculé; mL)	–	50	73	130	–	37	44	94	34	35

ECH : Echangeur de chaleur et d'humidité, V_T : Tidal volume, EtCO₂ : End-tidal CO₂, FR : Fréquence respiratoire, AI : Aide inspiratoire

* En circuit à fuite, comparer à la configuration F

[†] : Thermovent® 600 (Portex).

[‡] : Inter-Therm™ (Intersurgical).

[§] : Réglages additionnels : Mode volume (assisté) contrôlé, FR 12 c/min, PEP : 5 cmH₂O, Ti : 1.6 sec

**2.4 ETUDE N°4 : PROTECTIVE RECOMMENDATIONS FOR NON-
INVASIVE VENTILATION DURING COVID-19 PANDEMIC: A
BENCH EVALUATION OF THE EFFECTS OF INSTRUMENTAL
DEAD SPACE ON ALVEOLAR VENTILATION**

Mathieu DELORME, Karl LEROUX, Ghilas BOUSSAID,
Marius LEBRET, Hélène PRIGENT, Antoine LEOTARD,
Bruno LOUIS*, Frédéric LOFASO*

Etude publiée dans la revue *Archivos de Bronconeumología*
[DOI : 10.1016/j.arbres.2021.01.012](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.012)

Ces deux travaux ([étude n°3](#) et [étude n°4](#)) soulignent que malgré une indication de ventilation bien posée, une initiation de la ventilation correctement menée, une adaptation du patient à la thérapie permettant une bonne adhérence, un ajustement des paramètres ventilatoires réalisé dans les meilleures conditions techniques possibles, l'utilisation effective du dispositif en conditions de vie réelle est tout à fait susceptible d'impacter la qualité de la ventilation délivrée. En l'occurrence, la pandémie que nous venons de traverser offre un exemple, typique bien que caricatural, de l'impact que les « ajustements » réalisés au domicile quant à la configuration des circuits de ventilation peuvent avoir. Ces ajustements – nécessaires pour adapter le matériel au milieu dans lequel évolue le patient – sont, comme nous l'avons montré, susceptibles d'aggraver l'hypoventilation alvéolaire en favorisant le phénomène de *rebreathing*, tout au moins de réduire l'efficacité clinique du traitement et donc, de justifier une réévaluation des réglages ventilatoires. Dans un travail mené de façon contemporaine au nôtre, Patout et coll. ont montré que l'addition de filtres aux circuits de ventilation pouvait, au-delà du *rebreathing* et de son impact sur la ventilation alvéolaire, affecter directement les capacités de déclenchement et de pressurisation des ventilateurs, et ainsi le travail respiratoire associé [108]. Des résultats similaires ont été rapportés pour les appareils de PPC, avec un impact important sur leur capacité à détecter des événements obstructifs, et donc à auto-ajuster les pressions délivrées [109].

Les différentes thématiques que nous avons discutées dans les travaux présentés jusqu'ici, qu'il s'agisse des paramètres ventilatoires conventionnels, des modes automatiques, ou de la configuration des circuits offrent des perspectives qui, nous l'espérons, contribueront à identifier certains leviers permettant d'optimiser la qualité de la ventilation délivrée au cours du traitement par VNI. Pour autant, même dans un contexte où la VNI est parfaitement bien conduite, la progression naturelle des maladies neuromusculaires lentement évolutives tend, par définition, vers l'aggravation clinique. Les progrès technologiques en VNI, et en particulier l'essor de la ventilation diurne à l'embout buccal [45,46], ont indéniablement permis d'offrir une réelle alternative à la ventilation par trachéotomie,

particulièrement dans les situations de ventilo-dépendance [47,61]. Néanmoins, la ventilation par trachéotomie, qui a elle aussi connu des progrès technologiques importants, notamment pour ce qui concerne son interaction avec la phonation ou la déglutition [110–112], reste également une solution pertinente lorsque la VNI s'avère inefficace ou mal tolérée [64,113].

Le choix de la technique de ventilation dépend donc de multiples facteurs interagissant de façon complexe ; l'accessibilité aux soins, qu'il s'agisse des soins à domicile ou des structures d'accueil, l'environnement familial, matériel, dans lequel évolue le patient, ses ressources, financières et humaines, mais également ses préférences [113]. La décision de ventilation par trachéotomie ou de VNI ne peut pas reposer uniquement sur des dogmes [114–124], et doit être adaptée à la situation spécifique de chaque patient.

Compte tenu de ces considérations, nous avons souhaité évaluer la qualité de vie et ses déterminants chez des patients atteints de MNM lentement évolutives et dépendants de leur ventilation (VNI ou trachéotomie). L'étude présentée ci-après a été publiée dans la revue *Thorax* (DOI : [10.1136/thorax-2022-219211](https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219211)). Le supplément est présenté en [Annexe 7](#). Les principaux résultats ont également été présentés sous forme d'affiche scientifique au Congrès *International Conference on Home Mechanical Ventilation – European Respiratory Care Association* (JVD-ERCA, Lyon – France, Mars 2022 ; voir poster en [Annexe 8](#)).

Tableau 7. Contribution personnelle à l'étude n°5 : *Quality of Life in Patients with Slowly Progressive Neuromuscular Disorders Dependent on Mechanical Ventilation*.

Critère CRediT*	Contribution
Conceptualisation ¹	
Méthodologie ²	X
Logiciel ³	
Validation ⁴	X
Analyse formelle ⁵	X
Investigation ⁶	X
Ressources ⁷	
Conservation des données ⁸	
Rédaction - Version originale ⁹	X
Rédaction - Révision et édition ¹⁰	X
Visualisation ¹¹	X
Supervision ¹²	
Administration du projet ¹³	
Acquisition de fonds ¹⁴	

* Selon la Contributor Roles Taxonomy (CRediT author statement).

¹ Idées ; formulation ou développement des objectifs et des buts généraux de la recherche.

² Développement ou conception de la méthodologie ; création des modèles

³ Programmation, développement de logiciels ; conception des programmes informatiques ; implémentation du code informatique et des algorithmes associés ; test des éléments de code existants.

⁴ Vérification, dans le cadre de l'activité ou séparément, de la répétabilité/reproductibilité globale des résultats/expériences et autres produits de la recherche.

⁵ Application de techniques statistiques, mathématiques, informatiques ou d'autres techniques formelles pour analyser ou synthétiser les données de l'étude.

⁶ Conduite d'un processus de recherche et d'investigation, en particulier réalisation des expériences ou collecte des données et des éléments probants.

⁷ Fourniture du matériel d'étude, des réactifs, des matériaux, des patients, des échantillons de laboratoire, des animaux, des instruments, des ressources informatiques ou d'autres outils d'analyse.

⁸ Activités de gestion pour annoter (produire des métadonnées), nettoyer les données et maintenir les données de recherche (y compris le code logiciel, lorsqu'il est nécessaire pour interpréter les données elles-mêmes) en vue de leur utilisation initiale et de leur réutilisation ultérieure.

⁹ Préparation, création et/ou présentation du travail publié, notamment la rédaction du projet initial (y compris la traduction de fond).

¹⁰ Préparation, création et/ou présentation de l'ouvrage publié par les membres du groupe de recherche initial, notamment l'examen critique, les commentaires ou la révision - y compris les étapes préalables ou postérieures à la publication.

¹¹ Préparation, création et/ou présentation du travail publié, en particulier visualisation/présentation des données.

¹² Responsabilité de supervision et de direction pour la planification et l'exécution de l'activité de recherche, y compris le mentorat à l'extérieur de l'équipe principale.

¹³ Responsabilité de la gestion et de la coordination de la planification et de l'exécution de l'activité de recherche.

¹⁴ Acquisition du soutien financier pour le projet menant à cette publication.

**2.5 ETUDE N°5 : QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SLOWLY
PROGRESSIVE NEUROMUSCULAR DISORDERS DEPENDENT ON
MECHANICAL VENTILATION**

Mathieu DELORME, Christian REVEILLERE,
Christian DEVAUX, Sandrine SEGOVIA-KUENY,
Frédéric LOFASO, Ghilas BOUSSAID

Etude présentée sous forme d'affiche scientifique au congrès
*International Conference on Home Mechanical Ventilation –
European Respiratory Care Association*
JIVD-ERCA, Lyon – France, Mars 2022
et publiée dans la revue *Thorax*
[DOI : 10.1136/thorax-2022-219211](https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219211)

3 CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse s'est intéressé à étudier les stratégies alternatives à la ventilation mécanique invasive dans le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique chez des individus atteints de MNM lentement évolutives.

Les besoins spécifiques à la conduite d'essais cliniques relatifs à la ventilation mécanique, notamment à des fins de puissance statistique, ont jusqu'à présent le plus souvent mené à regrouper, de par leur mécanique ventilatoire restrictive, les patients atteints de MNM lentement évolutives et ceux atteints de syndromes restrictifs thoraciques [81,125–129]. La méta-analyse sur données individuelles que nous avons menée ici ([étude n°1](#)) met en évidence qu'à l'initiation de la ventilation non-invasive, l'impact des réglages ventilatoires, et en particulier de l'intensité de la ventilation (que nous avons choisi de définir par le produit de l'AI ou du V_T , et de la fréquence de sécurité), diffère selon la population d'intérêt.

En effet, nous avons identifié une association entre l'intensité de la VNI et la PaCO₂ finale chez les patients à profil restrictif thoracique les plus sévères, qui n'était absolument pas retrouvée chez les patients atteints de MNM lentement évolutives. L'adhérence au traitement, après ajustement sur la PaCO₂ de départ, le type de pathologie, le genre, l'intensité de la ventilation et le type d'étude, apparaît dans ce travail être un élément central quant à l'efficacité de la VNI sur le critère de jugement principal considéré dans cette méta-analyse ; la PaCO₂ diurne en fin d'étude.

Il est intéressant de noter que le type d'interface, nasal ou naso-buccal, n'était associé à aucun des critères de jugement évalués ; la PaCO₂ finale, la PaO₂ finale, l'intensité des réglages de la VNI, ou l'adhérence. Pourtant, il existe aujourd'hui un nombre croissant de données suggérant que l'utilisation d'interfaces naso-buccales, comparativement aux interfaces nasales, est associée à des pressions de traitement plus élevées. Dans une méta-analyse conduite par

Lebret et coll. s'intéressant à l'impact de l'interface sur la PaCO₂ chez des patients atteints de SOH ou de BPCO, les niveaux d'IPAP (*Inspiratory positive airway pressure* ; pression inspiratoire positive) tendaient à être plus élevés chez les patients traités par interface naso-buccale [130]. Chez les patients atteints de MNM lentement évolutives, les pressions utilisées, et en particulier les niveaux de PEP, sont également susceptibles d'être plus élevées chez les patients traités au moyen d'un masque naso-buccal [131]. Ce phénomène est en grande partie attribuable à l'impact péjoratif de l'utilisation d'interfaces naso-buccales sur la perméabilité des voies aériennes supérieures [132,133]. La relation réglage-interface appliquée au niveau d'AI en lui-même, plus particulièrement documentée dans la BPCO [75,134], apparaît dans notre population d'intérêt moins évidente. Le fait que notre méta-analyse n'ait pas identifié d'association significative entre l'intensité des réglages ventilatoires et le type d'interface utilisé en VNI indique que d'autres facteurs que les réglages orientent le choix de l'interface, et que d'autres facteurs que l'interface orientent le choix des réglages.

Effectivement, l'interaction entre ces deux variables est complexe, et met notamment en jeu un certain nombre de caractéristiques propres au patient : l'âge, l'indice de masse corporelle, le diagnostic, l'autonomie respiratoire, mais également la dextérité ou la mobilité des membres supérieurs qui conditionneront la capacité du patient à manipuler et installer l'interface en question [131]. Une étude menée par Léotard et coll. mettait en évidence chez 30 patients atteints de MNM lentement évolutives que l'efficacité de la VNI était comparable que ces patients soient traités par masque nasal ou naso-buccal, mais que le changement d'interface d'une catégorie vers l'autre induisait en revanche une altération significative de l'efficacité du traitement (saturation et capnie nocturnes moyennes, index de désaturation, effets secondaires liés au traitement) [48]. Le changement d'interface était également associé à une diminution significative de l'adhérence au traitement (5,3 contre 7,4 heures/nuit avec l'interface habituelle ; $p=0.02$) qui, comme le confirme notre méta-analyse, représente le principal déterminant de l'efficacité de la VNI dans cette population.

Au-delà de l'adhérence, un élément par lequel le changement d'interface est susceptible d'affecter l'efficacité de la ventilation

concerne la modification des propriétés mécaniques du circuit. En effet, le volume interne des masques ainsi que les caractéristiques de leur fuite intentionnelle impacteront à la fois le volume d'espace mort (instrumental) et la résistance du circuit (inspiratoire et, surtout, expiratoire). Dès 1995, Ferguson et Gilmartin [135], ainsi que Lofaso et coll. [60], décrivant pour la première fois le phénomène de « *rebreathing* » au cours de la VNI en circuit simple, mettaient en évidence que la configuration du circuit utilisé pouvait, selon le type de port expiratoire – et donc selon le niveau de fuite intentionnelle au cours de l'expiration – donner lieu à une accumulation conséquente de gaz expiré dans le masque et le circuit. Si une diminution du volume courant, susceptible d'impacter négativement la ventilation alvéolaire, était observée avec l'utilisation de valves « *anti-rebreathing* » comparativement aux fuites intentionnelles « conventionnelles », cet effet était compensé par une réinhalation moindre de gaz expiré [60].

Le travail de Schettino et coll. permettra quelques années plus tard de documenter l'impact du *design* des masques sur ce phénomène de *rebreathing* [136]. Dans cette étude sera mis en évidence que le volume interne des masques, ainsi que l'emplacement de la fuite intentionnelle (dans le masque ou entre le masque et le circuit), affectent la qualité de la ventilation délivrée. Le volume courant et la pression motrice nécessaires pour diminuer de façon équivalente l'EtCO₂ sur un banc d'essai dédié devaient être significativement augmentés lorsque la fuite intentionnelle était placée sur le circuit comparativement à une localisation dans le masque [136]. En 2009, Borel et coll. identifieront sur banc d'essai que l'augmentation du niveau de fuite intentionnelle d'un masque à l'autre peut, dans des conditions iso-réglages, non seulement réduire la capacité des ventilateurs à atteindre et maintenir le niveau d'IPAP réglé, mais également induire une chute de près de 10% du volume courant effectivement délivré [137].

Ces différentes considérations nous ont amené dans ce travail de thèse à investiguer l'impact sur la ventilation alvéolaire des différentes configurations de circuits classiquement rencontrées dans les situations de ventilation mécanique à domicile ([étude n°3](#) et [étude n°4](#)). Tout d'abord, les données présentées dans ces études

confirment que le type de circuit, toutes choses égales par ailleurs, impacte la ventilation alvéolaire. Dans l'[étude n°3](#), pour maintenir une EtCO₂ constante (et donc une ventilation alvéolaire stable), le V_T devait être réduit de près de 10% lorsqu'une fuite intentionnelle calibrée était incluse dans le circuit comparativement à un circuit monobranche à valve expiratoire (configurations A et E de l'[étude n°3](#)). Cet impact du type de circuit était également retrouvé dans l'[étude n°4](#), ici en ventilation barométrique, dans laquelle l'AI délivrée devait être augmentée de près de 3 cmH₂O pour maintenir une condition iso-EtCO₂ en circuit double-branche comparativement au circuit simple à fuite (configurations A et E de l'[étude n°4](#)). De façon cohérente avec les données de Borel et coll. évoquées ci-dessus [137], un niveau de fuite expiratoire plus important entraînait une nette diminution de l'EtCO₂ en condition iso-réglages ([étude n°3](#)). L'augmentation de l'espace mort instrumental en ajoutant un raccord annelé (*cathéter mount*) entre la fuite et l'interface en circuit simple à fuite (configurations F vs. E dans l'[étude n°3](#) ; configurations D vs. B dans l'[étude n°4](#)), ou entre la valve expiratoire et l'interface en circuit monobranche à valve (configurations B vs. A dans l'[étude n°3](#)) nécessitait, pour maintenir une ventilation alvéolaire constante, d'augmenter le V_T délivré de 35 à 50 mL. Cela représentait, ici encore, près de 10% du V_T de référence (sans raccord additionnel).

Enfin, la configuration des circuits de ventilation de domicile a particulièrement été mise à l'épreuve lors de la pandémie de Covid-19. De nombreuses recommandations cliniques ont vu le jour, impliquant l'ajout de filtres aux circuits de ventilation [103–107]. Là aussi, ces filtres augmentent l'espace mort instrumental et impactent de façon considérable la ventilation alvéolaire dans des conditions iso-réglages, et ce quelque soit le type de circuit utilisé (circuit simple à fuite ou circuit double branche ; [étude n°4](#)) [138]. L'effet délétère de ces configurations est également observé sur d'autres critères de jugement déterminants pour l'efficacité des ventilateurs ; leurs capacités de déclenchement, de pressurisation, et le travail respiratoire associé [108]. La crise que connaît aujourd'hui l'un des principaux fabricants mondiaux d'appareils de VNI et de PPC, pour lequel de multiples alertes sanitaires se sont succédé au cours de l'année qui vient de s'écouler, interroge également le comportement

des algorithmes embarqués face aux différentes configurations de circuits possibles [109,139,140]. Dans un travail mené par Rabec et coll., la capacité de l'appareil de PPC auto-pilotée DreamStation (Philips Respironics, USA) à identifier correctement les événements obstructifs simulés sur banc d'essai chutait de 93 à 25% des cycles respiratoires concernés lorsqu'un filtre anti-bactérien était ajouté au circuit [109]. La pression délivrée était diminuée de plus de 3 cmH₂O, ce qui est tout à fait susceptible d'altérer de façon importante l'efficacité du traitement [109].

Une explication possible de ces résultats, au-delà des considérations relatives à l'espace mort instrumental (intimement lié au volume additionnel représenté par les différents éléments de circuit ajoutés aux configurations « standard »), concerne les résistances engendrées par ces filtres. Dans notre [étude n°4](#), les données présentées dans le supplément ([Tableau 1 et Figure 2 de l'annexe 6](#)) mettent en évidence que l'ajout d'un filtre antibactérien est susceptible d'augmenter jusqu'à près de six fois les résistances expiratoires en circuit simple à fuite. Un algorithme comme celui de la DreamStation, qui détermine la présence d'une obstruction des voies aériennes supérieures selon la conductance du circuit testée de façon itérative par la technique d'oscillations forcées (FOT ; *forced oscillation technique*), sera assez intuitivement mis en difficulté dans cette situation.

Il faut évidemment noter que l'addition de filtres anti-bactériens à la VNI ou à la PPC a suscité l'intérêt au cours de ces dernières années dans des contextes particulièrement inhabituels d'alertes sanitaires. Néanmoins, une situation plus courante pour laquelle l'addition de filtres en ventilation est pratique commune concerne la gestion de l'humidification des gaz respiratoires. Pour ce qui concerne la ventilation non-invasive, un état des lieux récent mené en Suisse estime que près de 70% des patients traités par VNI bénéficient d'une humidification active (intégrée ou déportée) [57,69]. Les bénéfices cliniques de cette humidification au cours de la VNI sont potentiellement multiples et incluent une diminution du risque de déshydratation de la muqueuse des voies aériennes, une diminution de la résistance des voies aériennes, et une amélioration de la clairance muco-ciliaire [58,141]. Néanmoins, cette pratique, courante

donc, reste peu documentée et il n'existe à ce jour pas de recommandations cliniques formelles relatives à la gestion de l'humidification en VNI [142,143]. Pour la ventilation invasive en revanche, les recommandations sont claires : tout patient ventilé de façon invasive doit bénéficier d'un système d'humidification [143]. En pratique, deux grandes catégories d'humidificateurs peuvent être distinguées : les systèmes actifs (humidificateur chauffant, intégré au ventilateur ou déporté en série sur le circuit de ventilation), et les systèmes passifs (filtres ECH). Les premiers, dont il a à plusieurs reprises été décrit que leurs performances étaient variables d'un fabricant à l'autre [144,145], et particulièrement que leur fonctionnement était très sensible au milieu environnant (température extérieure pour l'essentiel) [145,146], ont l'avantage d'être intégrés au circuit et donc, de ne pas générer d'espace mort additionnel [100]. Les filtres ECH, en revanche, vont pour être efficaces devoir se situer au plus près de l'ouverture des voies aériennes et donc possiblement entraîner des conséquences similaires à celles décrites plus haut pour les filtres anti-bactériens [59]. Dans notre [étude n°3](#), l'utilisation d'un filtre ECH de grand volume (Inter-Therm™, Interurgical, FR; 57 mL) était associé en condition iso-réglages à une EtCO₂ de 55 mmHg, soit 10 mmHg de plus qu'en présence d'un humidificateur chauffant. Notons que le volume du filtre en question était malgré tout relativement intermédiaire, les filtres ECH pouvant varier de 10-12 à près de 100 mL selon les références [147]. Si l'utilisation de filtres ECH est relativement peu fréquente en VNI, voire non recommandée, en particulier puisque la fuite intentionnelle le plus souvent incluse dans le masque diminuera *de facto* les performances de ces filtres qui seront moins en contact avec l'air expiré, leur utilisation en ventilation invasive est en revanche plus commune [143]. Il n'existe pas aujourd'hui d'arguments francs pour préférer l'utilisation d'un humidificateur chauffant à un filtre ECH en termes d'hygrométrie, pour peu que les performances de ces dispositifs soient satisfaisantes [148,149]. L'un comme l'autre seront en revanche particulièrement mis en difficulté en présence de fuites, intentionnelles ou non-intentionnelles, raison pour laquelle la ventilation en circuit simple à fuite, particulièrement en mode barométrique, reste aujourd'hui relativement exceptionnelle en ventilation invasive [144]. Le choix

restera donc essentiellement guidé par l'impact de ces systèmes sur la qualité de la ventilation, notamment pour ce qui concerne la notion d'espace mort instrumental que nous avons développée, mais également par des considérations plus pragmatiques, au premier rang desquelles la possibilité pour le patient de se déplacer en milieu extérieur. Dans notre [étude n°5](#), la capacité du patient à se déplacer en dehors de son domicile avec sa ventilation mécanique était un déterminant important de la qualité de vie chez les patients ventilodépendants ; la configuration des circuits de ventilation y contribue [150].

De nos travaux sur l'impact des configurations de circuits rencontrés en ventilation mécanique à domicile il conviendra de retenir : 1) que l'intégralité du circuit de ventilation, du ventilateur à l'ouverture des voies aériennes, doit être prise en compte lors de la prescription initiale d'une ventilation chronique, et 2) que toute modification apportée à un circuit de ventilation nécessite une réévaluation clinique de l'efficacité du traitement [108,109,138]. La méthodologie menant aux résultats présentés dans l'[étude n°3](#) dans une configuration de ventilation invasive apportait des résultats sensiblement comparables en VNI, résultats qui gagneront à être confrontés à une évaluation clinique sur laquelle nous travaillons. Par ailleurs, l'interaction entre la stratégie d'humidification et l'efficacité de la ventilation chronique, invasive comme non-invasive, apparaît également être une thématique qui méritera, dans des travaux ultérieurs, qu'un intérêt particulier lui soit porté.

Dans la méta-analyse que nous avons menée ([étude n°1](#)), nous n'avons pas pu analyser les données issues d'enregistrements nocturnes ; seules quatre études (85 patients) rapportaient des données de temps cumulé avec une saturation <90% (CT90), seules trois études (40 patients) rapportaient des données d'index de désaturation en oxygène (IDO), et seules deux études (28 patients) rapportaient des données d'index de micro-éveils (voir table S2 du supplément présenté en [annexe 2](#)). Le CT90, l'IDO et l'index de micro-éveils rapportés dans les études en question étaient en moyenne de 13.3%, 16.6 et 15.6 événements/heure, respectivement, malgré le

traitement par VNI. Ces éléments mènent indiscutablement à dresser un double constat. Premièrement, la VNI, même initiée et réglée par des équipes expertes, est tout à fait susceptible de ne pas suffisamment corriger l'hypoventilation et les événements respiratoires nocturnes. Deuxièmement, la VNI, même coordonnée par des équipes expertes, et bien que la présence d'une hypoventilation et/ou la présence de désaturations nocturnes figurent parmi les indications principales de sa mise en œuvre dans notre population d'intérêt [41], est rarement ré-évaluée par des enregistrements nocturnes.

En 2009, Rabec et coll. insistaient sur le fait que recommander la réalisation d'une polysomnographie pour évaluer l'efficacité de la VNI était une proposition qui, bien qu'intellectuellement stimulante, allait se heurter à des considérations très pragmatiques : d'une part l'expertise que ce type d'évaluation demande, mais également l'accessibilité à ces examens en routine clinique [151]. Ces auteurs rapportaient l'intérêt d'utiliser les données monitorées au cours de la ventilation, en l'occurrence ici par un système de monitoring externe couplé à la VNI. La confrontation des données de ventilation à des enregistrements concomitants de la saturation nocturne permettait de réserver la PSG aux situations les plus complexes [151]. La contribution respective des données d'oxymétrie nocturne et de l'onde de pouls associée, de capnographie transcutanée, et des « données machine » (fournies par les systèmes de monitoring intégrés aux dispositifs), initialement discutée en 2011 dans une revue portée par Janssens et coll. au nom du groupe SomnoVNI [54], et actualisée depuis [152,153], permet de construire l'arbre décisionnel présenté dans la Figure 14 ci-après.

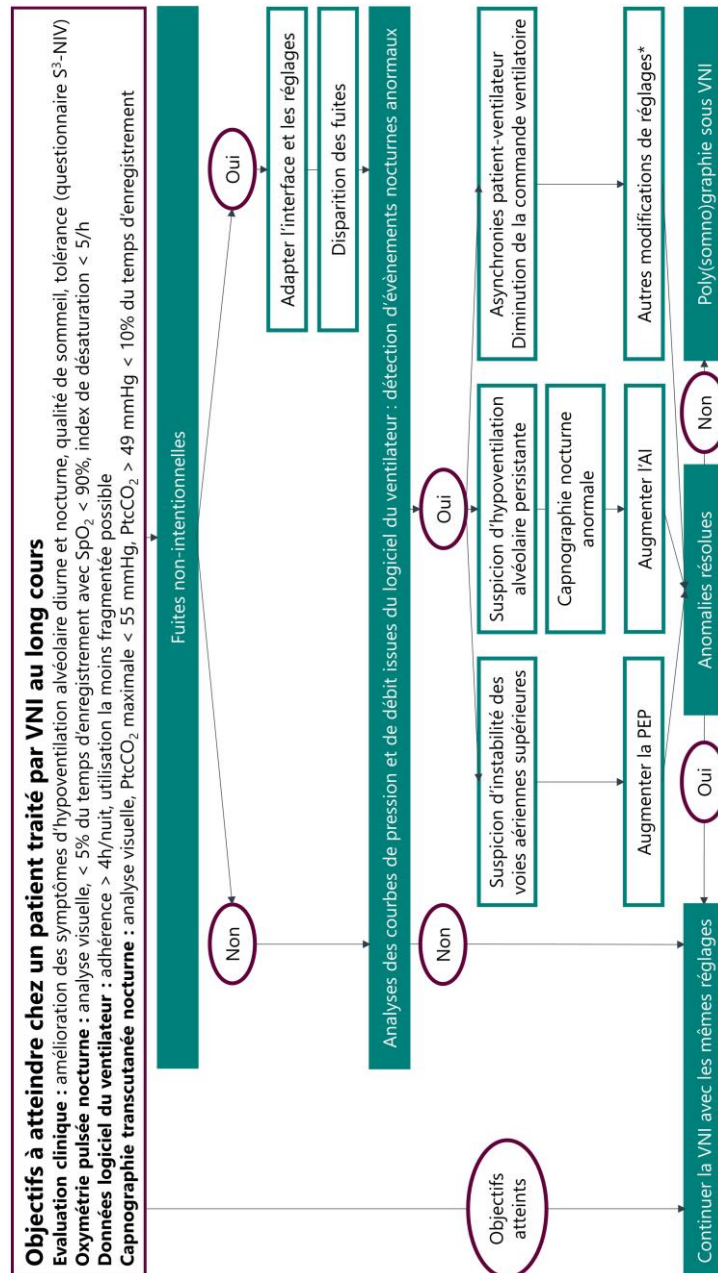


Figure 14. Proposition d'algorithme pour une approche systématique du monitoring et de l'analyse des données des ventilateurs chez des patients traités par VNI au long cours. Adapté de [153].

AI, aide inspiratoire ; PEP, pression expiratoire positive ; PtcCO₂, pression partielle transcutanée en dioxyde de carbone ; SpO₂, saturation pulsée en dioxygène ; VNI, ventilation non-invasive. * voir références [54,57].

Cette stratégie d'adaptation des réglages ventilatoires suggère de limiter l'accès à la PSG aux situations où les « données machine », les données d'oxymétrie ou les données de capnographie nocturnes, ne suffisent pas à expliquer la persistance de désaturations, d'inconfort, de mauvaise adhérence, ou font suspecter la présence d'asynchronies ou d'évènements centraux [54]. Pour ce qui concerne les asynchronies ventilateur – patient, les principales d'entre elles ayant fait l'objet de définitions consensuelles proposées en 2019 par Gonzalez-Bermejo et coll. au nom du groupe SomnoVNI ici encore, la polygraphie ventilatoire apparaît être une technique de choix, puisqu'elle permet de compléter les données précitées par l'analyse des mouvements thoraciques et abdominaux [154]. Dans un travail mené par Adler et coll., l'ajustement « en direct » des réglages ventilatoires à l'aide de données de PSG chez des patients atteints de BPCO et traités par VNI permettait de réduire la présence d'asynchronies, au premier rang desquelles les efforts non récompensés, de 40 à 6% de la durée totale de sommeil [155]. Il faut néanmoins noter que cette stratégie, qui nécessite non seulement la réalisation d'une PSG sous VNI, mais également la présence d'un clinicien expert au chevet du patient durant la période d'enregistrement constitue un rationnel suffisant pour chercher à identifier des solutions moins contraignantes sur le plan logistique.

Le développement récent de certains ventilateurs de domicile permet aujourd'hui de joindre des sangles thoracique et abdominale au système de monitoring proposé par le dispositif de VNI, offrant ainsi la possibilité d'accéder, au domicile du patient, à des données comparables à une véritable polygraphie ventilatoire sous VNI [156]. Si la confrontation des « données machine » à la capnographie nocturne apparaît aujourd'hui représenter la stratégie de choix pour évaluer l'efficacité de la VNI [50], il y a fort à parier que cette possibilité technique permettra à l'avenir de compléter de façon pertinente cette évaluation. L'utilisation des sangles, couplée aux données machines et aux données d'oxymétrie pourrait permettre de mieux identifier – et classier – les évènements résiduels sous VNI, en particulier les hypopnées. En effet, les hypopnées représentent les évènements résiduels sous VNI les plus fréquents [157], et l'identification de leur étiologie sur la seule base des courbes de

pression et de débit fournies par les ventilateurs est une difficulté technique importante. Ces courbes en revanche, peuvent déjà apporter des éléments pertinents, notamment pour ce qui concerne une des principales asynchronies ventilateur – patient rencontrées en VNI, à savoir les efforts non récompensés [154]. Dans un travail mené en 2010 par Cuvelier et coll., l'analyse automatisée des courbes de pression et de débit au cours de la VNI permettait d'identifier correctement près de 95% des efforts non récompensés [158]. Un travail récent mené par Letellier et coll. mettait en évidence que l'analyse automatique de ces courbes permettait de fournir des données fiables sur un spectre plus large d'asynchronies, incluant notamment les auto- et doubles-déclenchements [159].

L'analyse automatique des données de ventilation, par des systèmes externes ou par les logiciels intégrés aux appareils de ventilation, représente aujourd'hui un axe de développement technologique important qui, au-delà de réduire la variabilité inter-examineur concernant l'analyse de ces données [159], ouvre la porte à un ajustement, automatisé lui aussi, des principaux paramètres ventilatoires, en particulier de l'AI et/ou de la PEP. Cette approche, qui ne fait pas aujourd'hui l'unanimité [95,160,161], suscite néanmoins un intérêt croissant [162]. Dans une enquête récemment conduite auprès des membres du groupe VNI de l'ERS, les répondants (n=166) précisaient que chez les patients à profil restrictif (incluant MNM et syndromes restrictifs thoraciques) traités par VNI nocturne exclusivement, les modes barométriques avec volume cible étaient très largement utilisés (29% des répondants) [51].

Il apparaît évident que, pour que l'ajustement automatique des paramètres ventilatoires soit cliniquement adapté, la qualité du monitoring devra, avant toute chose, être elle-même optimale. En 2009, Rabec et coll. rapportaient que l'estimation des fuites et de la ventilation minute par un dispositif couplé à la VPAP III (ResLink ; ResMed Ltd, Bella Vista, NSW, Australia) était tout à fait corrélée aux données obtenues par un pneumotachographe indépendant, et que cet outil de monitoring couplé au ventilateur permettait de faciliter grandement l'ajustement des paramètres ventilatoires sans nécessiter le recours à une PSG [151]. En évaluant le même dispositif de ventilation (VPAP III, ResMed Ltd, Bella Vista, NSW, Australia),

Georges et coll. mettaient également en évidence quelques années plus tard que les données d'IAH fournies par le logiciel intégré étaient elles aussi significativement corrélées aux données obtenues par PSG chez des patients atteints de SOH [86].

Les qualités de monitoring de l'appareil en question, si bonnes soient-elles, avaient néanmoins donné lieu à des résultats cliniques plutôt décevants lorsqu'il s'agissait d'évaluer l'efficacité de l'ajustement automatique des principaux paramètres ventilatoires en utilisant le mode iVAPS (*intelligent volume-assured pressure support*) [163]. Dans cette étude, menée par l'équipe d'Anita K. Simonds, 20 patients atteints de MNM ou de syndromes restrictifs thoraciques avaient été évalués en *cross-over* selon que le traitement était administré *via* un mode barométrique classique (ST), ou *via* le mode iVAPS, qui consiste à auto-ajuster les paramètres ventilatoires selon un objectif de ventilation alvéolaire cible. La PtcCO₂ nocturne moyenne était significativement plus élevée en mode iVAPS qu'en mode ST simple [163]. Ces résultats s'expliquaient pour partie par le fonctionnement de l'algorithme en question à l'heure de son évaluation : la ventilation alvéolaire cible était calculée sur la base d'une phase « d'apprentissage » de la ventilation du patient par l'appareil, apprentissage réalisé durant une heure en condition de respiration spontanée, éveillé, en mode PPC fixée à 4 cmH₂O. Ce paramétrage automatisé avait donné lieu dans ce travail à une ventilation alvéolaire cible réglée à moins de 3 L/min pour la moitié des patients évalués [163]. Devant ces résultats, des ajustements de l'algorithme ont été mis en œuvre immédiatement par le fabricant. La même équipe publiait en 2015 une étude au *design* similaire, dans laquelle la correction de l'hypoventilation nocturne à l'aide de ce mode ventilatoire automatisé était équivalente à celle obtenue en mode ST [164].

Cette « anecdote », qui n'a pas vocation à vanter les mérites d'un algorithme ou d'un autre, est décrite ici pour mettre en évidence des notions qu'il convient fondamentalement d'appréhender lorsque l'on s'intéresse à l'essor des modes automatiques en ventilation, particulièrement ici en ventilation non-invasive. Tout d'abord, chez un seul et même fabricant, les résultats tirés de bancs d'essai ou d'évaluations cliniques obtenus avec un même appareil et/ou avec un

même algorithme seront tout à fait susceptibles de différer selon la version du logiciel embarqué, dont les mises à jour pourront impacter directement le comportement de l’algorithme en question [93]. Il est intéressant de noter que les deux études citées ci-dessus ont, selon les données du site www.webofscience.com, été citées autant de fois l’une que l’autre, la première évaluant pourtant une version de l’algorithme devenue obsolète à peine deux ans plus tard [163,164]. Par ailleurs, il est également aisé de comprendre que les algorithmes automatisés, s’ils sont susceptibles de varier d’une version logiciel à l’autre chez un même fabricant, seront également difficilement comparables d’un fabricant à l’autre. Au cours des 5 dernières années, plusieurs études de qualité ont investigué l’efficacité clinique de modes automatiques en VNI chez des patients insuffisants respiratoires chroniques ; toutes avaient pour point commun de n’évaluer dans leur groupe intervention qu’un seul algorithme, et donc les appareils d’un seul fabricant [87,165–168].

Ce constat, qui questionne l’extrapolation qui peut être faite des résultats de ce type d’évaluation, a constitué l’essentiel du rationnel de notre [étude n°2](#). Nous avons souhaité évaluer face à des évènements respiratoires standardisés sur banc d’essai (apnées et hypopnées, obstructives et centrales) le comportement des principaux appareils de VNI de niveau 2 disponibles sur le marché français à l’heure actuelle et proposant des modes avec ajustement automatique de l’AI et de la PEP.

Dans ce travail ([étude n°2](#)), nous avons mis en évidence des disparités majeures entre les différents appareils de ventilation, tant pour ce qui concerne leur capacité à identifier des évènements respiratoires, qu’à y réagir ou à les inclure dans leurs rapports. Aucun des appareils évalués ne suscitait de réserves et nos données supportent encore aujourd’hui l’observation formulée par McArdle dans une revue publiée en 2019 sur cette thématique : « there is insufficient evidence to consider the current V_T devices as ‘set and forget’ devices and the need for skilled professional input remains » [162].

Si cette position soulève, presque de façon philosophique, la place de l'Homme – et de son jugement clinique – derrière la machine, il n'en demeure pas moins que l'accès aux équipes « expérimentées » dans la mise en route et le suivi de la ventilation à domicile représente aujourd'hui encore un enjeu majeur. Il a été à plusieurs reprises évoqué et discuté que l'expérience des équipes impliquées dans la VNI, ainsi que dans d'autres types de supports ventilatoires, pouvait, en elle-même, être associée au succès du traitement, et dans les situations aiguës, réduire le risque d'intubation ou de recours à la trachéotomie, voire de mortalité [169–172]. Il existe aujourd'hui plusieurs façons d'appréhender cette problématique. L'une d'elles consisterait à aller encore plus en avant vers la numérisation de la réflexion clinique en proposant des algorithmes décisionnels automatisés sur la base des recommandations en vigueur et sur l'expérience des équipes élaborant l'algorithme en question, process actuellement à l'étude chez nos collègues allemands [173]. Une autre, plus conservatrice, consisterait à réserver l'initiation de la ventilation aux seuls centres de référence des maladies neuromusculaires. Dans un rapport ayant vocation à proposer une mise à jour des modalités de remboursement des dispositifs et des prestations de ventilation mécanique en France en 2012, le groupe de travail sollicité par la HAS concluait que « *l'initiation d'une ventilation mécanique à domicile, dans le cadre d'une hospitalisation au sein d'un service ayant l'expérience dans ce domaine, doit être la référence* » [49]. Le groupe de travail anticipait cependant, déjà à cette époque, la nécessité de proposer une alternative à ce modèle « hospitalo-centré » en proposant que l'initiation de la ventilation puisse être, dans certaines conditions, réalisée directement au domicile des patients. Parmi ces conditions figurait la nécessité que l'initiation à domicile soit réalisée pour des patients cliniquement stables, ne dépendant que d'une ventilation nocturne, entourés d'aidants comprenant l'intérêt et maîtrisant les appareillages, et susceptibles d'accéder à l'expertise hospitalière pour les situations les plus complexes [49]. Les récentes propositions françaises formulées pour la SLA, indication complexe s'il en est, retiennent encore aujourd'hui comme modalité de référence l'initiation en hospitalisation ou en hôpital de jour [152].

Si l'aspect pragmatique de l'accès aux équipes expertes, exacerbé par la pandémie de Covid-19, constitue à lui seul un argument tout à fait recevable pour souhaiter promouvoir l'initiation et le suivi de la ventilation au domicile des patients, demeure une problématique évidente ; l'expertise clinique face à des maladies rares est, par définition, relativement inaccessible aux professionnels de santé confrontés à ces situations de façon uniquement sporadique. À titre d'exemple, et pour aborder ici une thématique non évoquée dans ce travail de thèse bien que centrale dans la gestion de l'insuffisance respiratoire d'origine neuromusculaire, une étude menée en 2010 auprès des kinésithérapeutes de Bretagne mettait en évidence que si plus de la moitié des 244 interrogés rapportaient avoir été dans leur carrière confrontés à des soins de désencombrement bronchique chez des patients atteints de MNM, l'utilisation d'aides instrumentales à la toux avait été proposée chez moins d'un patient sur 10 [174]. Développer, standardiser, et promouvoir la formation continue des professionnels de santé impliqués dans ces activités de ventilation et/ou d'aides mécaniques à la toux apparaît constituer, *a minima*, un élément de réponse pertinent à cette problématique d'accès à l'expertise [175,176].

Il est néanmoins hautement probable que la formation des professionnels « de ville » soit une condition nécessaire mais non suffisante pour permettre la « présence » de l'expertise clinique des centres de référence directement au domicile des patients. Les avancées technologiques considérables qu'ont connues au cours des dix dernières années les logiciels embarqués dans les ventilateurs de domicile ont vocation dans un proche avenir à faciliter cette perspective [92]. En effet, l'essor du *telemonitoring* se matérialise aujourd'hui en France par le passage dans le droit commun des programmes ETAPES (Expérimentations de télémédecine pour l'amélioration des parcours en santé). Ces expérimentations, dont le cahier des charges initial excluait les maladies neuromusculaires, ont donné lieu en janvier 2022 à un avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) précisant les contours relatifs à la télésurveillance des patients insuffisants respiratoires [177]. Il faut noter dans ce rapport que les dispositifs médicaux numériques concernés doivent, pour la

ventilation non-invasive, répondre à certaines spécifications techniques en termes de monitoring, et permettre d'accéder à distance, au minimum, au nombre d'heures d'utilisation sur 24h, à la variation du nombre d'heures d'utilisation par périodes successives de 24h, à la moyenne de la fréquence respiratoire, aux fuites et, idéalement, à la saturation en oxygène [177]. Ces paramètres de monitoring requis « par défaut » ont été largement inspirés des travaux de Borel et coll. qui avaient montré en 2015 chez des patients atteints de BPCO et traités par VNI à domicile que l'augmentation de la fréquence respiratoire et du pourcentage de déclenchement du ventilateur par le patient était significativement associée à un risque plus élevé d'exacerbation, et que ces variations étaient identifiables quelques jours avant la manifestation clinique de l'exacerbation [178]. Il existait également dans ce travail une association non significative entre l'augmentation de l'utilisation de la VNI et le risque d'exacerbation [178].

Si l'intégration des maladies neuromusculaires dans les critères d'éligibilité au remboursement de la télésurveillance en VNI représente indéniablement une avancée importante pour le suivi de ces patients, la transposition à cette population des critères de surveillance applicables à d'autres étiologies d'insuffisance respiratoire semble pour le moins discutable et perfectible. En effet, il semble *a priori* assez peu probable que l'augmentation de la fréquence respiratoire ou l'augmentation du pourcentage de déclenchement, qui traduisent une augmentation de l'effort respiratoire, soient des paramètres pertinents pour détecter des exacerbations dans cette population [179]. Comme proposé par Georges et coll. récemment, l'analyse conjointe des données de capnographie nocturne et des données des ventilateurs semble être la meilleure stratégie pour évaluer l'efficacité de la ventilation chez les patients atteints de MNM [50]. Cette stratégie nécessite néanmoins un appareillage spécifique et ponctuel pour réaliser la capnographie, et ne pourra donc, en l'état actuel des possibilités technologiques existantes, être utilisée en routine clinique pour identifier des épisodes aigus. Cette problématique clinique représente un axe de recherche pertinent pour les années à venir. Indépendamment de la détection des exacerbations, le télésuivi des

patients atteints de MNM lentement évolutives est d'ores et déjà un outil utile et présentant un rapport coût/efficacité favorable pour faciliter l'initiation au domicile de la ventilation [127,128].

Notons enfin que, parmi les critères retenus par la HAS pour la télésurveillance médicale du patient insuffisant respiratoire chronique, les dispositifs médicaux numériques agréés devront permettre la « *collecte et [la] transmission d'un questionnaire validé de qualité de vie du patient* » [177]. Cette position, qui témoigne de l'intérêt croissant de la communauté scientifique, médicale, et institutionnelle donc, envers les *patient-reported outcome measures* (PROMs) [180], est particulièrement pertinente pour qui s'intéresse à la ventilation chronique des patients atteints de MNM. En effet, comme précisé plus tôt, l'amélioration de la qualité de vie représente dans cette population le principal objectif de la VNI au long cours [51].

Dans une étude publiée en 1994 par Ahlström et coll. était mis en évidence chez 57 patients atteints de MNM lentement évolutives que la sévérité de l'atteinte respiratoire (évaluée par la CVF) était significativement associée à l'altération de la qualité de vie. Dans cette étude, la présence d'une ventilation mécanique au long cours était associée à une moins bonne qualité de vie, mais seulement 4 patients étaient concernés [181]. En 2005, Kohler et coll. rapportaient des données de qualité de vie obtenues chez 35 patients atteints d'une myopathie de Duchenne, ici tous non-ambulants, dont 14 étaient traités par VNI au long cours [182]. Si l'atteinte respiratoire comme l'atteinte fonctionnelle étaient marquées, et significativement plus altérées chez les patients traités par VNI, les résultats des domaines de vitalité, de limitations dues à l'état psychique, de vie et relations avec les autres, et de santé mentale étaient quasiment normaux, sans différence significative entre les patients traités par VNI et les autres. Ces observations, majeures, mettaient en évidence de façon assez claire dans cette population que la qualité de vie ne semble pas significativement impactée par l'altération de la fonction respiratoire, pour peu que celle-ci soit compensée par une ventilation bien conduite. Néanmoins, cette étude incluait des patients dont la dépendance vis-à-vis de la ventilation était très hétérogène, allant d'une ventilation nocturne isolée (n=6) à une ventilation continue

24h/24 (n=4) [182]. Toutefois, dans un travail récemment mené par Crescimanno et coll. chez des patients atteints d'une myopathie de Duchenne également, la durée de ventilation diurne (<12h vs. > 12h/jour) n'apparaissait pas significativement associée à la qualité de vie [183]. En 2018, l'équipe de Windisch et coll. rapportait les résultats d'un travail mené auprès de patients ventilés par trachéotomie suite à un épisode aigu ayant nécessité une intubation suivie d'un échec de sevrage ventilatoire. Cette étude incluait 14 patients atteints de BPCO, et 11 patients atteints de MNM, parmi lesquels 43 et 18% respectivement affirmaient à distance de l'épisode aigu que s'ils devaient à nouveau choisir, ils auraient refusé la trachéotomie. Cette réponse était donnée en ayant connaissance durant les entretiens que la stratégie alternative aurait été le décès [184]. *A contrario*, dans une étude italienne rapportant le suivi de 77 patients traités par ventilation au long cours via une canule de trachéotomie (dont 41 patients atteints de MNM), chez qui pour la plupart la ventilation par trachéotomie avait été mise en place en dehors de situations d'urgences, 83% des patients interrogés s'estimaient satisfaits de la ventilation invasive, et 90% affirmaient qu'ils referaient le même choix [185]. Ces constats mettent en évidence l'importance du « *timing* » lié à l'instauration de la ventilation invasive et confortent les récentes recommandations de la HAS réservant la trachéotomie aux situations d'échec de la VNI, chez des patients ayant préalablement formulé leur consentement, ayant été informés de façon éclairée, et pour lesquels une concertation pluridisciplinaire aura eu lieu ; à savoir donc, dans la mesure du possible, en dehors des situations d'urgence vitale [44]. Dans ces situations, la mise en œuvre de la ventilation par trachéotomie ne semble pas impacter de façon significative l'espérance de vie comparativement à la ventilation non-invasive [64].

C'est dans ce contexte que la dernière étude de ce travail de thèse a été menée ([étude n°5](#)). Nous avons souhaité évaluer la qualité de vie et ses déterminants chez des patients atteints de MNM lentement évolutives et dépendants de leur ventilation mécanique, qu'elle soit administrée *via* des interfaces non-invasives ou par trachéotomie.

Dans ce travail, nous avons mis en évidence que la dépendance vis-à-vis de la ventilation mécanique n'empêche pas les patients de considérer leur qualité de vie bonne, voire excellente, et que ceci ne dépend ni de leur âge, ni de leur diagnostic, ni de leur autonomie respiratoire. Les facteurs les plus clairement associés à une meilleure qualité de vie étaient l'indépendance vis-à-vis des proches ou de la famille pour les besoins quotidiens, et la possibilité pour les patients de se déplacer en milieu extérieur avec leur ventilation. La ventilation par trachéotomie était, sur le plan statistique, associée à une meilleure qualité de vie. Cette différence était néanmoins modérée en termes de pertinence clinique, et il convient d'en retenir une information non moins importante, la ventilation par trachéotomie n'était pas associée à une qualité de vie moins bonne.

Une limite importante de cette étude, limite inhérente à toute étude clinique transversale, est qu'elle ne permet pas d'établir de lien de cause à effet entre les variables recueillies et le critère de jugement considéré. Un élément de réponse pourra être apporté par la répétition de ce travail dans les années à venir, en s'intéressant au devenir des participants inclus dans cette étude afin d'identifier si la modification d'une ou plusieurs variables explicatives a eu, ou non, une influence sur la qualité de vie.

En conclusion, nous avons identifié dans ce travail de thèse, tout d'abord, que **l'intensité des réglages ventilatoires à l'initiation de la VNI chez des patients atteints de MNM lentement évolutives n'impacte pas de façon significative l'évolution de la capnie diurne.** Plus particulièrement, celle-ci apparaît avant tout liée à l'adhérence au traitement ; adhérence qui doit donc être considérée comme l'objectif premier lors de l'initiation de la VNI dans cette population. En second lieu, le traitement des troubles respiratoires du sommeil, qui constitue l'un des principaux enjeux de la VNI nocturne chez les patients atteints de MNM lentement évolutives, doit être réalisé sous couvert d'un contrôle clinique rigoureux. En effet, nous avons montré qu'à ce jour, **les principaux dispositifs proposant un ajustement automatique des paramètres ventilatoires en VNI ne sont aucunement comparables les uns aux autres,** tant dans leur capacité

à identifier qu'à réagir à des troubles respiratoires du sommeil standardisés. Aussi, ce contrôle clinique, qui doit concerner à l'évidence les paramètres réglés sur les ventilateurs, doit également tenir compte de l'intégralité du circuit qui sera effectivement mis en place au domicile du patient. Comme nous l'avons mis en évidence, **la configuration du circuit de ventilation peut impacter de façon considérable la qualité de la ventilation délivrée.** Enfin, l'évolution clinique dans les MNM lentement évolutives tendant naturellement à l'aggravation, l'amélioration et/ou le maintien de la qualité de vie dans les situations de dépendance vis-à-vis de la ventilation représente un objectif thérapeutique central. Nous avons mis en évidence que **la qualité de vie chez les patients atteints de MNM lentement évolutives et dépendants de leur ventilation mécanique ne peut se résumer à opposer la trachéotomie à la VNI.**

Nous n'aurons donc pas réussi, au cours de ces trois années de thèse, à clore ce débat vieux de trois siècles [2]. Ce constat d'échec, si décourageant soit-il, soulève en tout et pour tout deux hypothèses. La première est qu'il n'existe pas de réponse précise, et que le choix de la modalité de traitement, en l'occurrence trachéotomie ou VNI, s'il ne peut aujourd'hui être suffisamment argumenté par les seules données de la recherche clinique, doit s'appuyer sur les deux autres piliers de *l'evidence based medicine* ; le patient, son vécu, son environnement, ses préférences, ses croyances, ses convictions ; et le clinicien, son expérience, son expertise [186]. Mais aussi peut-être son vécu, aussi peut-être son environnement, aussi peut-être ses préférences, aussi peut-être ses croyances, aussi peut-être ses convictions. En effet, la seconde hypothèse est qu'il existe une réponse précise, claire, tranchée, objective et dénuée d'idéologies [114–124]. Dans le doute, sortons ici de leur contexte les mots de Raymond Aron et retenons que : « *Prétendre connaître à l'avance le sens ultime et les voies du salut, c'est substituer des mythologies historiques au progrès ingrat du savoir et de l'action. L'homme aliène son humanité et s'il renonce à chercher et s'il s' imagine avoir dit le dernier mot* » [187].

Continuons.

4 REFERENCES

- 1 Vesalius A. De humani corporis fabrica, Lib. VII Cap. XIX-De vivorum sectione nonniulla Basle, Oporinus, 1543, p. 658.
- 2 Réaumur. Avis concernant les personnes noyées, qui paraissent mortes, 1740, quoted in full by Louis, Lettres sur la certitude des signes de la mort, où l'on rassure les Citoyens de la crainte d'être enterrés vivants, avec des observations & des expériences sur les noyés, Paris, Lambert, 1753, p. 250.
- 3 Baker AB. Artificial respiration, the history of an idea. *Med Hist* 1971;15:336–51. doi:10.1017/s0025727300016896
- 4 Leveau P. [History of respiratory intensive care with reference to first aid for nearly-drowned persons]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15:86–100. doi:10.1016/0750-7658(96)89407-X
- 5 Cazalaà J-B. Jean Jacques Joseph Leroy d'Étiolles découvreur du barotraumatisme pulmonaire par insufflation (1827). *Prat En Anesth Réanimation* 2015;19:107–8. doi:10.1016/j.pratan.2015.01.001
- 6 Leroy d'Étiolles J. Recherches sur l'asphyxie. *J Physiol Exp Path* 1827;7:45–65.
- 7 Magendie F, Duméril AMC. Rapport fait à l'Académie des Sciences sur un mémoire de M. Leroy d'Étiolles, relatif à l'insufflation du poumon, considérée comme moyen de secours à donner aux personnes noyées ou asphyxiées. *J Physiol Exp Path* 1829;9:97.
- 8 Lofaso F, Prigent H, Tiffreau V, et al. Long-term mechanical ventilation equipment for neuromuscular patients: meeting the expectations of patients and prescribers. *Respir Care* 2014;59:97–106. doi:10.4187/respcare.02229
- 9 Wackers GL. Modern anaesthesiological principles for bulbar polio: manual IPPR in the 1952 polio-epidemic in Copenhagen. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:420–31. doi:10.1111/j.1399-

- 6576.1994.tb03923.x
- 10 Poumon d'acier. Wikipédia. 2021.<https://fr.wikipedia.org> (accessed 12 Jul 2022).
 - 11 West JB. The physiological challenges of the 1952 Copenhagen poliomyelitis epidemic and a renaissance in clinical respiratory physiology. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2005;99:424–32. doi:10.1152/jappphysiol.00184.2005
 - 12 Reisner-Sénélar L. The birth of intensive care medicine: Björn Ibsen's records. *Intensive Care Med* 2011;37:1084–6. doi:10.1007/s00134-011-2235-z
 - 13 Lassen HCA. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet Lond Engl* 1953;1:37–41. doi:10.1016/s0140-6736(53)92530-6
 - 14 Pallis CA. Poliomyelitis in Denmark; impressions from Blegdam Hospital, Copenhagen. *Lancet Lond Engl* 1953;265:726–8. doi:10.1016/s0140-6736(53)90442-5
 - 15 Woollam CH. The development of apparatus for intermittent negative pressure respiration. (2) 1919-1976, with special reference to the development and uses of cuirass respirators. *Anaesthesia* 1976;31:666–85. doi:10.1111/j.1365-2044.1976.tb11849.x
 - 16 Hind M, Polkey MI, Simonds AK. AJRCCM: 100-Year Anniversary. Homeward Bound: A Centenary of Home Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1140–9. doi:10.1164/rccm.201702-0285CI
 - 17 Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet Lond Engl* 1981;1:862–5. doi:10.1016/s0140-6736(81)92140-1
 - 18 Bach JR, Alba A, Mosher R, et al. Intermittent positive pressure

- ventilation via nasal access in the management of respiratory insufficiency. *Chest* 1987;92:168–70. doi:10.1378/chest.92.1.168
- 19 Bach JR, Alba AS, Bohatiuk G, et al. Mouth intermittent positive pressure ventilation in the management of postpolio respiratory insufficiency. *Chest* 1987;91:859–64. doi:10.1378/chest.91.6.859
- 20 Brochard L, Isabey D, Piquet J, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 1990;323:1523–30. doi:10.1056/NEJM199011293232204
- 21 Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817–22. doi:10.1056/NEJM199509283331301
- 22 Hill NS, Eveloff SE, Carlisle CC, et al. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in patients with restrictive thoracic disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:365–71. doi:10.1164/ajrccm/145.2_Pt_1.365
- 23 Leger P, Bedicam JM, Cornette A, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994;105:100–5. doi:10.1378/chest.105.1.100
- 24 Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* 1995;50:604–9. doi:10.1136/thx.50.6.604
- 25 Brignol T, Urtizberea J. Principales maladies neuromusculaires. Fiche Technique; AFM Téléthon. 2017.
- 26 Benditt JO, Boitano LJ. Pulmonary issues in patients with chronic neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1046–55. doi:10.1164/rccm.201210-1804CI
- 27 Gagnadoux F, Gonzalez-Bermejo J, Desnuelle C, et al. Fréquence et profil évolutif des principales maladies

- neuromusculaires. *Rev Mal Respir Actual* 2012;4:118–22. doi:10.1016/S1877-1203(12)70205-7
- 28 Ragette R, Mellies U, Schwake C, et al. Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax* 2002;57:724–8. doi:10.1136/thorax.57.8.724
- 29 McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *The Lancet* 2018;391:451–61. doi:10.1016/S0140-6736(17)32160-8
- 30 Cheeran D, Khan S, Khera R, et al. Predictors of Death in Adults With Duchenne Muscular Dystrophy-Associated Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006340. doi:10.1161/JAHA.117.006340
- 31 Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;5:140–7. doi:10.1016/S1474-4422(05)70326-4
- 32 Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, et al. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord NMD* 2002;12:926–9.
- 33 Simonds AK, Muntoni F, Heather S, et al. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1998;53:949–52. doi:10.1136/thx.53.11.949
- 34 Zellweger H, Hanson JW. Slowly progressive X-linked recessive muscular dystrophy (type 3b). Report of cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1967;120:525–35.
- 35 Dreher M, Rauter I, Storre JH, et al. When should home mechanical ventilation be started in patients with different neuromuscular disorders? *Respirol Carlton Vic* 2007;12:749–53. doi:10.1111/j.1440-1843.2007.01116.x

- 36 Ward S, Chatwin M, Heather S, et al. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005;60:1019–24. doi:10.1136/thx.2004.037424
- 37 Raphael JC, Chevret S, Chastang C, et al. 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* 1994;343:1600–4. doi:10.1016/s0140-6736(94)93058-9
- 38 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. doi:10.3389/fmed.2016.00040
- 39 Angliss ME, Sclip KD, Gauld L. Early NIV is associated with accelerated lung function decline in Duchenne muscular dystrophy treated with glucocorticosteroids. *BMJ Open Respir Res* 2020;7:e000517. doi:10.1136/bmjresp-2019-000517
- 40 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. doi:10.1378/chest.116.2.521
- 41 Wolfe LF, Benditt JO, Aboussouan L, et al. 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. doi:10.1016/j.chest.2021.05.075
- 42 Toussaint M, Wijkstra PJ, McKim D, et al. Building a home ventilation programme: population, equipment, delivery and cost.

- Thorax 2022;:thoraxjnl-2021-218410. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-218410
- 43 Ribeiro Baptista B, Baptiste A, Granger B, et al. Growth of home respiratory equipment from 2006 to 2019 and cost control by health policies. *Respir Med Res* 2022;:100930. doi:10.1016/j.resmer.2022.100930
- 44 Haute Autorité de Santé (HAS). Place et gestion de la trachéotomie dans la prise en charge de la dépendance ventilatoire des patients atteints de maladies neuromusculaires lentement évolutives. 2020 Feb 1. Available from <https://www.has-sante.fr>.
- 45 Bach JR, Alba AS, Saporito LR. Intermittent positive pressure ventilation via the mouth as an alternative to tracheostomy for 257 ventilator users. *Chest* 1993;103:174–82. doi:10.1378/chest.103.1.174
- 46 Toussaint M, Steens M, Wasteels G, et al. Diurnal ventilation via mouthpiece: survival in end-stage Duchenne patients. *Eur Respir J* 2006;28:549–55. doi:10.1183/09031936.06.00004906
- 47 McKim DA, Griller N, LeBlanc C, et al. Twenty-four hour noninvasive ventilation in Duchenne muscular dystrophy: a safe alternative to tracheostomy. *Can Respir J* 2013;20:e5-9. doi:10.1155/2013/406163
- 48 Léotard A, Le Bret M, Daabek N, et al. Impact of Interface Type on Noninvasive Ventilation Efficacy in Patients With Neuromuscular Disease: A Randomized Cross-Over Trial. *Arch Bronconeumol* Published Online First: 22 June 2020. doi:10.1016/j.arbres.2020.05.024
- 49 Haute Autorité de Santé. Ventilation mécanique à domicile. Dispositifs médicaux et prestations associées pour traitement de l'insuffisance respiratoire. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. St.-Denis Plaine HAS. 2012.
- 50 Georges M, Rabec C, Monin E, et al. Monitoring of noninvasive

- ventilation: comparative analysis of different strategies. *Respir Res* 2020;21:324. doi:10.1186/s12931-020-01586-8
- 51 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. doi:10.1183/23120541.00911-2020
- 52 Ognà A, Quera Salva M-A, Prigent H, et al. Nocturnal hypoventilation in neuromuscular disease: prevalence according to different definitions issued from the literature. *Sleep Breath* 2016;20:575–81. doi:10.1007/s11325-015-1247-2
- 53 Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Arnol N, 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* 2013;14:373–9. doi:10.3109/21678421.2013.776086
- 54 Janssens J-P, Borel J-C, Pépin J-L, et al. Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation. *Thorax* 2011;66:438–45. doi:10.1136/thx.2010.139782
- 55 Piper AJ. Advances in non-invasive positive airway pressure technology. *Respirol Carlton Vic* 2020;25:372–82. doi:10.1111/resp.13631
- 56 Lellouche F, Grieco DL, Maggiore SM, et al. Instrumental dead space in ventilator management. *Lancet Respir Med* Published Online First: 29 January 2021. doi:10.1016/S2213-2600(21)00024-2
- 57 Janssens J-P, Michel F, Schwarz EI, et al. Long-Term Mechanical Ventilation: Recommendations of the Swiss Society of Pulmonology. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2020;1–36. doi:10.1159/000510086
- 58 Nava S, Cirio S, Fanfulla F, et al. Comparison of two

- humidification systems for long-term noninvasive mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2008;32:460–4. doi:10.1183/09031936.00000208
- 59 Lellouche F, Maggiore SM, Deye N, et al. Effect of the humidification device on the work of breathing during noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2002;28:1582–9. doi:10.1007/s00134-002-1518-9
- 60 Lofaso F, Brochard L, Touchard D, et al. Evaluation of carbon dioxide rebreathing during pressure support ventilation with airway management system (BiPAP) devices. *Chest* 1995;108:772–8. doi:10.1378/chest.108.3.772
- 61 Suh MR, Choi WA, Kim DH, et al. Five-Year Follow-Up and Outcomes of Noninvasive Ventilation in Subjects With Neuromuscular Diseases. *Respir Care* 2018;63:274–81. doi:10.4187/respcare.05475
- 62 Soudon P, Steens M, Toussaint M. A comparison of invasive versus noninvasive full-time mechanical ventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Chron Respir Dis* 2008;5:87–93. doi:10.1177/1479972308088715
- 63 Kieny P, Chollet S, Delalande P, et al. Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yoline de Kepper centre between 1981 and 2011. *Ann Phys Rehabil Med* 2013;56:443–54. doi:10.1016/j.rehab.2013.06.002
- 64 Boussaïd G, Lofaso F, Santos DB, et al. Impact of invasive ventilation on survival when non-invasive ventilation is ineffective in patients with Duchenne muscular dystrophy: A prospective cohort. *Respir Med* 2016;115:26–32. doi:10.1016/j.rmed.2016.04.009
- 65 Windisch W, Freidel K, Schucher B, et al. The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire: a specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *J Clin Epidemiol* 2003;56:752–9. doi:10.1016/s0895-4356(03)00088-x

- 66 Cuvelier A, Lamia B, Molano L-C, et al. [The French translation and cultural adaptation of the SRI questionnaire. A questionnaire to assess health-related quality of life in patients with chronic respiratory failure and domiciliary ventilation]. *Rev Mal Respir* 2012;29:705–13. doi:10.1016/j.rmr.2011.12.015
- 67 Dany A, Barbe C, Rapin A, et al. Construction of a Quality of Life Questionnaire for slowly progressive neuromuscular disease. *Qual Life Res* 2015;24:2615–23. doi:10.1007/s11136-015-1013-8
- 68 Dany A, Rapin A, Lavrard B, et al. The quality of life in genetic neuromuscular disease questionnaire: Rasch validation of the French version. *Muscle Nerve* 2017;56:1085–91. doi:10.1002/mus.25598
- 69 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. doi:10.1016/j.chest.2020.02.064
- 70 Windisch W, Geiseler J, Simon K, et al. 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. doi:10.1159/000488001
- 71 Windisch W, Geiseler J, Simon K, et al. 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. doi:10.1159/000488667
- 72 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. doi:10.3109/15412555.2015.1108960
- 73 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. doi:10.1080/15412555.2017.1318843
- 74 Duiverman ML. Noninvasive ventilation in stable hypercapnic

- COPD: what is the evidence? *ERJ Open Res* 2018;4. doi:10.1183/23120541.00012-2018
- 75 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. doi:10.1183/13993003.01003-2019
- 76 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. doi:10.1164/rccm.202006-2382ST
- 77 Windisch W, Haenel M, Storre JH, et al. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int J Med Sci* 2009;6:72–6. doi:10.7150/ijms.6.72
- 78 Dreher M, Storre JH, Schmoor C, et al. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax* 2010;65:303–8. doi:10.1136/thx.2009.124263
- 79 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. doi:10.1016/S2213-2600(14)70153-5
- 80 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. doi:10.1001/jama.2017.4451
- 81 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. doi:10.1002/14651858.CD001941.pub3

- 82 Aarrestad S, Tollefsen E, Kleiven AL, et al. Validity of transcutaneous PCO₂ in monitoring chronic hypoventilation treated with non-invasive ventilation. *Respir Med* 2016;112:112–8. doi:10.1016/j.rmed.2016.01.017
- 83 Jolly G, Razakamanantsoa L, Fresnel E, et al. Defining successful non-invasive ventilation initiation: Data from a real-life cohort. *Respirology* 2021;26:1067–75. doi:10.1111/resp.14118
- 84 Léotard A, Delorme M, Hartley S, et al. Non-invasive ventilation in neuromuscular diseases: should we use higher levels of ventilatory support? *Sleep Breath* Published Online First: 20 June 2022. doi:10.1007/s11325-022-02658-3
- 85 Contal O, Vignaux L, Combescure C, et al. Monitoring of noninvasive ventilation by built-in software of home bilevel ventilators: a bench study. *Chest* 2012;141:469–76. doi:10.1378/chest.11-0485
- 86 Georges M, Adler D, Contal O, et al. Reliability of Apnea-Hypopnea Index Measured by a Home Bi-Level Pressure Support Ventilator Versus a Polysomnographic Assessment. *Respir Care* 2015;60:1051–6. doi:10.4187/respcare.03633
- 87 Patout M, Gagnadoux F, Rabec C, et al. AVAPS-AE versus ST mode: A randomized controlled trial in patients with obesity hypoventilation syndrome. *Respirol Carlton Vic* 2020;25:1073–81. doi:10.1111/resp.13784
- 88 Carreaux G, Lyazidi A, Cordoba-Izquierdo A, et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: a bench and clinical study. *Chest* 2012;142:367–76. doi:10.1378/chest.11-2279
- 89 Castro SM, Belda Nacher FJ, Navarro CD, et al. A Bench Evaluation of Eight Home-Care Ventilators. *Respir Care* 2021;66:1531–41. doi:10.4187/respcare.08650
- 90 Berry RB, Chediak A, Brown LK, 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* 2010;6:491–509.
- 91 Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2008;4:157–71.
- 92 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. doi:10.1111/resp.13497
- 93 Brown LK. Autotitrating CPAP: how shall we judge safety and efficacy of a “black box”? *Chest* 2006;130:312–4. doi:10.1378/chest.130.2.312
- 94 Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2019;15:335–43. doi:10.5664/jcsm.7640
- 95 Rabec C, Cuvelier A, Cheval C, et al. [Noninvasive ventilation. The 2015 guidelines from the Groupe Assistance Ventilatoire (GAV) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)]. *Rev Mal Respir* 2016;33:905–10. doi:10.1016/j.rmr.2016.07.003
- 96 Carlucci A, Schreiber A, Mattei A, et al. The configuration of bi-level ventilator circuits may affect compensation for non-intentional leaks during volume-targeted ventilation. *Intensive Care Med* 2013;39:59–65. doi:10.1007/s00134-012-2696-8
- 97 Khirani S, Louis B, Leroux K, et al. Harms of unintentional leaks during volume targeted pressure support ventilation. *Respir Med* 2013;107:1021–9. doi:10.1016/j.rmed.2013.03.013
- 98 Luján M, Sogo A, Pomares X, et al. Effect of leak and breathing pattern on the accuracy of tidal volume estimation by commercial home ventilators: a bench study. *Respir Care* 2013;58:770–7.

doi:10.4187/respcare.02010

- 99 Luján M, Sogo A, Grimau C, et al. Influence of dynamic leaks in volume-targeted pressure support noninvasive ventilation: a bench study. *Respir Care* 2015;60:191–200. doi:10.4187/respcare.03413
- 100 Lellouche F, Delorme M, Brochard L. Impact of Respiratory Rate and Dead Space in the Current Era of Lung Protective Mechanical Ventilation. *Chest* 2020;158:45–7. doi:10.1016/j.chest.2020.02.033
- 101 Saatci E, Miller DM, Stell IM, et al. Dynamic dead space in face masks used with noninvasive ventilators: a lung model study. *Eur Respir J* 2004;23:129–35. doi:10.1183/09031936.03.00039503
- 102 Guan L, Zhou L, Zhang J, et al. More awareness is needed for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 transmission through exhaled air during non-invasive respiratory support: experience from China. *Eur Respir J* 2020;55. doi:10.1183/13993003.00352-2020
- 103 Cao M, Katz S, Wolfe L. Care Recommendations for the Home-Based Ventilation Patient Undergoing Therapy for Known or Suspected Respiratory Viral Infection with COVID-19, CHEST Home-Based Mechanical Ventilation and Neuromuscular Disease NetWork, American College of Chest Physicians. 2020. <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/chest-care-recommendations-for-the-home-based-ventilation-patient-with-suspected-or-known-covid-19.pdf> (accessed 13 May 2020).
- 104 Gonzalez-Bermejo J, Maisonobe J, Oranger M, et al. Appareillages respiratoires de domicile d'un malade suspect ou porteur de virus respiratoire. 2020. <https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/04/LES-PROCEDURES-DU-GAVO2-ProtectionVirale2020-MAJ02avril2020.pdf> (accessed 13 May 2020).
- 105 Kryger M, Thomas R. Home PAP devices in COVID-19 infected patients. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2020;:Online ahead of print. doi:10.5664/jcsm.8490

- 106 Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, et al. Clinical Consensus Recommendations Regarding Non-Invasive Respiratory Support in the Adult Patient with Acute Respiratory Failure Secondary to SARS-CoV-2 infection. *Arch Bronconeumol* Published Online First: 30 March 2020. doi:10.1016/j.arbres.2020.03.005
- 107 Respiratory Care Committee of Chinese Thoracic Society. [Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Chin J Tuberc Respir Dis* 2020;43:288–96. doi:10.3760/cmaj.cn112147-20200304-00239
- 108 Patout M, Fresnel E, Lujan M, et al. Recommended Approaches to Minimize Aerosol Dispersion of SARS-CoV-2 During Noninvasive Ventilatory Support Can Cause Ventilator Performance Deterioration: A Benchmark Comparative Study. *Chest* 2021;160:175–86. doi:10.1016/j.chest.2021.02.047
- 109 Rabec C, Fresnel E, Rétory Y, et al. Addition of bacterial filter alters positive airway pressure and non-invasive ventilation performances. *Eur Respir J* 2022;59:2102636. doi:10.1183/13993003.02636-2021
- 110 Prigent H, Samuel C, Louis B, et al. Comparative effects of two ventilatory modes on speech in tracheostomized patients with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:114–9. doi:10.1164/rccm.200201-026OC
- 111 Terzi N, Orlikowski D, Aegerter P, et al. Breathing-swallowing interaction in neuromuscular patients: a physiological evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:269–76. doi:10.1164/rccm.200608-1067OC
- 112 Terzi N, Prigent H, Lejaille M, et al. Impact of tracheostomy on swallowing performance in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord NMD* 2010;20:493–8. doi:10.1016/j.nmd.2010.05.009
- 113 Boussaïd G, Prigent H, Lofaso F. Does Tracheostomy Remain

- an Option in Neuromuscular Patients? *Respir Care* 2018;63:373–4. doi:10.4187/respcare.06113
- 114 Bach JR, Bianchi C, Finder J, et al. Tracheostomy tubes are not needed for Duchenne muscular dystrophy. *Eur Respir J* 2007;30:179–80; author reply 180–181. doi:10.1183/09031936.00156806
- 115 Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2002;20:480–7. doi:10.1183/09031936.02.00404002
- 116 Bach JR, Gonçalves MR. Noninvasive ventilation or paradigm paralysis? *Eur Respir J* 2004;23:651; author reply 651.
- 117 Bach JR. Noninvasive Ventilation Is More Than Mask Ventilation. *CHEST* 2003;123:2156–7. doi:10.1378/chest.123.6.2156
- 118 Markstrom A. Noninvasive Ventilation Is More Than Mask Ventilation. *CHEST* 2003;123:2157. doi:10.1016/S0012-3692(16)34853-X
- 119 Lofaso F, Orlikowski D, Raphael J-C. Ventilatory assistance in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Respir J* 2006;28:468–9. doi:10.1183/09031936.06.00059906
- 120 Ambrosino N, Carpenè N, Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J* 2009;34:444–51. doi:10.1183/09031936.00182208
- 121 Hon AJ, Bach JR. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J* 2010;35:1192; author reply 1192–1193. doi:10.1183/09031936.00200709
- 122 Garguilo M, Leroux K, Lejaille M, et al. Patient-controlled positive end-expiratory pressure with neuromuscular disease: effect on speech in patients with tracheostomy and mechanical ventilation support. *Chest* 2013;143:1243–51. doi:10.1378/chest.12-0574
- 123 Bach JR, Esquinas AM. Speech and mechanical ventilation.

- Chest 2013;144:1739–40. doi:10.1378/chest.13-1506
- 124 Prigent H, Garguilo M, Orlikowski D, et al. Response. Chest 2013;144:1740–1. doi:10.1378/chest.13-1858
- 125 Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS, et al. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with restrictive thoracic disease treated with non-invasive ventilation. Thorax 2005;60:754–60. doi:10.1136/thx.2004.039388
- 126 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. doi:10.1016/j.rmed.2014.04.016
- 127 Hazenberg A, Kerstjens H a. M, Prins SCL, et al. Initiation of home mechanical ventilation at home: a randomised controlled trial of efficacy, feasibility and costs. Respir Med 2014;108:1387–95. doi:10.1016/j.rmed.2014.07.008
- 128 van den Biggelaar RJM, Hazenberg A, Cobben NAM, et al. 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. doi:10.1016/j.chest.2020.07.007
- 129 Yüksel A, Çiftçi F, Çiledağ A, et al. 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. doi:10.1111/crj.13221
- 130 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 Published Online First: 15 April 2021. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215613
- 131 Leotard A, Lebret M, Prigent H, et al. Facteurs associés au masque de ventilation non invasive nocturne chez les patients neuromusculaires adultes. Rev Mal Respir 2020;37:99–104.

doi:10.1016/j.rmr.2019.11.646

- 132 Vrijsen B, Buyse B, Belge C, et al. Upper Airway Obstruction during Noninvasive Ventilation Induced by the Use of an Oronasal Mask. *J Clin Sleep Med*;10:1033–5. doi:10.5664/jcsm.4046
- 133 Schellhas V, Glatz C, Beecken I, et al. Upper airway obstruction induced by non-invasive ventilation using an oronasal interface. *Sleep Breath* 2018;22:781–8. doi:10.1007/s11325-018-1640-8
- 134 Callegari J, Magnet FS, Taubner S, et al. Interfaces and ventilator settings for long-term noninvasive ventilation in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1883–9. doi:10.2147/COPD.S132170
- 135 Ferguson GT, Gilmartin M. CO₂ rebreathing during BiPAP ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1126–35. doi:10.1164/ajrccm/151.4.1126
- 136 Schettino GPP, Chatmongkolchart S, Hess DR, et al. Position of exhalation port and mask design affect CO₂ rebreathing during noninvasive positive pressure ventilation. *Crit Care Med* 2003;31:2178–82. doi:10.1097/01.CCM.0000081309.71887.E9
- 137 Borel JC, Sabil A, Janssens J-P, et al. Intentional leaks in industrial masks have a significant impact on efficacy of bilevel noninvasive ventilation: a bench test study. *Chest* 2009;135:669–77. doi:10.1378/chest.08-1340
- 138 Delorme M, Leroux K, Boussaid G, et 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. doi:10.1016/j.arbres.2021.01.012
- 139 Owens RL, Wilson KC, Gurubhagavatula I, et al. Philips Respironics Recall of Positive Airway Pressure and Noninvasive Ventilation Devices: A Brief Statement to Inform Response Efforts and Identify Key Steps Forward. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:887–90. doi:10.1164/rccm.202107-1666ED

- 140 Justeau G, Gervès-Pinquier C, Jouvenot M, et al. Cancer risk in adherent users of polyurethane foam-containing CPAP devices for sleep apnoea. *Eur Respir J* 2022;60:2200551. doi:10.1183/13993003.00551-2022
- 141 Tuggey JM, Delmastro M, Elliott MW. The effect of mouth leak and humidification during nasal non-invasive ventilation. *Respir Med* 2007;101:1874–9. doi:10.1016/j.rmed.2007.05.005
- 142 Ricard J-D, Boyer A. Humidification during oxygen therapy and non-invasive ventilation: do we need some and how much? *Intensive Care Med* 2009;35:963–5. doi:10.1007/s00134-009-1457-9
- 143 American Association for Respiratory Care, Restrepo RD, Walsh BK. Humidification during invasive and noninvasive mechanical ventilation: 2012. *Respir Care* 2012;57:782–8. doi:10.4187/respcare.01766
- 144 Haziot N, Ibrahim M, Zhu K, et al. Impact of leaks and ventilation parameters on the efficacy of humidifiers during home ventilation for tracheostomized patients: a bench study. *BMC Pulm Med* 2019;19:43. doi:10.1186/s12890-019-0812-z
- 145 Delorme M, Bouchard P-A, Simard S, et al. Hygrometric Performances of Different High-Flow Nasal Cannula Devices: Bench Evaluation and Clinical Tolerance. *Respir Care* 2021;66:1720–8. doi:10.4187/respcare.09085
- 146 Lellouche F, Taillé S, Maggiore SM, et al. Influence of ambient and ventilator output temperatures on performance of heated-wire humidifiers. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1073–9. doi:10.1164/rccm.200309-1245OC
- 147 Lellouche F, Taillé S, Lefrançois F, et al. Humidification performance of 48 passive airway humidifiers: comparison with manufacturer data. *Chest* 2009;135:276–86. doi:10.1378/chest.08-0679
- 148 Siempos II, Vardakas KZ, Kopterides P, et al. Impact of passive

- humidification on clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2007;35:2843–51. doi:10.1097/01.ccm.0000295302.67973.9a
- 149 Gillies D, Todd DA, Foster JP, et al. Heat and moisture exchangers versus heated humidifiers for mechanically ventilated adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD004711. doi:10.1002/14651858.CD004711.pub3
- 150 Delorme M, Reveillere C, Devaux C, et al. Quality of life in patients with slowly progressive neuromuscular disorders dependent on mechanical ventilation. *Thorax* Published Online First: 1 September 2022. doi:10.1136/thorax-2022-219211
- 151 Rabec C, Georges M, Kabeya NK, et al. Evaluating noninvasive ventilation using a monitoring system coupled to a ventilator: a bench-to-bedside study. *Eur Respir J* 2009;34:902–13. doi:10.1183/09031936.00170508
- 152 Georges M, Perez T, Rabec C, et al. Proposals from a French expert panel for respiratory care in ALS patients. *Respir Med Res* 2022;81:100901. doi:10.1016/j.resmer.2022.100901
- 153 Janssens J-P, Cantero C, Pasquina P, et al. Monitoring Long Term Noninvasive Ventilation: Benefits, Caveats and Perspectives. *Front Med* 2022;9:874523. doi:10.3389/fmed.2022.874523
- 154 Gonzalez-Bermejo J, Janssens J-P, Rabec C, et al. Framework for patient-ventilator asynchrony during long-term non-invasive ventilation. *Thorax* 2019;74:715–7. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-213022
- 155 Adler D, Perrig S, Takahashi H, et al. Polysomnography in stable COPD under non-invasive ventilation to reduce patient-ventilator asynchrony and morning breathlessness. *Sleep Breath Schlaf Atm* 2012;16:1081–90. doi:10.1007/s11325-011-0605-y
- 156 López-Brull H, Mira-Padilla E, Hussein S, et al. Ventilator integrated polygraphy for patients using non-invasive ventilation; Case report. *Front Med* 2022;9:852896.

doi:10.3389/fmed.2022.852896

- 157 Aarrestad S, Qvarfort M, Kleiven AL, et al. Sleep related respiratory events during non-invasive ventilation of patients with chronic hypoventilation. *Respir Med* 2017;132:210–6. doi:10.1016/j.rmed.2017.10.025
- 158 Cuvelier A, Achour L, Rabarimanantsoa H, et al. A noninvasive method to identify ineffective triggering in patients with noninvasive pressure support ventilation. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2010;80:198–206. doi:10.1159/000264606
- 159 Letellier C, Lujan M, Arnal J-M, et al. Patient-Ventilator Synchronization During Non-invasive Ventilation: A Pilot Study of an Automated Analysis System. *Front Med Technol* 2021;3:690442. doi:10.3389/fmedt.2021.690442
- 160 Joosten SA, Landry SA, Hamilton GS. Automated ventilator technology: Some answers and more questions. *Respirology* 2020;25:1025–6. doi:10.1111/resp.13802
- 161 Rabec C, Patout M, Gagnadoux F, et al. Automated ventilator technology: More answers and some questions. *Respirol Carlton Vic* 2021;26:816–7. doi:10.1111/resp.14097
- 162 McArdle N. Volume-targeted pressure support and automatic EPAP for chronic hypoventilation syndromes: An advance in-home ventilation or just more noise? *Respirol Carlton Vic* 2019;24:944–51. doi:10.1111/resp.13458
- 163 Jaye J, Chatwin M, Dayer M, et al. Autotitrating versus standard noninvasive ventilation: a randomised crossover trial. *Eur Respir J* 2009;33:566–71. doi:10.1183/09031936.00065008
- 164 Kelly JL, Jaye J, Pickersgill RE, et al. Randomized trial of “intelligent” autotitrating ventilation versus standard pressure support non-invasive ventilation: impact on adherence and physiological outcomes. *Respirol Carlton Vic* 2014;19:596–603. doi:10.1111/resp.12269

– Références –

- 165 Nilius G, Katamadze N, Domanski U, et al. Non-invasive ventilation with intelligent volume-assured pressure support versus pressure-controlled ventilation: effects on the respiratory event rate and sleep quality in COPD with chronic hypercapnia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1039–45. doi:10.2147/COPD.S126970
- 166 McArdle N, Rea C, King 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* 2017;40. doi:10.1093/sleep/zsx136
- 167 Orr JE, Coleman J, Criner GJ, et al. Automatic EPAP intelligent volume-assured pressure support is effective in patients with chronic respiratory failure: A randomized trial. *Respirol Carlton Vic* 2019;24:1204–11. doi:10.1111/resp.13546
- 168 McDowell G, Sumowski M, Toellner H, et al. Assistive technologies for home NIV in patients with COPD: feasibility and positive experience with remote-monitoring and volume-assured auto-EPAP NIV mode. *BMJ Open Respir Res* 2021;8:e000828. doi:10.1136/bmjresp-2020-000828
- 169 Brochard L. Non-invasive ventilation: practical issues. *Intensive Care Med* 1993;19:431–2. doi:10.1007/BF01711081
- 170 Nava S, Ceriana P. Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care* 2004;49:295–303.
- 171 Hess DR. The growing role of noninvasive ventilation in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Respir Care* 2012;57:900–18; discussion 918-920. doi:10.4187/respcare.01692
- 172 Ricard J-D, Messika J, Sztrymf B, et al. Impact on outcome of delayed intubation with high-flow nasal cannula oxygen: is the device solely responsible? *Intensive Care Med* Published Online First: 14 April 2015. doi:10.1007/s00134-015-3766-5
- 173 Cornelissen CG, Winter S, Keuchel D, et al. Toward a digital

- decision- and workflow-support system for initiation and control of long-term non-invasive ventilation in stable hypercapnic COPD patients. *Ther Adv Chronic Dis* 2022;13:20406223221099336. doi:10.1177/20406223221099338
- 174 Péron T, Plassat R. Les masseurs-kinésithérapeutes libéraux bretons face aux déficiences de toux: The liberal physiotherapists of Brittany facing the cough impairments. *Kinésithérapie Rev* 2010;10:47–54. doi:10.1016/S1779-0123(10)74929-9
- 175 Mitchell S, Bloch KE, Butiene I, et al. “Education is the passport to the future”: enabling today’s medical teachers to prepare tomorrow’s respiratory health practitioners. *Eur Respir J* 2014;44:578–84. doi:10.1183/09031936.00109314
- 176 Artigas A, Noël J-L, Brochard L, et al. Defining a training framework for clinicians in respiratory critical care. *Eur Respir J* 2014;44:572–7. doi:10.1183/09031936.00104914
- 177 Haute Autorité de Santé. Télésurveillance médicale du patient insuffisant respiratoire chronique. St.-Denis Plaine HAS. 2022.
- 178 Borel J-C, Pelletier J, Taleux N, et al. Parameters recorded by software of non-invasive ventilators predict copd exacerbation: A proof-ofconcept study. *Thorax* 2015;70:284–5. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206569
- 179 Trucco F, Pedemonte M, Racca F, et al. Tele-monitoring in paediatric and young home-ventilated neuromuscular patients: A multicentre case-control trial. *J Telemed Telecare* 2019;25:414–24. doi:10.1177/1357633X18778479
- 180 Weldring T, Smith SMS. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Serv Insights* 2013;6:61–8. doi:10.4137/HSI.S11093
- 181 Ahlström G, Gunnarsson LG, Kihlgren A, et al. Respiratory function, electrocardiography and quality of life in individuals with muscular dystrophy. *Chest* 1994;106:173–9. doi:10.1378/chest.106.1.173

- 182 Kohler M, Clarenbach CF, Böni L, et al. Quality of life, physical disability, and respiratory impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1032–6. doi:10.1164/rccm.200503-322OC
- 183 Crescimanno G, Greco F, D’Alia R, et al. Quality of life in long term ventilated adult patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord NMD* 2019;29:569–75. doi:10.1016/j.nmd.2019.06.599
- 184 Huttmann SE, Magnet FS, Karagiannidis C, et al. Quality of life and life satisfaction are severely impaired in patients with long-term invasive ventilation following ICU treatment and unsuccessful weaning. *Ann Intensive Care* 2018;8:38. doi:10.1186/s13613-018-0384-8
- 185 Marchese S, Lo Coco D, Lo Coco A. Outcome and attitudes toward home tracheostomy ventilation of consecutive patients: a 10-year experience. *Respir Med* 2008;102:430–6. doi:10.1016/j.rmed.2007.10.006
- 186 Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn’t. *BMJ* 1996;312:71–2. doi:10.1136/bmj.312.7023.71
- 187 Aron R. Dimensions de la conscience historique. *Plon* 1964;Plon:44–5.
-

5 VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

5.1 PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES EN LIEN AVEC LA THESE

Delorme M, Leotard A, Lebret M, Lefeuvre C, Hazenberg A, Pallero M, Nickol AH, Hannan LM, Boentert M, Yüksel A, Windisch W, Howard ME, Hart N, Wijkstra PJ, Prigent H, Pepin JL, Lofaso F, Khouri C, Borel JC. Intensity of Home Noninvasive Ventilation in Neuromuscular and Chest Wall Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Thorax*. 2022. [Under review](#).

Delorme M, Reveillere C, Devaux C, Segovia-Kueny S, Lofaso F, Boussaid G. Quality-of-Life in Patients with Slowly Progressive Neuromuscular Disorders Dependent on Mechanical Ventilation. *Thorax*. 2022 Sep. [Accès](#).

Delorme M, Leroux K, Leotard A, Boussaid G, Prigent H, , Louis B, Lofaso F. Noninvasive ventilation automated technologies: a bench evaluation of device responses to sleep-related respiratory events. *Resp Care*. 2022. [Accès](#).

Léotard A, **Delorme M**, Hartley S, Khouri C, Lebret M, Lofaso F, Pepin JL, Borel JC. Non-invasive ventilation in neuromuscular diseases: should we use higher levels of ventilatory support? *Sleep Breath*. 2022 Jun. [Accès](#).

Delorme M, Leroux K, Boussaid G, Lebret M, Prigent H, Leotard A, Louis B, Lofaso F. 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 Apr;57:28-33. [Accès](#).

Lellouche F, **Delorme M**, Brochard L. Impact of respiratory rate and dead space in the current era of lung protective mechanical ventilation. *Chest*. 2020 Jul;158(1):45-47. [Accès](#).

5.2 COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES EN LIEN AVEC LA THESE

Delorme M, Reveillère C, Devaux C, Segovia-Kueny S, Boussaïd G, Lofaso F. Evaluation of quality of life in patients with slowly progressive neuromuscular disorders dependent on mechanical ventilation – EqualVENT. *International Conference on Home Mechanical Ventilation (JIVD-ERCA)*. Lyon, France. 2022. [Poster](#).

Delorme M, Leroux K, Léotard A, Boussaïd G, Prigent H, Louis B, Lofaso F. Evaluation sur banc des effets de la configuration du circuit sur l'espace mort en ventilation mécanique. *Congrès de Pneumologie de Langue Française (CPLF, 22e édition)*. Lille, France. 2022. [Poster](#).

5.3 PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES EN DEHORS DU SUJET DE THESE

Terzi N, Vaugier I, Guerin C, Prigent H, Boussaïd G, Leroux K, **Delorme M**, Lofaso L, Louis B. A bench comparison of four mechanical insufflation-exsufflation devices: Effect of simulated airway collapse on expiratory peak cough flow. *Resp Care*. [In press](#).

Prieur G, **Delorme M**, Lebreton M, Combret Y, Machefer M, Medrinal C, Smondack P, Gravier FE, Lamia B, Bonnevie T, Reyckler G. Nasal high-flow therapy during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Feb;19(2):291-302. [Accès](#).

Bouteleux B, Henrot P, Ernst R, Grassion L, Raheison-Semjen C, Beaufils F, Zysman M, **Delorme M**. Respiratory rehabilitation for Covid-19 related persistent dyspnoea: A one-year experience. *Respir Med*. 2021 Nov-Dec;189:106648. [Accès](#).

Delorme M, Bouchard PA, Simard S, Lellouche F. Hygrometric performances of different high-flow nasal cannula devices: Bench evaluation and clinical tolerance. *Respir Care*. 2021 Nov;66(11):1720-1728. [Accès](#).

Prieur G, Beaumont M, **Delorme M**, Combret Y, Medrinal C, Hilfiker R, Bonnevie T, Gravier FE, Smondack P, Lamia B, Reyckler G. Short-term

effects of menthol on walking dyspnoea in patients with COPD: a randomised, single blinded, cross-over study. *ERJ Open Res.* 2021 Oct 25;7(4):00450-2021. [Accès.](#)

Léotard A, **Delorme M**, Delord V, Niel-Duriez M, Orlikowski D, Annane D, Prigent H, Lofaso F. 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 Jan-Dec;18:14799731211036901. [Accès.](#)

Delorme M, Bouchard PA, Simon M, Simard S, Lellouche F. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in healthy subjects. *Respir Care.* 2020 Sep;65(9):1346-1354. [Accès.](#)

5.4 COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES EN DEHORS DU SUJET DE THESE

Delorme M. Ventilatory support and cardiopulmonary exercise performance in chronic respiratory disease. *International Conference on Home Mechanical Ventilation (IIVD-ERCA).* Lyon, France. 2022. [Orateur invité.](#)

Delorme M. High-flow therapy : beyond gas exchange! *European Respiratory Society Congress 2021.* Barcelone, Espagne. [Industry workshop, ResMed.](#)

6 ANNEXES

**6.1 ANNEXE 1 – NON-INVASIVE VENTILATION
IN NEUROMUSCULAR DISEASES: SHOULD WE USE HIGHER
LEVELS OF VENTILATORY SUPPORT?**

Antoine LEOTARD, Mathieu DELORME,
Sarah HARTLEY, Charles KHOURI, Marius LEBRET,
Frédéric LOFASO, Jean-Louis PEPIN, Jean-Christian BOREL

Etude publiée dans la revue *Sleep and Breathing*
[DOI : 10.1007/s11325-022-02658-3](https://doi.org/10.1007/s11325-022-02658-3)

**6.2 ANNEXE 2 – SUPPLEMENT A L'ÉTUDE N°1 : 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**

Supplemental Material

**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, 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

TABLE OF CONTENTS

SUPPLEMENTAL 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)	3
Neuromuscular and chest wall disorders considered in the planned search strategy	4
Inclusion criteria	4
Exclusion criteria	4
SUPPLEMENTAL TABLES	5
Supplemental Table S1. Diagnoses of individual participants included in the meta-analysis	5
Supplemental 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	6
Supplemental Table S3. Sensitivity analysis: Multivariate models for diurnal PaCO ₂ at study endpoints excluding patients with baseline PaCO ₂ < 6kPa	7
Supplemental Table S4. Multivariate models for diurnal PaO ₂ at study endpoints.....	8
Supplemental Table S5. Multivariate models for daily NIV usage at study endpoints.....	9
Supplemental Table S6. Multivariate models for NIV intensity with interface type as a fixed effect	10
SUPPLEMENTAL FIGURES	11
Supplemental Figure S1. 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).	11
Supplemental Figure S2. 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).....	12
Supplemental Figure S3. Model of the difference in PaO ₂ levels between baseline and study endpoints according to baseline PaO ₂ , disease category, and NIV intensity.	13

SUPPLEMENTAL 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[pdat]) AND (english[Filter] OR french[Filter])
NOT
review[pt]

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:la OR french:la) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled
trial]/lim) AND [2000-2021]/py

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

SUPPLEMENTAL TABLES

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

	All participants n=176
Diagnosis, n (%)	
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)
Facioscapulohumeral 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).

Supplemental 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.

Supplemental Table S3. Sensitivity analysis: Multivariate models for diurnal PaCO₂ at study endpoints excluding patients with baseline PaCO₂ < 6kPa

Model (<i>n participants; n studies</i>) / covariates; [reference variable]	Estimates (95% CI)	<i>p</i> -values
Base model with pre-defined variables (155; 6)	Final model for PaCO₂, kPa (107; 6)	
Baseline PaCO ₂ , kPa	0.41 (0.19, 0.63)	<0.001
Daily NIV usage at study endpoints, hours/night	-0.10 (-0.15, -0.06)	<0.001
Disease category [CWD]	0.40 (-2.43, 3.23)	0.782
Variables added one by one to the base model		
Sex [male]	0.10 (-0.18, 0.37)	0.490
Age, y	–	–
BMI, kg.m ⁻²	–	–
FVC, % predicted	–	–
Interface type [oronasal]	–	–
Study design [RCT]	0.35 (-0.18, 0.89)	0.196
Study duration, months	–	–
Effects of NIV intensity on the final model		
NIV intensity Z-score	-0.52 (-2.38, 1.34)	0.578
(Baseline PaCO ₂ * Disease category [CWD]) * NIV intensity	-0.24 (-0.61, 0.13)	0.192

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

Supplemental Table S4. 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)	
Daily NIV usage 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

Supplemental Table S5. Multivariate models for daily NIV usage 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, y (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				

Supplemental Table S6. 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
Daily NIV usage 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

SUPPLEMENTAL FIGURES

Supplemental Figure S1. 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

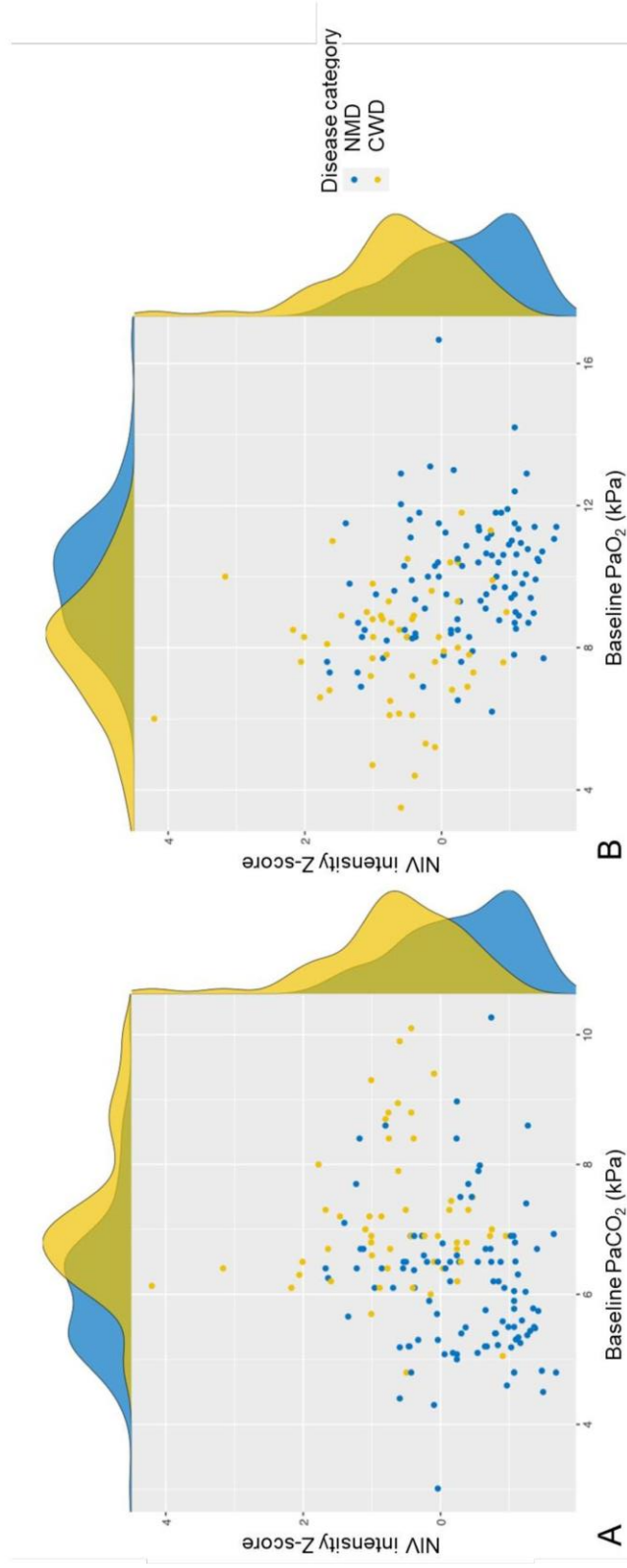
Studies	Randomisation process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
Pallero et al. 2014	+	+	+	+	!	+
Hazenberg et al. 2014	+	!	!	+	+	!
Hannan et al. 2019	+	+	+	+	+	+
van den Biggelaar et al. 2020	+	!	!	+	+	!

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

B

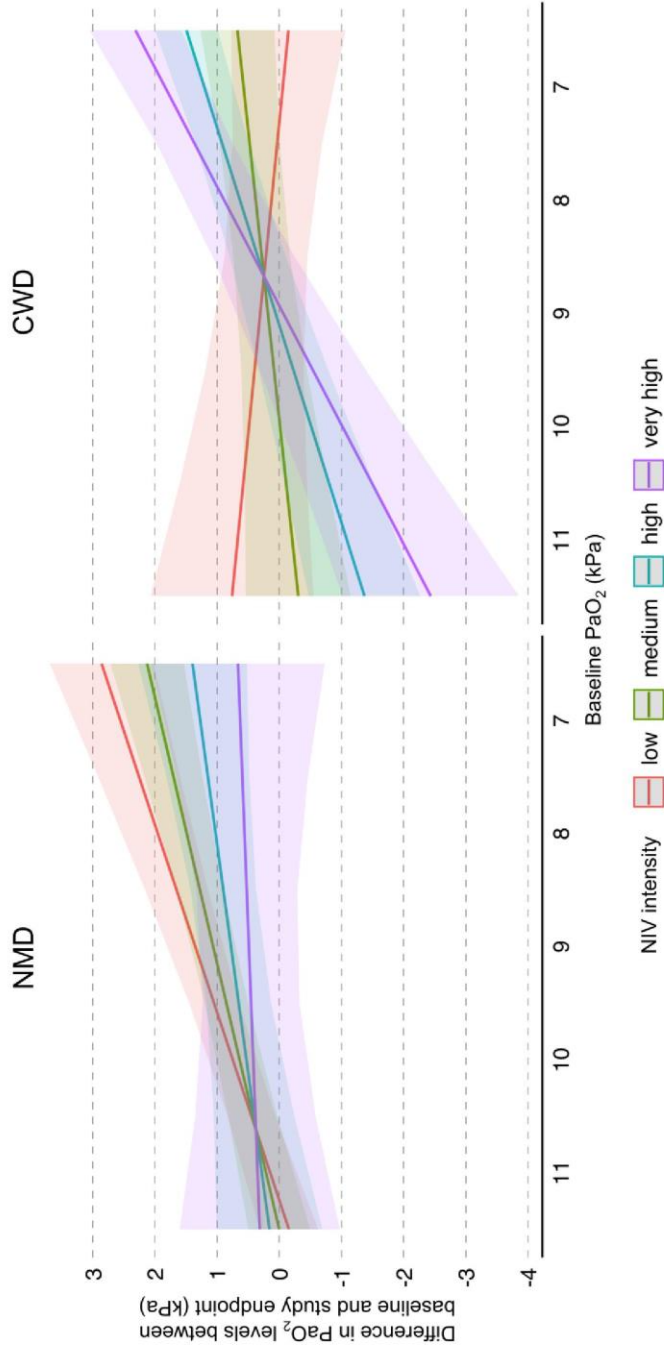
Studies	Selection					Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Outcome			Overall
	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Assessment of outcome		Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts		
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	

Supplemental Figure S2. 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

Supplemental Figure S3. 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.* daily NIV usage, 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

**6.3 ANNEXE 3 – SUPPLEMENT A L'ÉTUDE N°2 : NONINVASIVE
VENTILATION AUTOMATED TECHNOLOGIES: A BENCH
EVALUATION OF DEVICE RESPONSES TO SLEEP-RELATED
RESPIRATORY EVENTS**

SUPPLEMENTARY MATERIAL

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

Mathieu DELORME, PT, MSc; Karl LEROUX; Antoine LEOTARD, MD;
Ghilas BOUSSAID, PT, PhD; Helene PRIGENT, MD, PhD;
Bruno LOUIS, PhD; Frederic LOFASO, MD, PhD.

SUPPLEMENTARY METHODS

Bench model

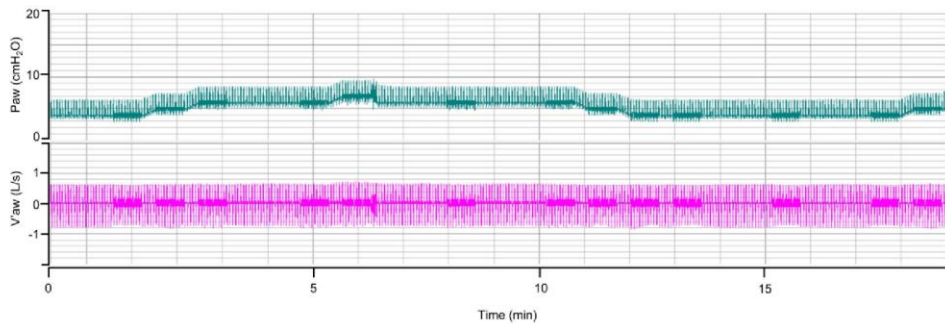
The driving ventilator was an Elisee 150 (ResMed Ltd, Bella Vista, NSW, Australia) and was set in pressure-controlled mode with inspiratory pressure, 10 cmH₂O; positive end-expiratory pressure, 5 cmH₂O (total inspiratory pressure, 15 cmH₂O); respiratory rate (RR) 16 breaths/min; and inspiratory time 1.2 s (Inspiration:Expiration ratio, 1:2). PEEP in the driving chamber was set at 5 cmH₂O and was adjusted when needed in order to prevent chambers separation at end-expiration.

During inspiration and depending on the tested ventilator pressurization intensity, the experimental chamber could independently rise above the driving chamber. Therefore, at the beginning of inspiration (while both chambers were connected to each other), the flow and volume measured in the experimental chamber depended both on the simulated effort and the tested ventilator output. During the second part of inspiration, the tidal volume generated only resulted from the tested ventilator output, accordingly with inspiratory muscle relaxation which may occur before the end of insufflation.¹

SUPPLEMENTARY FIGURES

Supplementary Figure 1. BiPAP A40 Pro (Philips) behavior in the absence of event simulation.

BiPAP A40 Pro adjusts EPAP independently from the occurrence of an event. Pressure oscillations are periodically generated by the device to assess the resulting amplitude of flow variations. This algorithm allows for identifying the conductance of the system as a surrogate of airway resistance. The device automatically increases EPAP up to a level at which there is no further reduction in the resistance of the system. From this level, step by step reduction of EPAP is generated and so on. V'_{aw} , respiratory flow; P_{aw} , airway pressure.



Supplementary Figure 2. Diagram of dynamic device behavior from the first to the last cycle of each period of interest – Simulation of the events over a 1-minute duration.

The tidal volume (V_T) values presented are derived from the pneumotachograph, and presented as a percentage of the target V_T (set on the tested NIV device) or of the mean *pre-event* V_T (measured by the pneumotachograph).

Figure 2A: Vivo45 (Breas)

Figure 2B: Prisma VENT40 (Löwenstein)

*: $V_T = 276\%$ of target V_T

Figure 2C: BiPAP A40 Pro (Philips)

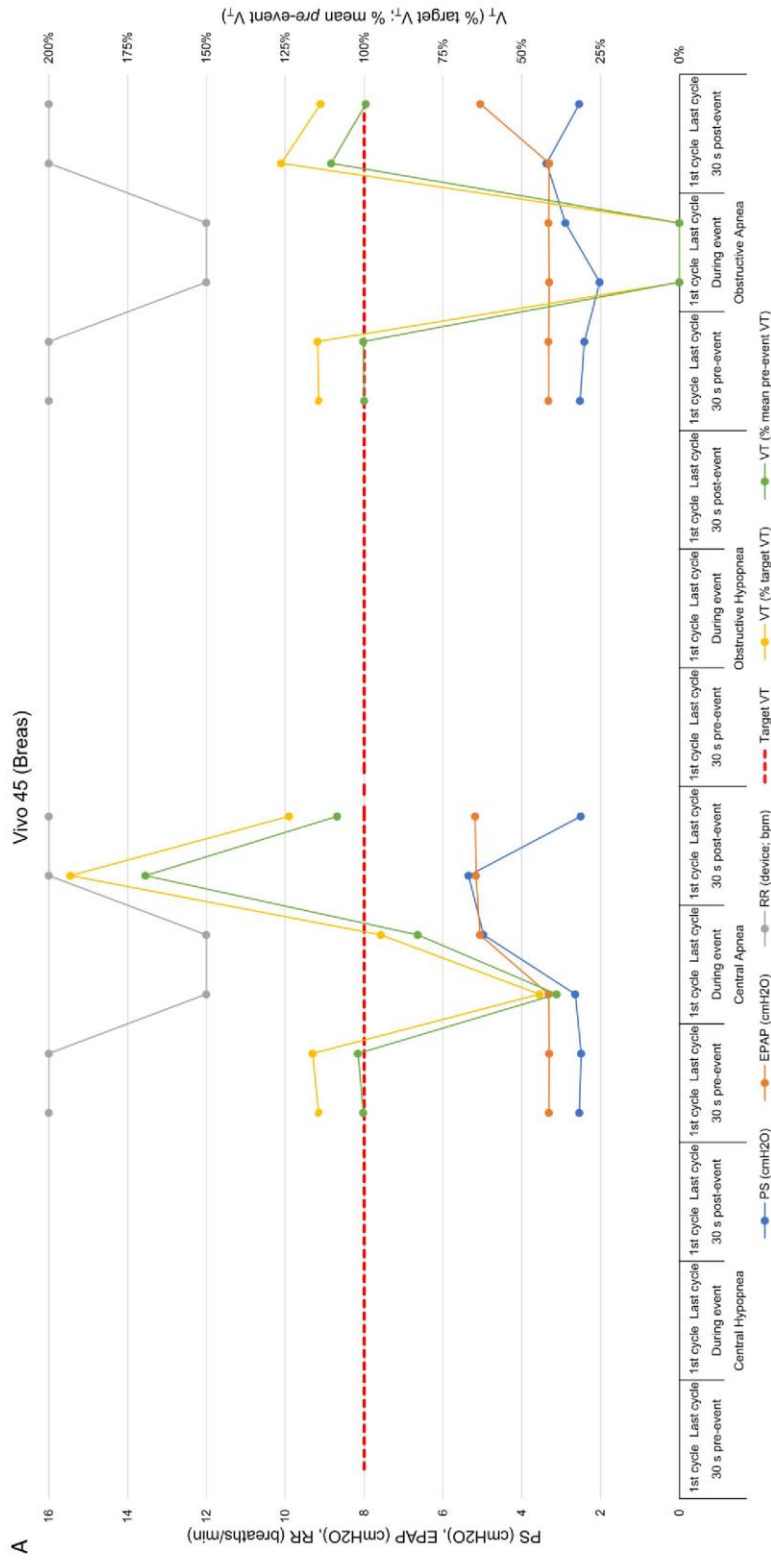
* Note that the greater EPAP level at the beginning of the CA simulation was not induced by the event, but was related to the algorithm of the device as described in supplementary Figure 1.

Figure 2D: Stellar 150 (ResMed)

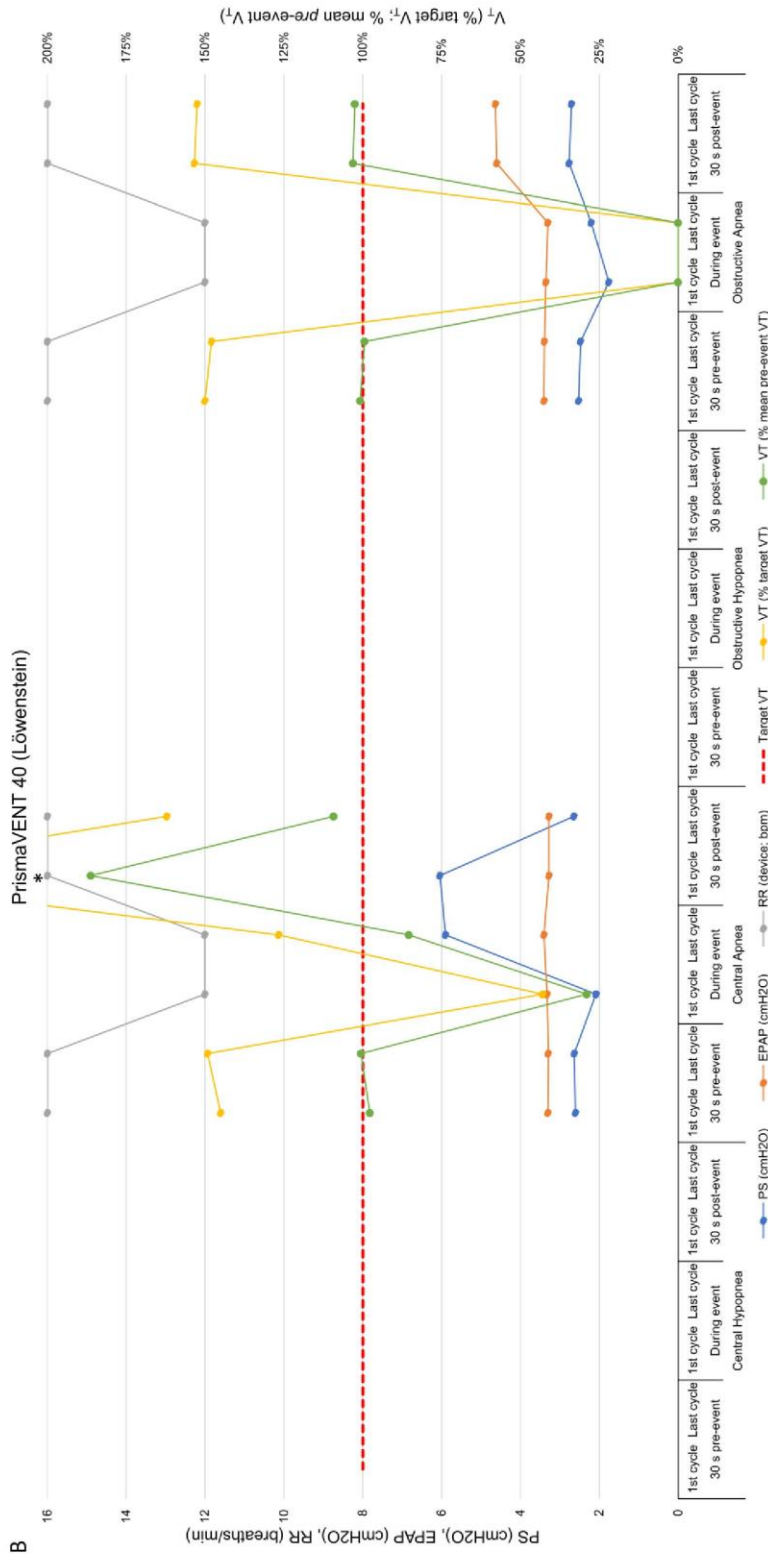
*: $V_T = 255\%$ of target V_T ; 231% of mean *pre-event* V_T

PS, pressure support; EPAP, expiratory positive airway pressure; RR, respiratory rate; V_T , tidal volume.

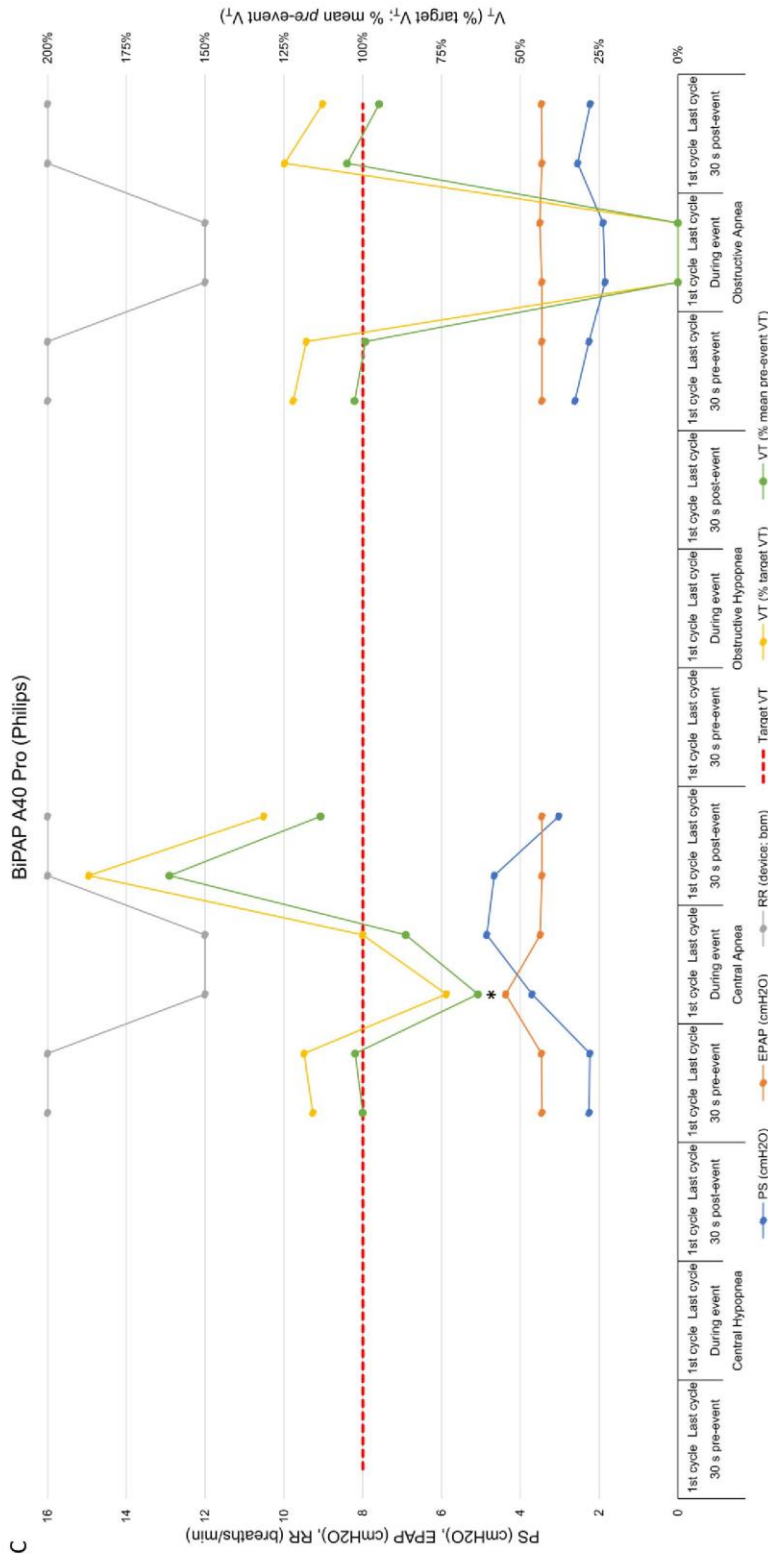
Supplementary Figure 2A



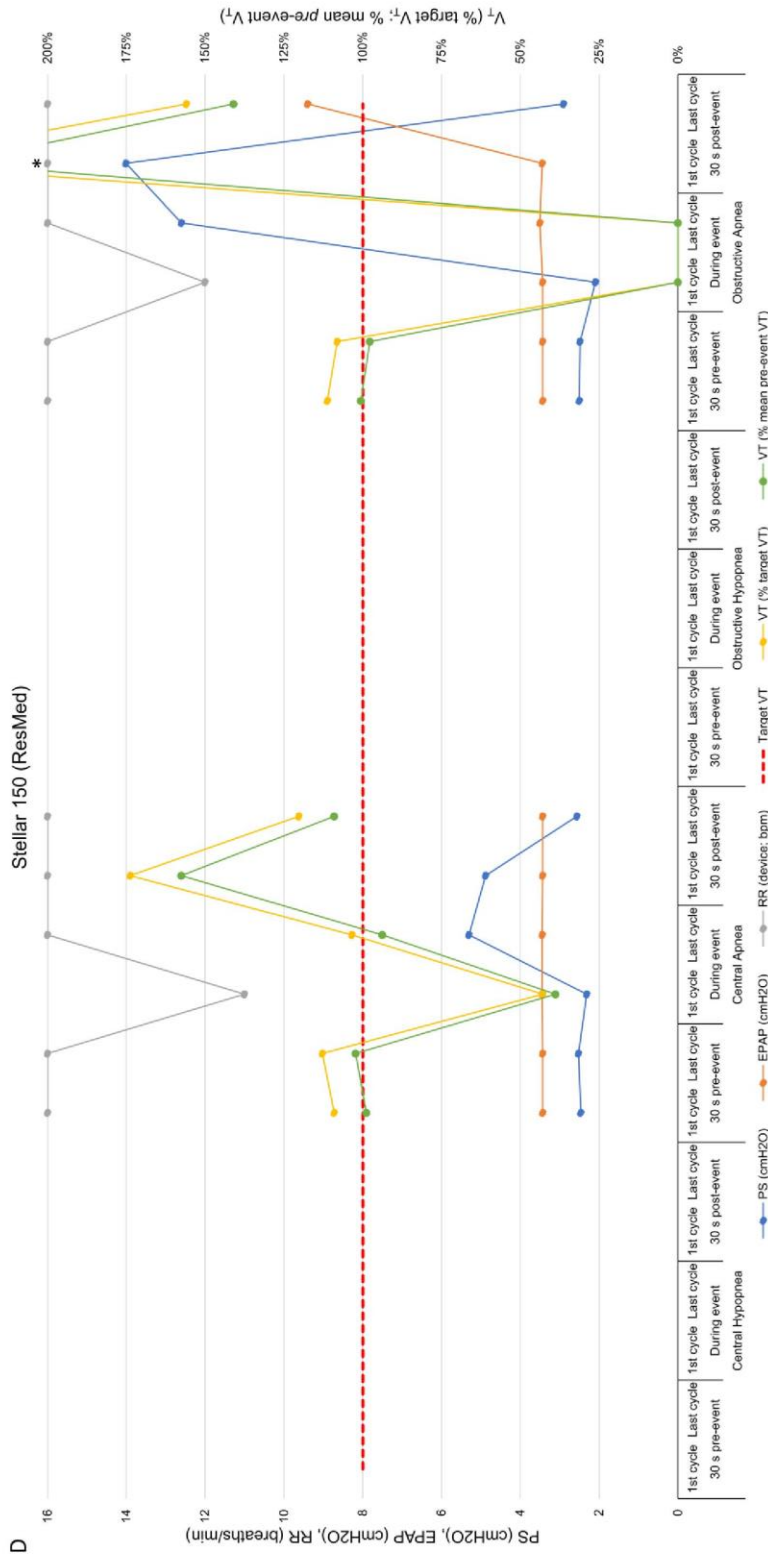
Supplementary Figure 2B



Supplementary Figure 2C



Supplementary Figure 2D



SUPPLEMENTARY REFERENCES

1. Prinianakis G, Plataki M, Kondili E, Klimathianaki M, Vaporidi K, Georgopoulos D. Effects of relaxation of inspiratory muscles on ventilator pressure during pressure support. *Intensive Care Med.* 2008;34:70-74.

**6.4 ANNEXE 4 – IMPACT OF RESPIRATORY RATE AND DEAD SPACE IN
THE CURRENT ERA OF LUNG PROTECTIVE MECHANICAL
VENTILATION**

François LELLOUCHE, Mathieu DELORME, Laurent BROCHARD

Etude publiée dans la revue *Chest*
[DOI : 10.1016/j.chest.2020.02.033](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.033)

**6.5 ANNEXE 5 – POSTER ETUDE N°3 : EVALUATION SUR BANC DES
EFFETS DE LA CONFIGURATION DU CIRCUIT SUR L'ESPACE MORT
EN VENTILATION MECANIQUE**



M. Delorme, K. Leroux,
A. Léotard, C. Boussaid, H. Prigent,
B. Louis, F. Lofaso

ESPACE MORT ET VENTILATION

Evaluation sur banc des effets de la configuration du circuit sur l'espace mort en ventilation mécanique

Université Paris-Saclay, UVSQ, ERPHAN, Versailles, France
ASV Santé Cennevilliers, France
Université Paris-Saclay, UVSQ, INSERM U179, Equipe 3, Versailles, France
Service de physiologie - exp. fonctionnelles, AP-HP, Hôpital P. Boincaré, Garches, France
INSERM, U955, Univ. Paris Est Créteil, Faculté de Médecine, CNRS ERL 7009, Créteil, France

INTRODUCTION

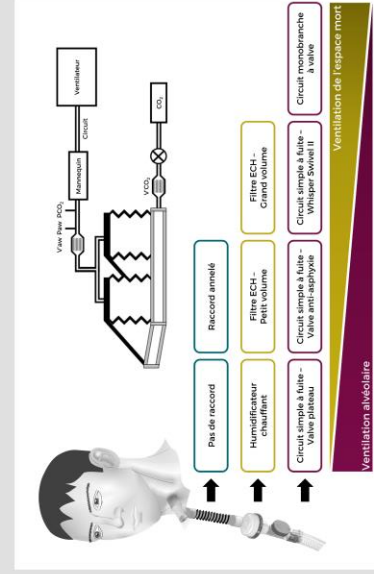
En ventilation mécanique, la configuration du circuit installé en aval du ventilateur est susceptible d'affecter les résistances inspiratoires ainsi que l'espace mort instrumental et donc, de modifier la qualité de la ventilation délivrée. Nous avons évalué l'effet de différentes configurations de circuits sur la ventilation alvéolaire ainsi que les modifications de réglages nécessaires pour maintenir une ventilation alvéolaire constante pour chaque configuration.

RESULTATS

En condition iso- V_T , l'espace mort instrumental représenté par le raccord annelé et le filtre échangeur de chaleur et d'humidité (ECH) est susceptible d'augmenter l' $EtCO_2$ (de 39 à 55 mmHg) en circuit monobranché à valve et aussi, dans une moindre mesure, en circuit simple à fuite. Pour maintenir une ventilation alvéolaire constante, le V_T délivré doit être augmenté de 10 à 24% en configuration à valve, et de 8 à 19% en configuration à fuite. L'impact de la fuite utilisée en circuit simple peut être majeur, jusqu'à 17 mmHg d' $EtCO_2$ en condition iso- V_T , et 205 mL de V_T en condition iso- $EtCO_2$ (config. F vs. J).

METHODES

L'étude a été réalisée avec un banc d'essai constitué d'un poumon test, incluant un débit constant de CO_2 , et ventilé de façon passive par un support de vie en mode volume contrôlé via une canule de trachéotomie. Différentes configurations ont été évaluées (tableau) en circuit monobranché à valve (A à D) et en circuit simple à fuite (E à J). L'impact du type de fuite utilisé en circuit simple a également été évalué (F, I et J). Pour chaque configuration, une première évaluation a été réalisée en maintenant un volume courant (V_T) constant (500 mL, condition iso- V_T). La pression partielle en CO_2 de fin d'expiration ($EtCO_2$) était recueillie comme marqueur de la ventilation alvéolaire. Ensuite, les réglages ventilatoires ont été modifiés afin de maintenir une $EtCO_2$ à 40 ± 1 mmHg (condition iso- $EtCO_2$). Le V_T réglé ainsi que l'aide inspiratoire (AI) correspondante étaient recueillis.



Université Paris-Saclay, UVSQ, ERPHAN, Versailles, France
ASV Santé Cennevilliers, France
Université Paris-Saclay, UVSQ, INSERM U179, Equipe 3, Versailles, France
Service de physiologie - exp. fonctionnelles, AP-HP, Hôpital P. Boincaré, Garches, France
INSERM, U955, Univ. Paris Est Créteil, Faculté de Médecine, CNRS ERL 7009, Créteil, France

CONCLUSION

L'espace mort instrumental en particulier le système d'humidification mis en place, ainsi que le type de fuite intentionnelle utilisés au cours de la ventilation mécanique en mode volumétrique peuvent avoir une incidence majeure sur la ventilation alvéolaire. Les réglages ventilatoires prescrits en pratique clinique doivent, pour être efficaces, impérativement tenir compte de l'intégralité de la configuration de circuit qui sera mise en place au domicile du patient.

LIENS D'INTERETS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en lien avec cette présentation

REMERCIEMENTS

Illustration : Marius Lebrét, PT, PhD

Configuration	Effet du système d'humidification en circuit à valve										Effet du système d'humidification en circuit à fuite										Effet de la fuite*			
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	I	J		
Circuit monobranché à valve	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-		
Circuit simple à fuite	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X		
Humidificateur chauffant	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	X	X		
Raccord annelé	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X		
Filtre ECH - Petit volume ¹	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X		
Filtre ECH - Grand volume ¹	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X		
Fuite <i>Whisper Swivel II</i> (Philips)	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X		
Fuite <i>Anti-asphyxia valve</i> (ResMed)	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X		
Fuite <i>Plateau exhalation valve</i> (ResPronics)	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X		
Condition iso-V_T (500 mL)¹	59	44	46	55	36	38	38	43	35	21	59	44	46	55	36	38	38	43	35	21	35	21		
$EtCO_2$ (mmHg)	9.5	9.4	9.5	9.5	10.0	10.3	10.4	10.4	11.8	21.7	9.5	9.4	9.5	9.5	10.0	10.3	10.4	10.4	11.8	21.7	11.8	21.7		
AI (mesurée, cmH ₂ O)	5.2	5.2	5.2	5.2	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.2	5.2	5.2	5.2	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3		
PEP (mesurée, cmH ₂ O)	4.91	4.92	4.90	4.89	5.09	5.09	5.13	5.20	5.19	5.63	4.91	4.92	4.90	4.89	5.09	5.09	5.13	5.20	5.19	5.63	5.63	8.20		
V_T (mesuré, mL)	500	550	575	620	465	490	490	540	440	285	500	550	575	620	465	490	490	540	440	285	440	285		
V_T (réglé, mL)	9.3	10.5	11.2	12.6	9.0	10.0	10.1	11.4	10.3	11.0	9.3	10.5	11.2	12.6	9.0	10.0	10.1	11.4	10.3	11.0	10.3	11.0		
AI (mesurée, cmH ₂ O)	5.2	5.2	5.2	5.2	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.2	5.2	5.2	5.2	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3		
PEP (mesurée, cmH ₂ O)	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91	4.91		
V_T (calculé, mL)	-	50	75	130	-	37	44	94	34	35	-	50	75	130	-	37	44	94	34	35	34	35		
Espace mort (calculé, mL)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

ECH : Echangeur de chaleur et d'humidité. V_T : Tidal volume. $EtCO_2$: End-tidal CO_2 . FR : Fréquence respiratoire. AI : Aide inspiratoire
* En circuit à fuite, comparer à la configuration F
¹ : Thermomov[®] 600 (Portex).
² : Inter-Therm[™] (Intersurgical).
³ : Réglages additionnels : Mode volume assisté/contrôlé. FR 12, c/min. PEP : 5 cmH₂O. TI : 1.6 sec

mathieu.delorme.pt@gmail.com



**6.6 ANNEXE 6 – SUPPLEMENT A L'ÉTUDE N°4 : PROTECTIVE
RECOMMENDATIONS FOR NON-INVASIVE VENTILATION
DURING COVID-19 PANDEMIC: A BENCH EVALUATION OF
THE EFFECTS OF INSTRUMENTAL DEAD SPACE ON ALVEOLAR
VENTILATION**

Supplementary material

Protective recommendations for non-invasive ventilation during COVID-19 pandemic: a bench evaluation of the effects of instrumental dead space on alveolar ventilation.

Mathieu DELORME, PT, MSc; Karl LEROUX; Ghilas BOUSSAID, PT, PhD; Marius LEBRET, PT, PhD; Helene PRIGENT, MD, PhD; Antoine LEOTARD, MD; Bruno LOUIS, PhD; Frédéric LOFASO, MD, PhD.

SUPPLEMENTARY METHODS

Respiratory system model

The test lung used was a dual-chamber Michigan test lung (MII Vent Aid TTL; Michigan Instrument, Grand Rapids, MI, USA). The two chambers of the test-lung were connected with each other by a fixed metal component and connected to the rest of the set up through a Y-piece so that both chambers lifted and dropped synchronously during ventilation. The compliance of each chamber was set at 30 mL/cmH₂O. The two chambers were joined on the same limb connected successively to a linear resistor (5 cmH₂O/L/sec) (Pneuflo® Airway resistor Rp5; Michigan Instrument, Grand Rapids, MI, USA), a flow sensor, a pressure sensor, a capnometer, and an adult-sized mannequin head (Supplementary Figure 1).

Data acquisition

Respiratory flow (V'_{aw}) was measured between the mannequin head and the test lung using a pneumotachograph (Fleish #2; Lausanne, Switzerland) connected to a differential pressure transducer (Validyne DP45±2.25 cm H₂O; Northridge, CA, USA). At the same site, airway pressure (P_{aw}) was measured with another differential pressure transducer (Validyne DP45±56 cm H₂O). CO₂ flow was measured using a pneumotachograph (Fleish #0000; Lausanne, Switzerland) associated with a differential pressure transducer (Validyne DP45 ±2.25 cm H₂O; Northridge, CA, USA). Partial pressure of CO₂ (PCO₂) was continuously monitored with a mainstream CO₂ analyzer (Capnogard 1265; Novamatrix, USA) (Supplementary Figure 1). Sensors were calibrated according to manufacturers' recommendations before

experimentation. Signals were digitized at 200 Hz by an analogical/digital system (MP100, Biopac Systems, Goleta, CA, USA) and recorded on a microcomputer for further analysis.

The additional VD with the different configurations evaluated was calculated according to Bohr's equation ($P_{ET}CO_2 = V'CO_2 \times 0.863 / V'A$), where $V'CO_2$ is the measured CO_2 inflow into the test lung (in mL/min) and $V'A$ represents alveolar ventilation. $V'A$ corresponds to $RR \times (V_{TE}-VD)$ where RR represents respiratory rate, V_{TE} is the calculated expired tidal volume (mL) and VD represents the total dead space (mL), including both anatomical and instrumental dead spaces. Accordingly, by adjusting V_{TE} to obtain a constant $P_{ET}CO_2$ in the different circuit conditions, while $V'CO_2$ and RR remained constant, we obviously maintained the same $(V_{TE}-VD)$. From these equations, we were able to determine the additional dead spaces with the different configurations evaluated, which are reported in the results section of the manuscript and are consistent with V_{TE} variations at iso- $P_{ET}CO_2$.

Additional measurements were performed to determine circuit compliance and resistances according to the different configurations evaluated.

Compliance was determined for all configurations by increasing the volume of the circuit closed with a cap by 5, 10, 15 and 20 mL (ΔV) with the help of a calibrated syringe. Simultaneous recording of pressure variations (ΔP) inside the circuit allowed to calculate $\Delta V/\Delta P$ ratio at each point of measurement. Relationship between volume and pressure variations for this range of measurements was linear for all circuits, and we therefore calculated mean compliance of the circuits (in mL/cmH₂O) for each configuration.

Resistances were calculated both during inspiration and expiration. Inspiratory resistance was determined with the distal part of the circuit opened to the atmosphere. For configurations E and F, expiratory limb of the circuit was occluded during the procedure. A calibrated flow generator was used to increase inspiratory flow inside the circuit. Pressure and flow variations were monitored at the proximal part of the circuit (ventilator side) to determine inspiratory resistance (in cmH₂O/L/sec). Conversely, expiratory resistance was determined by generating a calibrated expiratory flow from the test lung to the interface, with pressure and flow variations monitored inside the mask. For each configuration, the inspiratory limb of

the circuit and the anti-asphyxia system of the leak were closed so that exhalation could only occur through the calibrated intentional leak (for configurations A to D) or through the expiratory limb of the circuit (for configuration E and F).

Particular attention was paid to ensure no extra-leak occurred between the mask and the mannequin head during these measurements. Pressure – flow diagrams were recorded for each procedure. Mean pressure drop at 0.5 L/sec was calculated and both inspiratory and expiratory resistances are presented in cmH₂O/L/sec.

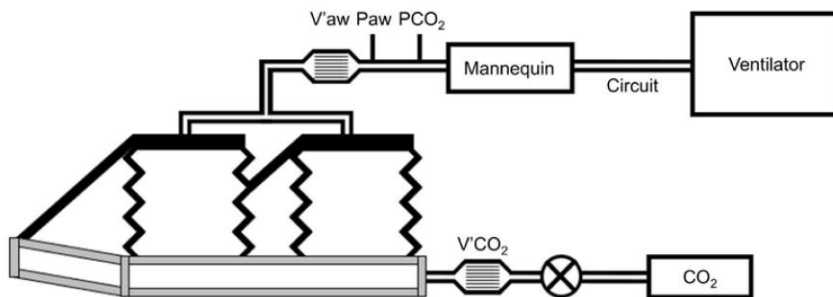
SUPPLEMENTARY RESULTS

Supplementary Table 1. Circuit compliance, inspiratory and expiratory resistances according to the different configurations evaluated.						
Variables	Config. A	Config. B	Config. C	Config. D	Config. E	Config. F
Compliance (mL/cmH ₂ O)	0.4	0.6	0.6	0.7	1.5	2.2
Inspiratory resistance* (cmH ₂ O/L/sec)	2.0	2.1	1.4	2.0	2.2	3.3
Expiratory resistance* (cmH ₂ O/L/sec)	3.3	18.5	19.1	20.0	2.2	4.0
* Inspiratory and expiratory resistances were calculated at 0.5 L/sec, and expressed in cmH ₂ O/L/sec.						

SUPPLEMENTARY FIGURES

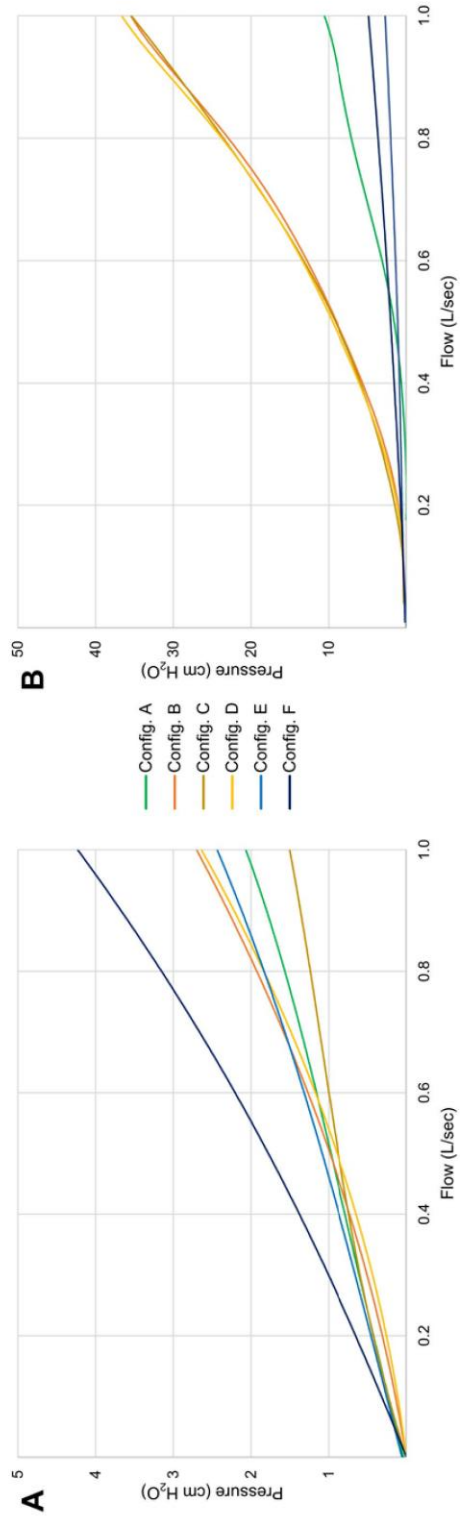
Supplementary Figure 1. Illustration of the experimental setup

A test lung was used to simulate patient's respiratory mechanics with compliance 60 mL/cmH₂O and resistance 5 cmH₂O/L/sec. Constant flow of 100% CO₂ ($V'CO_2$) was provided into the test lung (180±5 mL/min). An adult-sized mannequin head was connected to the test lung. Respiratory flow ($V'aw$), airway pressure (Paw) and CO₂ partial pressure (PCO_2) were continuously monitored between the mannequin head and test lung. The mannequin head was connected to the ventilator through the different configurations evaluated.



Supplementary Figure 2. Pressure – Flow relationship according to the different configurations evaluated

The diagrams represent the pressure – flow relationship for the different conditions evaluated during inspiration (panel A) and expiration (panel B). Note the modification of the scale on the Y-axis between panels A et B.



**6.7 ANNEXE 7 – SUPPLEMENT A L'ÉTUDE N°5 : QUALITY OF LIFE
IN PATIENTS WITH SLOWLY PROGRESSIVE NEUROMUSCULAR
DISORDERS DEPENDENT ON MECHANICAL VENTILATION**

SUPPLEMENTAL MATERIAL

**Quality-of-Life in Patients with Slowly Progressive Neuromuscular Disorders
Dependent on Mechanical Ventilation.**

Mathieu DELORME, PT, MSc^{1,2}, Christian REVEILLERE, PhD³, Christian DEVAUX,
PT², Sandrine SEGOVIA-KUENY, MD², Frederic LOFASO, MD, PhD^{1,4}, Ghilas
BOUSSAID, PT, PhD^{1,2}.

SUPPLEMENTAL METHODS

The study was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer III; July 29th, 2020; ID: 2020-A00997-32). Written informed consent was obtained from all participants before study inclusion. The study was registered on www.clinicaltrials.gov (NCT04652401).

Identification of participants was made via the *AFM-Téléthon*, which is a non-profit organization providing support to over 16 000 patients throughout France, including about 10% treated with home MV.[1]

Participants

Participants were eligible if they had slowly progressive NMD. The following diseases were defined *a priori* as not eligible: amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia, polyradiculoneuritis, and metabolic neuropathies. Additionally, we did not include patients who lived outside metropolitan France, were under guardianship, had an unstable health condition (*e.g.*, a fever, an acute infection, or one or more organ failures), or had cognitive impairments precluding questionnaire completion.

Eligible participants were contacted by phone to confirm their eligibility at the time of enrolment and to collect their oral consent before study documents were mailed to them. Participants were included after receipt of their written informed consent.

Data collection

Participants were invited to anonymously complete the printed questionnaires, alone or with assistance, and to return them by mail to the research team.

The SRI investigates seven HRQoL domains: respiratory complaints (SRI–RC), physical functioning (SRI–PF), attendant symptoms and sleep (SRI–AS), social relationships (SRI–SR), anxiety (SRI–AX), psychological well-being (SRI–WB), and social functioning (SRI–SF). Each subscale and the average of the seven subscales (SRI Summary Scale, SRI–SS) can range from 0 (worst possible score) to 100 (best possible score).

The QoL-gNMD has two general items (health and quality-of-life) and 24 items classified into three domains: impact of physical symptoms (QoL-gNMD-PS), self-perception (QoL-gNMD-SP), and activities and social participation (QoL-gNMD-ASP). The score for each of the QoL-gNMD domains (which are not intended to be aggregated) can also range from 0 to 100, with higher scores indicating better HRQoL.

Statistical analyses

Continuous variables are described as mean±SD unless stated otherwise and categorical variables as counts and percentages. For the construction of the multivariate models, all the variables listed in supplemental table 1 were tested by univariate analysis. Each multivariate model was then adjusted for age, diagnosis (dystrophinopathy versus other diseases), and factors associated with P values <0.20 by univariate analysis and identified by stepwise selection. Q–Q plots of residuals, residual-*versus*-fitted value plots, and residual-*versus*-leverage plots were constructed to test linearity assumptions.

We compared groups with IMV *versus* NIV using, for continuous variables, Student's t -test when distribution was normal and the Mann-Whitney U test otherwise, and for categorical variables, the χ^2 test if counts were above 5 and Fisher's exact test otherwise.

For most variables, less than 5% of values were missing. Duration of the main meal was unknown for 17 (14.3%) participants, including 16 fed *via* a gastrostomy. Frequency of airway clearance sessions was unknown for 9 (7.6%) participants. Missing data imputation according to Rubin's criteria (replacement by the median or most common value) did not change the findings.[2] Consequently, we report the analyses of complete cases.

The statistical analyses were performed with SAS[®] software version 9.4 for Windows (SAS Institute, Cary, NC).

SUPPLEMENTAL RESULTS

The participants enrolled in this study were followed by 18 different regional services of the *AFM-Téléthon* distributed throughout France.

As shown in table 1, the participants enrolled in this study had been on mechanical ventilation for a mean duration of 16.9 ± 9.0 years before study inclusion.

Participants receiving invasive mechanical ventilation (IMV; $n=80$) had been on MV for a mean of 18.7 ± 9.2 years and had undergone tracheostomy 14.5 ± 10.3 years before study inclusion. More specifically, 40 (50.0%) participants of the IMV group had undergone tracheostomy after starting home ventilation, with a mean duration of 8.3 ± 10.3 years of NIV before undergoing tracheostomy. These patients had been ventilated invasively for a mean of 10.6 ± 8.1 years at study inclusion. Thirty-six (45.0 %) participants were started on ventilation directly with invasive ventilation *via* tracheostomy. Three (3.8%) participants had tracheostomy before starting mechanical ventilation (respectively, 1, 3 and 4 years before starting MV). One participant data is missing.

Among all the participants included, the initiation of home MV required 4 (6.7%) participants to move to another home, 4 (6.7%) to a medical institution, and 1 (0.8%) to another type of institution. The remaining 110 (92.4%) participants did not change their place of residence. Of the 53 participants who were employed or students at the time of MV initiation, 27 (50.9%) stated that MV required no change in these activities, 11 (20.8%) that their work schedule had to be modified, and 15 (28.3%) that they became unable to work or study.

Of the 39 (32.8%) patients on NIV, the most common daytime interface was mouthpiece ventilation (MPV; 28 [71.8%] participants), followed by nasal masks (8 [20.5%] participants) and nasal pillows (3 [7.7%] participants). Among participants using daytime MPV, 17 (60.7%) used a nasal mask at night; 7 (25%) used nasal pillows; and 4 (14.3%) used a facemask.

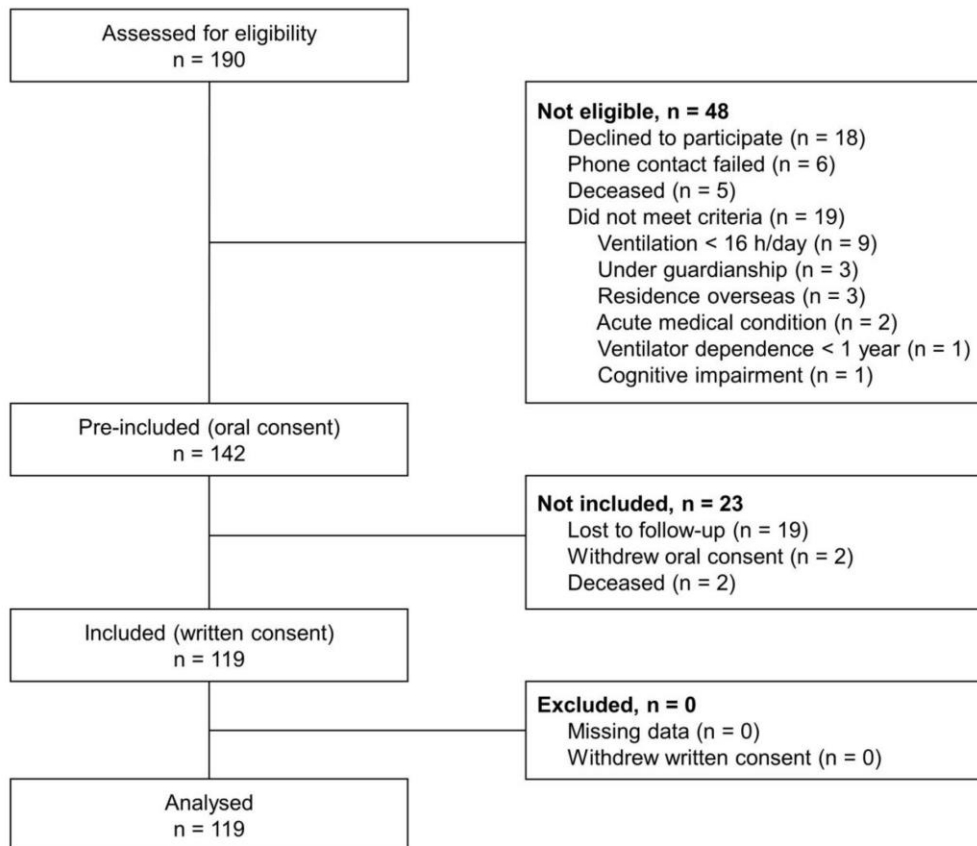
Supplemental table 3 reports the results of the univariate analyses for the variables entered into the multivariate models, including details of the effects of each variable for each SRI sub-scale.

SUPPLEMENTAL REFERENCES

- 1 Boussaïd G, Stalens C, Devaux C, *et al.* Impact of Mechanical Ventilation Methods on the Life Perception of Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy: French Cross-Sectional Survey. *Respir Care* 2020;**65**:1712–20.
doi:10.4187/respcare.07131
- 2 Rubin, D.B. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1987.

SUPPLEMENTAL FIGURES

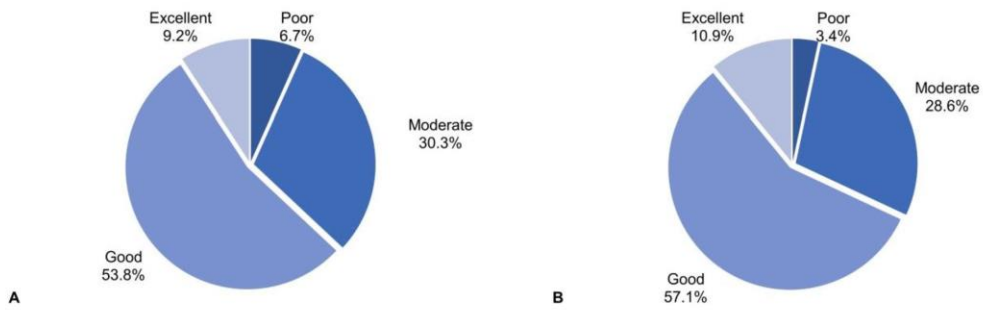
Supplemental figure 1. Patient flow diagram



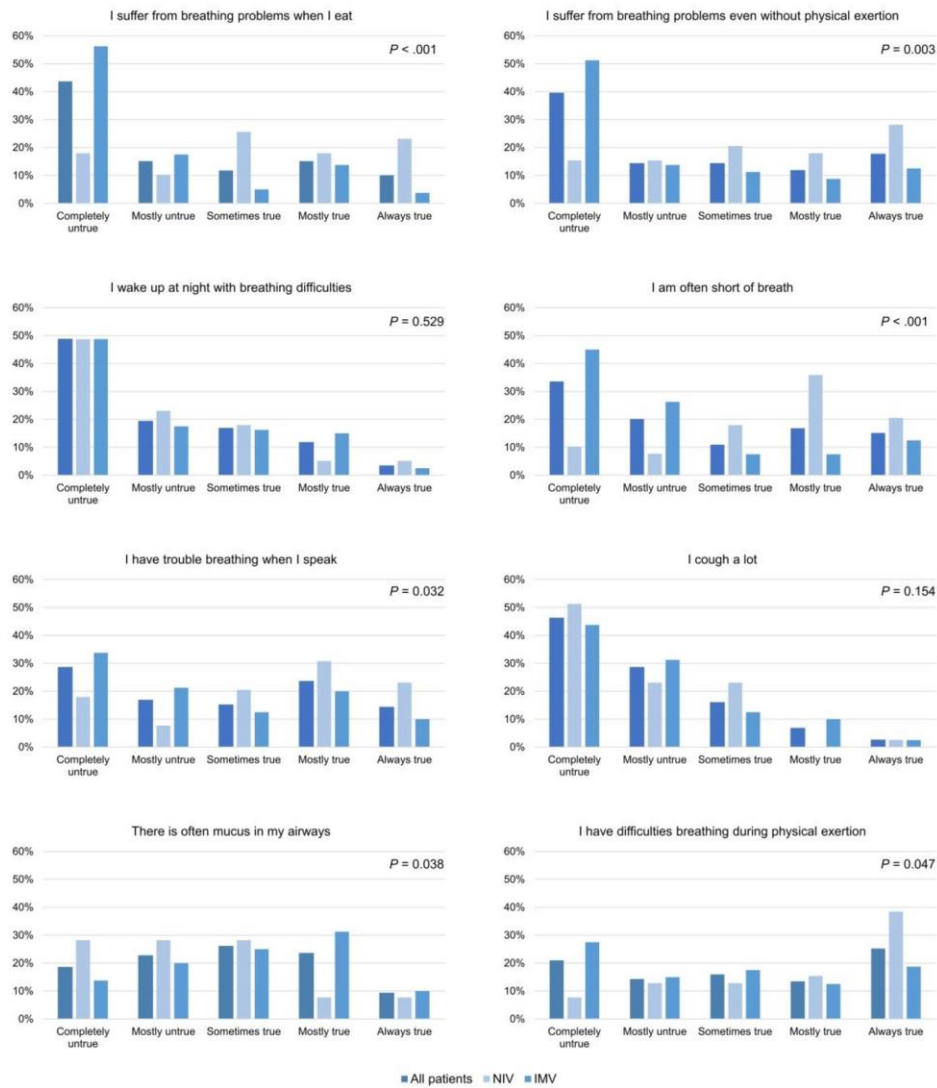
Supplemental figure 2. Perception of general health status and quality-of-life.

The data are derived from the two general items of the QoL-gNMD questionnaire.

A, health; B, quality-of-life.



Supplemental figure 3. Detailed responses to the SRI questionnaire questions related to the "Respiratory Complaints" domain and comparison between groups with invasive mechanical ventilation (IMV) versus non-invasive ventilation (NIV).



Supplemental table 1. Univariate analyses

	n	SRI-SS			QoL-gNMD-PS			QoL-gNMD-SP			QoL-gNMD-ASP		
		β	SE	P value	β	SE	P value	β	SE	P value	β	SE	P value
Continuous variables													
Age, y†	119	0.001	0.10	0.994*	0.08	0.06	0.169*	0.04	0.07	0.537*	-0.08	0.06	0.182*
Duration of main meal, min	102	-0.01	0.08	0.919	-0.06	0.04	0.196	-0.08	0.05	0.131*	0.004	0.05	0.931
Respiratory autonomy, min	117	-0.01	0.01	0.650	-0.02	0.01	0.027*	-0.01	0.01	0.485	-0.001	0.01	0.869
Time since MV initiation, y	117	0.34	0.15	0.023*	0.17	0.08	0.034*	0.11	0.10	0.294	0.09	0.09	0.309
Time since onset of MV dependence‡, y	116	0.32	0.16	0.049	0.12	0.09	0.179	0.11	0.11	0.319	0.12	0.10	0.202
Interaction with healthcare worker§, days/week	118	-0.09	0.53	0.865	-0.57	0.29	0.051*	-0.16	0.34	0.635	-0.34	0.31	0.274
Categorical variables													
Female sex	119	-2.27	2.95	0.443	-2.75	1.61	0.090	1.07	1.96	0.586	0.55	1.73	0.753
Overweight**	119	-0.21	3.17	0.948	-1.18	1.74	0.500	-0.82	2.11	0.699	-1.74	1.85	0.350
NIV	119	-5.73	2.84	0.046*	-2.28	1.56	0.147*	-3.64	1.88	0.055*	0.84	1.68	0.617
In bed most of the time††	119	-4.83	4.83	0.319	-0.13	2.56	0.961	-1.91	3.09	0.537	-7.74	2.63	0.004*
Can go outdoors with MV	119			0.156			0.217			0.495			0.003
Yes, alone		1*			1*			1*			1*		
Yes, with a caregiver†††		-4.96	3.56	0.166	-2.46	1.97	0.214	-1.84	2.40	0.444	-4.00	2.02	0.050*
No		-18.09	10.74	0.095*	-7.84	4.96	0.116*	-6.69	6.04	0.270	-17.18	5.09	0.001*
Residence in an urban area	116	-5.41	2.67	0.045*	-0.96	1.52	0.529	-1.39	1.74	0.425	-0.93	1.60	0.560
Inclusion during a COVID-19 national lockdown	119	-0.32	2.75	0.908	0.74	1.50	0.625	-1.49	1.81	0.412	0.86	1.60	0.592
Requirement for airway clearance techniques	119	0.56	2.89	0.845	-0.32	1.58	0.841	2.25	1.90	0.238	-1.17	1.68	0.487
Airway clearance sessions everyday	110	0.92	2.83	0.746	2.10	1.55	0.176	1.89	1.88	0.315	-0.58	1.66	0.730
Psychotropic medication	118	-3.04	3.36	0.368	-0.78	1.85	0.673	-3.21	2.22	0.152*	-2.96	1.94	0.130*

	SRI-SS			QoL-gNMD-PS			QoL-gNMD-SP			QoL-gNMD-ASP			
	n	β	SE	P-value	β	SE	P-value	β	SE	P-value	β	SE	P-value
Diagnosis other than dystrophinopathy†	119	-0.50	2.70	0.854*	-1.03	1.48	0.489*	-0.80	1.79	0.654*	0.71	1.58	0.652*
Lives with partner or other family member(s)	119	-9.93	2.66	<.001*	-1.58	1.54	0.307	-3.85	1.84	0.039*	-3.61	1.62	0.028*
Level of education	118			0.857			0.721			0.470			0.943
Elementary school		4.41	5.15	0.394	0.70	2.84	0.805	3.45	3.41	0.313	1.47	3.04	0.630
Middle school		0.25	3.72	0.947	0.16	2.05	0.939	2.91	2.46	0.238	0.76	2.19	0.728
High school		0.97	3.25	0.765	1.94	1.78	0.278	2.78	2.14	0.196	-0.12	1.91	0.950
Lives in a medical institution	119	2.48	3.75	0.509	-2.09	2.06	0.312	0.72	2.50	0.775	1.21	2.20	0.583
Personal assistant every day	117	3.07	2.92	0.294	-1.01	1.61	0.533	-2.17	1.94	0.265	-0.19	1.72	0.910
Professional activity	119	6.55	5.05	0.197*	-4.49	2.77	0.108	-2.86	3.36	0.399	2.23	2.98	0.456
Assistance required during meals	116	1.49	5.42	0.783	0.40	2.97	0.894	-0.08	3.57	0.982	-0.60	3.19	0.851

The data are estimate (β) and standard error (SE).

Positive values indicate an association of the variable with better quality-of-life.

* Variable included in the multivariate model ($P < 0.20$ by univariate analysis)

† Age and diagnosis (dystrophinopathy vs. other) were included by default in the multivariate models.

‡ Time since onset of MV dependence was not included in the multivariate model because it interacted with time since MV initiation.

§ Healthcare workers were defined as nurses or physiotherapists.

|| Sex was not included in the multivariate model because it interacted with diagnosis of dystrophinopathy.

** Overweight was defined as body mass index $> 25 \text{ kg.m}^{-2}$

†† In bed most of the time was not included in the multivariate model because it interacted with the ability to go outdoors.

‡‡ Caregiver was defined as a family member, personal assistant, or healthcare worker.

SRI-SS, severe respiratory insufficiency summary-scale; QoL-gNMD, quality-of-life in genetic neuromuscular disease questionnaire; QoL-gNMD-PS, impact of physical symptoms; QoL-gNMD-SP, self-perception; QoL-gNMD-ASP, activities and social participation; MV, mechanical ventilation (non-invasive or invasive); NIV, non-invasive ventilation

Supplemental table 2. Comparison of health-related quality-of-life (HRQoL) between groups with invasive mechanical ventilation (IMV) versus non-invasive ventilation (NIV).

	All patients (n=119)	NIV (n=39)	IMV (n=80)	P value
SRI				
Respiratory complaints (RC)	62.9±21.7	53.4±20.3	67.6±21.0	<.001
Physical functioning (PF)	18.9±14.8	17.4±15.0	19.6±14.8	0.449
Attendant symptoms and sleep (AS)	63.2±21.2	59.0±23.2	65.3±20.0	0.133
Social relationships (SR)	67.6±19.1	66.6±19.1	68.0±19.1	0.709
Anxiety (AX)	58.9±25.1	52.7±29.0	61.9±22.5	0.061
Psychological well-being (WB)	64.3±20.8	63.6±21.2	64.6±20.7	0.813
Social functioning (SF)	57.7±20.8	55.8±20.5	58.5±21.1	0.506
Summary scale (SS)	56.1±14.6	52.2±16.0	57.9±13.6	0.046
QoL-gNMD				
Health – general, n (%)				0.114
Poor	8 (6.7)	5 (12.8)	3 (3.8)	
Moderate	36 (30.3)	12 (30.8)	24 (30.0)	
Good	64 (53.8)	21 (53.8)	43 (53.8)	
Excellent	11 (9.2)	1 (2.6)	10 (12.5)	
Quality-of-life – general, n (%)				0.413
Poor	4 (3.4)	1 (2.6)	3 (3.8)	
Moderate	34 (28.6)	15 (38.5)	19 (23.8)	
Good	68 (57.1)	19 (48.7)	49 (61.3)	
Excellent	13 (10.9)	4 (10.3)	9 (11.3)	
Impact of physical symptoms (PS)	54.2±8.1	52.6±8.3	54.9±7.9	0.147
Self-perception (SP)	47.6±9.7	45.2±9.6	48.8±9.6	0.055
Activities and social participation (ASP)	43.1±8.6	42.6±8.3	43.4±8.7	0.617

The data are mean±SD.

For each variable, higher values indicate better quality-of-life.

NIV, non-invasive ventilation; IMV, invasive mechanical ventilation (via a tracheostomy); SRI, severe respiratory insufficiency questionnaire; QoL-gNMD, quality-of-life in genetic neuromuscular disease questionnaire.

Supplemental table 3. Univariate analyses for variables entered into the multivariate models

	Non-invasive ventilation		Time since MV initiation, y		Residence in an urban area		Lives with a partner or other family member(s)		Can go outdoors with MV*		
	β (SE)	P-value	β (SE)	P-value	β (SE)	P-value	β (SE)	P-value	Yes, with a caregiver†	No	
SRI											
Respiratory complaints (RC)	-14.22 (4.06)	0.001	0.45 (0.22)	0.047	-12.43 (3.93)	0.002	-4.68 (4.17)	0.264	-4.00 (5.37)	-11.94 (13.52)	0.604
Physical functioning (PF)	-2.20 (2.90)	0.449	0.07 (0.15)	0.654	-0.88 (2.80)	0.754	-11.55 (2.65)	<.0001	-4.30 (3.61)	-17.83 (9.10)	0.129
Attendant symptoms and sleep (AS)	-6.24 (4.13)	0.133	0.35 (0.21)	0.106	-6.64 (3.94)	0.095	-5.73 (4.06)	0.161	-0.50 (5.26)	-1.76 (13.26)	0.990
Social relationships (SR)	-1.40 (3.73)	0.709	0.35 (0.20)	0.072	-5.31 (3.52)	0.134	-10.57 (3.54)	0.003	-6.98 (4.67)	2.71 (11.76)	0.248
Anxiety (AX)	-9.16 (4.84)	0.061	0.77 (0.25)	0.003	-5.84 (4.67)	0.214	-15.17 (4.62)	0.001	-8.40 (6.17)	-2.83 (15.53)	0.383
Psychological well-being (WB)	-0.97 (4.07)	0.813	0.17 (0.21)	0.440	-6.43 (3.84)	0.097	-7.05 (3.95)	0.077	-4.24 (5.12)	-12.43 (12.91)	0.545
Social functioning (SF)	-2.74 (4.11)	0.506	0.14 (0.22)	0.522	1.42 (3.93)	0.718	-13.20 (3.83)	<.001	-6.32 (5.10)	-23.55 (15.38)	0.220
Summary scale (SS)	-5.73 (2.84)	0.046	0.34 (0.15)	0.023	-5.41 (2.67)	0.045	-9.93 (2.66)	<.001	-4.96 (3.56)	-18.09 (10.74)	0.156
QoL-gNMD											
Impact of physical symptoms	-2.28 (1.56)	0.147	0.17 (0.08)	0.034	-0.96 (1.52)	0.529	-1.58 (1.54)	0.307	-2.46 (1.97)	-7.84 (4.96)	0.217
Self-perception	-3.64 (1.88)	0.055	0.11 (0.10)	0.294	-1.39 (1.74)	0.425	-3.85 (1.84)	0.039	-1.84 (2.40)	-6.69 (6.04)	0.495
Activities and social participation	-0.84 (1.68)	0.617	0.09 (0.09)	0.309	-0.93 (1.6)	0.560	-3.61 (1.62)	0.028	-4.00 (2.02)	-17.18 (5.09)	0.003

The data are estimate (β) and standard error (SE). Positive values indicate that the variable was associated with better quality-of-life.

* Reference: Yes, alone.

† Caregiver was defined as a family member, personal assistant, or healthcare worker.

SRI-SS, severe respiratory insufficiency summary-scale; QoL-gNMD, quality-of-life in genetic neuromuscular disease questionnaire; QoL-gNMD-PS, impact of physical symptoms; QoL-gNMD-SP, self-perception; QoL-gNMD-ASP, activities and social participation; MV, mechanical ventilation (non-invasive or invasive).

**6.8 ANNEXE 8 – POSTER ETUDE N°5 : QUALITY OF LIFE IN
PATIENTS WITH SLOWLY PROGRESSIVE NEUROMUSCULAR
DISORDERS DEPENDENT ON MECHANICAL VENTILATION**

Quality of Life & Mechanical Ventilation

Evaluation of quality of life in patients with slowly progressive neuromuscular disorders dependent on mechanical ventilation - EqualVENT

M. Delorme^{1,2}, C. Reveillère³, C. Devaux², S. Segovia-Kuény², G. Boussaid^{1,2}, F. Lofaso^{1,4}



INTRODUCTION

Mechanical ventilation (MV) improves survival in patients with slowly progressive neuromuscular disorders (NMD), but dependence on MV may impair health-related quality-of-life (HRQoL). We designed this study to evaluate HRQoL in MV-dependent (≥ 16 h/day) patients with NMD and to identify factors associated with HRQoL.

METHODS

Participants completed a dedicated survey and two HRQoL questionnaires, namely, the Severe Respiratory Insufficiency questionnaire (SRI) and the Quality-of-Life in genetic NMD questionnaire (QoL-gNMD) (0, worst to 100, best). Multiple linear regression was performed to identify factors associated with HRQoL.

MAIN RESULTS

Table 1. Main features of the 119 study participants

Features	
Age, y, mean \pm SD	39.4 \pm 13.2
Female sex, n (%)	35 (29.4)
BMI, kg.m ² , mean \pm SD	21.4 \pm 6.0
Dystrophinopathy, n (%)	61 (51.3)
Respiratory care	
Time since MV initiation, y, mean \pm SD	16.9 \pm 9.0
Time since onset of MV dependence*, y, mean \pm SD	10.7 \pm 8.3
Respiratory autonomy, min, median [IQR]	10 [2-90]
Non-invasive ventilation**, n (%)	39 (32.8)
Requirement for airway clearance techniques, n (%)	80 (67.2)
Airway clearance sessions, n/week, median [IQR]	3 [0-7]
Functional autonomy, n (%)	
Personal assistant every day	83 (69.7)
In bed most of the time	11 (9.2)
Can go outdoor with MV	
Yes, alone	20 (16.8)
Yes, with a caregiver†	96 (80.7)
No	3 (2.5)
Place of residence, n (%)	
Urban area	66 (55.5)
Medical institution	18 (15.1)
Living arrangements, n (%)	
Lives alone or in shared accommodations‡	42 (35.3)
Lives with a partner	19 (16.0)
Lives with other family member(s)	57 (47.9)
Other variables	
Interactions with healthcare workers§, days/week, median [IQR]	3 [0-7]
Psychotropic medication, n (%)	24 (20.3)
Inclusion during a COVID-19 lockdown, n (%)	49 (41.2)

* MV dependence was defined as daily ventilation ≥ 16 hours/day for at least the past year.
 † Caregiver was defined as a family member, personal assistant, or healthcare worker.
 ‡ The patients in sharing arrangements did not require help from those living in the same home.
 § Healthcare workers were defined as nurses or physiotherapists.
 ¶ MV: mechanical ventilation (noninvasive or invasive); NIV: noninvasive ventilation; IMV: invasive mechanical ventilation (via a tracheostomy); BMI, body mass index; SMA, spinal muscular atrophy; NMD, neuromuscular disorder.
 †† Among participants on NIV, 28 (71.6%) used a daytime mouthpiece, including 17 who also used a nasal mask at night.
 ††† Who used nasal pillows, and ††† who used a face mask.

Table 2. Multivariate analyses

	SRI-SS		QoL-gNMD-PS		QoL-gNMD-SP			QoL-gNMD-ASP		
	β (SE)	Pvalue	β (SE)	Pvalue	β (SE)	Pvalue	R ²	β (SE)	Pvalue	R ²
Time since MV initiation, y	0.30 (0.14)	0.027	0.20 (0.09)	0.030	-	-	0.06	-	-	0.10
Noninvasive ventilation	-	-	-	-	-4.92 (2.02)	0.017	-	-	-	-
Residence in an urban area	-5.57 (2.47)	0.026	-	-	-	-	-	-	-	-
Lives with a partner or other family member(s)	-10.32 (2.54)	<0.001	-	-	-	-	-	-	-	-
Can go outdoor with MV*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.003
Yes, with a caregiver†	-	-	-	-	-	-	-	-3.88 (2.01)	0.057	-
No	-	-	-	-	-	-	-	-17.18 (5.07)	0.001	-

The data are estimate (β) and standard error (SE). Positive values indicate that the variable was associated with better quality of life.
 * Reference: Yes, alone; † Caregiver was defined as a family member, personal assistant, or healthcare worker.
 SRI-SS: severe respiratory insufficiency summary scale; QoL-gNMD-PS: quality of life in genetic neuromuscular disease questionnaire; QoL-gNMD-SP: self-perception; QoL-gNMD-ASP: activities and social participation; MV: mechanical ventilation (noninvasive or invasive).

Given your neuromuscular disease, how would you describe your quality of life over the last four weeks?

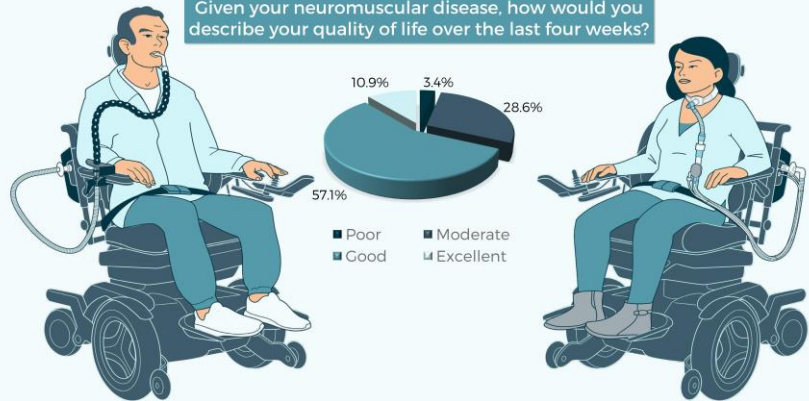


Table 3. Between-groups comparisons

	All patients (n=119)	NIV (n=39)	IMV (n=80)	Pvalue	Independent* (n=42)	Dependent* (n=76)	Pvalue
Severe Respiratory Insufficiency (SRI: 0, worst to 100, best)							
Respiratory complaints (RC)	63 \pm 22	53 \pm 20	68 \pm 21	<0.001	66 \pm 21	61 \pm 22	0.264
Physical functioning (PF)	19 \pm 15	17 \pm 15	20 \pm 15	0.449	26 \pm 14	15 \pm 14	<0.001
Attendant symptoms and sleep (AS)	63 \pm 21	59 \pm 23	65 \pm 20	0.133	67 \pm 18	61 \pm 23	0.161
Social relationships (SR)	68 \pm 19	67 \pm 19	68 \pm 19	0.709	74 \pm 16	64 \pm 20	0.003
Anxiety (AX)	59 \pm 25	53 \pm 29	62 \pm 23	0.061	69 \pm 23	54 \pm 25	0.001
Psychological well-being (WB)	64 \pm 21	64 \pm 21	65 \pm 21	0.813	69 \pm 19	62 \pm 21	0.077
Social functioning (SF)	58 \pm 21	56 \pm 21	59 \pm 21	0.506	66 \pm 17	53 \pm 21	<0.001
Summary scale (SS)	56 \pm 15	52 \pm 16	58 \pm 14	0.046	63 \pm 12	53 \pm 15	<0.001
Quality-of-Life in genetic NMD (QoL-gNMD: 0, worst to 100, best)							
Impact of physical symptoms (PS)	54 \pm 8	53 \pm 8	55 \pm 8	0.147	55 \pm 8	54 \pm 8	0.307
Self-perception (SP)	48 \pm 10	45 \pm 10	49 \pm 10	0.055	50 \pm 8	46 \pm 10	0.039
Activities and social participation (ASP)	43 \pm 9	43 \pm 8	43 \pm 9	0.617	46 \pm 8	42 \pm 9	0.028

The data are mean \pm SD. For each variable, higher values indicate better quality of life.
 * Independence was defined as living alone or in shared accommodations and not requiring help from family or those living in the same home and dependent was defined as living with a partner or other family members and requiring help from them; NIV, noninvasive ventilation; IMV, invasive mechanical ventilation (via a tracheostomy); SRI, severe respiratory insufficiency questionnaire; QoL-gNMD, quality of life in genetic neuromuscular disease questionnaire.

CONCLUSION

MV-dependent patients with slowly progressive NMD reported good HRQoL independently from age, diagnosis, or respiratory autonomy. Factors strongly associated with better HRQoL such as independence from family members for daily needs and being able to go outdoors with mechanical ventilation deserve consideration.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Marie-Christine BELLOT (on behalf of the AFM-Téléthon regional services), Prof. Hélène PRIGENT, Dr. Perrine DELALANDE, Pascal MELIN, and Thomas MENARD for their very valuable support with recruiting study participants. Sandra POTTIER (Fondation Garches), Maimouna KANE and Isabelle BOSSARD (Centre de Gestion et de Méthodologie, CIC 1429) for their methodological support, Prof. Nathalie FLECK, Prof. Sharam ATTARIAN (on behalf of the Filière FiliNeMus), Catherine ENC, and Caroline STALENS for their contribution to study conception, Prof. François Constant BOYER and Dr. Antoine DANY for their assistance with data analysis.

SOURCES OF SUPPORT

This research was promoted by the Fondation Garches represented by Sandra POTTIER, Hôpital Raymond Poincaré, 104 Bd R. Poincaré, 92380 Garches, FR, and received fundings from the Fondation de France and the AFM-Téléthon.

COI DISCLOSURES

MD reports personal fees from Air Liquide Medical Systems, Breas Medical AB, ResMed SAS, and non-financial support from L3 Medical, outside the submitted work. Other authors have no conflicts of interest to disclose.

AFFILIATIONS

¹Université Paris-Saclay, UVSQ, ERPHAN, 78000, Versailles, FR
²AFM-Téléthon, Direction des Actions Médicales, 91000, Evry, FR
³EE QualiPsy, Département de Psychologie, Université de Tours, 37000, Tours, FR
⁴Service de physiologie - explorations fonctionnelles, Unité des pathologies du sommeil, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380, Garches, FR



mathieu.delorme.pt@gmail.com



Lyon, France, 2022

