



Effets extra-ventilatoires de la ventilation non-invasive au cours de la sclérose latérale amyotrophique

Marjolaine Georges

► **To cite this version:**

Marjolaine Georges. Effets extra-ventilatoires de la ventilation non-invasive au cours de la sclérose latérale amyotrophique. Physiologie [q-bio.TO]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. <NNT : 2015PA066350>. <tel-01265642>

HAL Id: tel-01265642

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01265642>

Submitted on 1 Feb 2016

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

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

**THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE
Physiologie et Physiopathologie**

**Présentée par
Marjolaine GEORGES**

**Pour obtenir le grade de
DOCTEUR de l'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

**Effets extra-ventilatoires de la ventilation non-invasive
au cours de la sclérose latérale amyotrophique**

Soutenue le 15 septembre 2015

Devant le jury constitué de :

Mr André Denjean, Rapporteur

Mr Samuel Verges, Rapporteur

Mme Catherine Lubetzki, Examineur

Mr Philippe Camus, Examineur

Mr Jean-Paul Janssens, Examineur

Mr Thomas Similowski, Co-directeur de thèse

Mr Jésus Gonzalez-Bermejo, Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

A notre Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Jésus Gonzalez-Bermejo

Nous sommes très heureuse que vous ayez accepté de diriger ce travail.

Nous vous remercions de votre engagement sans faille, de la pertinence de vos remarques et de votre implication.

Vous avez inspiré le sujet de cette thèse et sans votre soutien inconditionnel, votre grande disponibilité et votre énergie, elle n'aurait pas été aussi complète.

Nous vous exprimons notre gratitude pour la richesse des connaissances que vous nous avez transmises et les conseils avisés que vous nous avez dispensés.

Soyez assuré de toute notre amitié.

A notre Co-Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Thomas Similowski

Nous sommes très heureuse que vous ayez accepté de co-diriger ce travail.

Nous vous remercions de nous avoir accueillie au sein de votre équipe, de nous avoir fait partager votre vision exigeante de la recherche et d'avoir fait toujours progresser ce travail avec bienveillance et rigueur scientifique.

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance pour la richesse de nos entretiens, pour votre grand investissement personnel qui a permis à ce projet d'aboutir et pour votre soutien indéfectible dans la progression de notre carrière.

Vous nous avez insufflé une vision humaniste de la médecine que nous espérons conserver tout au long de notre parcours.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur André Denjean
Monsieur Samuel Vergès

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous avez fait d'accepter d'être rapporteurs de notre travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Madame le Professeur Catherine Lubetzki

Nous sommes très touchée de l'honneur que vous nous avez fait d'accepter de juger ce travail.
Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Philippe Camus

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer au jury de notre thèse.
Initiateur de notre parcours de formation, vous avez su entretenir notre curiosité et notre enthousiasme.
Vos connaissances et votre expérience sont pour nous sources d'estime.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude pour votre engagement à nos côtés au cours de notre cursus.

Monsieur le Professeur Jean-Paul Janssens

Nous vous remercions de nous renouveler votre confiance en acceptant d'évaluer ce travail.
Votre disponibilité, quelles que soient nos sollicitations, font de vous un référent de grande qualité.
Nous apprécions tout particulièrement votre écoute, votre souci du détail et vos commentaires toujours constructifs.

Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements les plus sincères .

Aux équipes soignantes du Service de Pneumologie du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière ,

A Catherine, Joëlle, Chantal, Sarah,

Nous vous remercions chaleureusement pour nous avoir accueilli dans votre unité et d'avoir enrichi par vos compétences des deux années passées à vos côtés.

Nous avons pu partager les moments et les meilleures tablettes de chocolat mais aussi, et surtout, compter sur votre présence dans les moments les plus pénibles.

Au Docteur Capucine Morelot-Panzini,

Nous vous remercions pour ces années de riche collaboration.

Nous avons apprécié votre expertise, vos conseils judicieux et le temps donné à l'avancement de cette thèse.

Nous espérons à l'avenir d'autres rencontres fructueuses.

A Claire, Elise, Félix, Gwenaëlle, Marie-Cécile, Sandra et Valérie,

Nous vous remercions pour vos précieuses aides techniques et vos patientes explications indispensables à la collecte de ces données.

Nous vous remercions sincèrement pour vos encouragements toujours renouvelés dans nos moments de doute.

Aux équipes soignantes des Unités 1, 2 et 3 du Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires du Centre Hospitalier Universitaire de Dijon,

Par votre confiance, vous avez effacé en quelques semaines mes années d'éloignement.

C'est avec un immense plaisir que nous avons retrouvé votre ambiance chaleureuse.

Recevez ici le témoignage de notre vive reconnaissance pour votre compétence professionnelle et vos qualités humaines.

Nous remercions plus particulièrement tous les médecins avec qui nous travaillons chaque jour du soutien et du temps qu'ils nous ont accordé pour finaliser ce travail.

Aux patients qui ont accepté de participer à ce travail.

Pour m'avoir témoigné votre confiance et votre sympathie.

Pour avoir fait preuve de beaucoup de patience et de coopération.

A ma famille,

Pour vos encouragements toujours renouvelés.

Pour votre aide à la relecture finale de ce manuscrit.

Pour votre amour et toute la joie que vous m'apportez.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	4
Liste des figures et tableaux.....	6
RESUME.....	9
ABSTRACT.....	10
INTRODUCTION.....	11
ETAT DE LA QUESTION.....	13
1. Présentation clinique de la sclérose latérale amyotrophique.....	13
1.1. Epidémiologie.....	13
1.2. Critères diagnostiques.....	13
1.3. Formes cliniques.....	16
1.4. Facteurs pronostiques.....	17
2. Atteinte respiratoire dans la sclérose latérale amyotrophique.....	18
2.1. Valeur pronostique de l'insuffisance respiratoire dans la sclérose latérale amyotrophique.....	18
2.2. Traitement par ventilation non-invasive.....	19
2.2.1. Principes de la ventilation non-invasive.....	19
2.2.2. Preuves de l'efficacité de la ventilation non-invasive.....	21
2.3. L'hyperactivité paradoxale des muscles inspiratoires extradiaphragmatiques, mécanisme compensateur de l'insuffisance respiratoire dans la SLA.....	22
3. Conséquences potentielles de l'hyperactivité compensatrice des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques.....	24
3.1. Augmentation du métabolisme basal due à l'hyperactivité compensatrice des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques. Contexte du projet AccessMétabolisme.....	24
3.2. Diminution de l'endurance des muscles respiratoires due à l'hyperactivité compensatrice des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques. Contexte du projet AccessEndurance.....	26
3.2.1. La fatigabilité des muscles respiratoires est démontrée.....	26
3.2.2. La fatigue des muscles respiratoires peut être impliquée dans la défaillance respiratoire.....	27
3.2.3. Capacité d'amélioration de l'endurance des muscles respiratoires	28
3.2.4. Influence de la ventilation non-invasive intermittente sur les capacités mécaniques des muscles respiratoires.....	29
3.3. Impact sur le contrôle ventilatoire l'hyperactivité compensatrice des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques. Contexte du projet AccessPPI.	32
3.3.1. Le contrôle ventilatoire.....	32
3.3.2. Le potentiel pré-inspiratoire, témoin de l'activation de l'aire	

motrice supplémentaire	36
3.3.3. L'aire motrice supplémentaire peut être impliquée dans l'activation compensatrice des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques.....	37
3.3.4. L'aire motrice supplémentaire peut être impliquée dans les sensations de dyspnée.....	38
 HYPOTHESES.....	 40
 MATERIELS ET METHODES.....	 41
1. Evaluation neurologique.....	43
2. Evaluation respiratoire.....	44
2.1. Diagnostique de la dysfonction diaphragmatique.....	44
2.2. Evaluation de l'endurance des muscles respiratoires.....	48
2.3. Evaluation de l'efficacité de la ventilation non-invasive.....	54
2.4. Evaluation de la dyspnée.....	56
3. Mesure de la dépense énergétique.....	59
4. Exploration de la commande ventilatoire.....	66
 RESULTATS.....	 71
Partie 1 : Access Métabolisme.....	72
Partie 2 : AccessEndurance.....	85
Partie 3 : AccessPPI.....	116
 CONCLUSIONS.....	 159
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	 168
 ANNEXES.....	 190
Annexe 9 : Prévalence élevée et difficultés de traitement des obstructions des voies aériennes sous ventilation dans la sclérose latérale amyotrophique (article en préparation).....	198
Annexe 10 : Mise en route de la ventilation non-invasive au cours de la sclérose latérale amyotrophique et recommandations de pratique clinique : étude rétrospective descriptive mono-centrique au sein du centre de référence français (article en préparation).....	219

LISTE DES ABREVIATIONS

ALSFRS-R, *Revised ALS Functional Rating Scale*

AMS, Aire motrice supplémentaire

BPCO, BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CV, Capacité Vitale

Δ 1-10, Différence entre la 1^{ère} et la 10^{ème} mesure de la série

DER, Dépense Energétique de repos

DER_{th}, Dépense Energétique de Repos théorique calculée selon la formule de Harris et Benedict

DER_{VNI}, Dépense Energétique de Repos sous Ventilation Non-invasive

DER_{VS}, Dépense Energétique de Repos en Ventilation Spontanée sous air ambiant

E_{1à5}, Descriptifs émotionnels de la dyspnée dans le questionnaire MDP (*Emotional Response*)

EEG, Electroencéphalogramme

EMG, Electromyogramme

EPAP, Pression Expiratoire Positive

FR, Fréquence Respiratoire

IMC, Indice de Masse Corporelle

IPAP, Pression Inspiratoire Positive

IRM, Imagerie par Résonance magnétique

MIED, Muscles inspiratoires Extra Diaphragmatiques

MDP, Questionnaire multidimensionnel de dyspnée (*Multidimensional Dyspnea Profile*)

MRC, Echelle modifiée du *Medical Research Council*

MRR, Vitesse Maximale de Relaxation (Maximal Relaxation Rate)

P1sec, Pression moyenne au plateau pendant la 1^{ère} seconde d'un Pi_{MAX}

Ppic, Pression maximale atteinte au cours d'un SNIP

Ptwitch, Pression trans-diaphragmatique maximale atteinte au cours d'une stimulation phrénique magnétique cervicale

Pi_{MAX}, Pression inspiratoire maximale mesurée à la bouche

PaCO₂, Pression artérielle partielle en Dioxyde de Carbone

PaO₂, Pression artérielle partielle en Oxygène

PPI, Potentiel pré-inspiratoire

PSG, PolySomnoGraphie

PtcCO₂, Pression transcutanée en dioxyde de carbone

SNIP, Pression inspiratoire mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal
(Sniff Nasal Inspiratory Pressure)

SLA, Sclérose Latérale Amyotrophique

SaO₂, Saturation artérielle en Oxygène

SpO₂, Saturation périphérique en Oxygène mesurée par l'oxymètre de pouls

SQ_{1à5}, Descriptifs sensoriels de la dyspnée dans le questionnaire MDP (*Sensorial Qualities*)

T_i, Temps inspiratoire

T_{tot}, Temps total

V'CO₂, Production de Dioxyde de Carbone

Vd, Volume de l'espace mort

VMM, Ventilation Maximale Minute

VMS, Ventilation Maximale pouvant être Soutenue

VNI, Ventilation Non-invasive

V'O₂, Consommation en Oxygène

Vt, Volume courant

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1 : Signes et symptômes associés à la sclérose latérale amyotrophique (p14)

Figure 1: Mode de fonctionnement d'un ventilateur de domicile à double niveau de pression réglé en mode assisté-contrôlé (p20)

Figure 2: Représentation schématique des structures impliquées dans le contrôle ventilatoire (p35)

Figure 3: Evaluation non-invasive de la force globale et de l'endurance des muscles inspiratoires (p47)

Force : mesure de la pression à la bouche au cours d'une manœuvre statique inspiratoire maximale ($P_{i_{MAX}}$)(A) et à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal (SNIP)(B). En haut, méthode de recueil. Au milieu, courbes de pression recueillies. En bas, endurance : séries de 10 manœuvres répétées et schématisation des données exploitées à partir de la courbe de pression.

Figure 4 : Photographie de l'écran de contrôle de l'ordinateur permettant le rétro-contrôle visuel des courbes de pression au cours des séries de $P_{i_{MAX}}$ (A) et de SNIP (B) (p53)

Cette visualisation en direct des pressions buccales et nasales pendant les séries de $P_{i_{MAX}}$ et de SNIP participe à obtenir des patients la réalisation des manœuvres maximales.

Figure 5: Algorithme pour la surveillance de la ventilation non-invasive pendant le sommeil (p55)

Figure 6: Modèle multidimensionnel de la dyspnée et méthodes d'évaluation des composantes sensorielles et affectives (p58)

Figure 7: Méthodes de référence publiées pour la mesure de la dépense énergétique de repos en ventilation spontanée (A) et sous ventilation mécanique (B) (p62)

Figure 8 : Exemple chez un volontaire sain d'échec de mesure de la dépense énergétique sous ventilation non invasive (p63)

Les résultats sont aberrants, inférieurs à 400kcal/24h.

Figure 9: Méthode de mesure de la dépense énergétique de repos en ventilation spontanée (A) et sous VNI (B) par calorimétrie indirecte (p64)

Figure 10 : Photographie de la mise en place chez un volontaire sain des techniques de mesure de la dépense énergétique de repos en ventilation spontanée (A) et sous VNI (B) par calorimétrie indirecte (p65)

Figure 11: Etapes du traitement du signal électro-encéphalographique (p70)

Figure 12: Le statut métabolique des patients atteints de SLA (p75)

Tableau 2: Coefficients de corrélation entre différentes variables de la DER et l'âge, le sexe, les paramètres nutritionnels, neurologiques et respiratoires des patients atteints de SLA en analyse univariée (p76)

Tableau 3 : Caractéristiques des patients atteints de SLA au moment de l'inclusion (p101)

Tableau 4 : Caractéristiques des patients atteints de SLA selon qu'ils ont réussi ou non à réaliser les tests d'endurance des muscles respiratoires par ventilation maximale minute et série de $P_{i_{MAX}}$ (p102)

Tableau 5 : Caractéristiques des muscles respiratoires chez les patients atteints de SLA (p104)

Tableau 6 : Caractéristiques des patients atteints de SLA selon qu'on met en évidence ou non une fatigabilité des muscles respiratoires au cours des séries de SNIP (p105)

Tableau 7 : Corrélation entre les résultats des séries de SNIP et les caractéristiques cliniques des patients atteints de SLA (p106)

Tableau 8 : Corrélation entre les résultats des séries de SNIP et des autres mesures de force et d'endurance des muscles respiratoires (VMM et série de $P_{i_{MAX}}$) (p107)

Tableau 9 : Mesure de la pression trans-diaphragmatique au cours d'une stimulation phrénique magnétique cervicale avant et après réalisation d'une série de 10 SNIP chez les 8 premiers malades SLA inclus dans le protocole RespiStim SLA (p108)

Tableau 10 : Corrélation entre les résultats des séries de SNIP et pression trans-diaphragmatique (p109)

Figure 13 : Faisabilité des mesures d'endurance des muscles respiratoires chez les patients atteints de SLA (p110)

Figure 14 : Evolution de la pression et de la vitesse de relaxation maximales au cours des séries de SNIP (n=44) et de $P_{i_{MAX}}$ (n=15) (p111)

Figure 15 : Répartition dans la population (n=44) de l'évolution de la pression et de la vitesse de relaxation maximales au cours des séries de SNIP (p112)

Figure 16 : Tracés représentatifs de séries de SNIP effectués à droite par un patient SLA non fatigable, à gauche par un patient SLA fatigable (p113)

Figure 17 : Corrélation entre les résultats des séries de SNIP et l'endurance (A) puis la force (B) des muscles respiratoires (p114)

Figure 18 : Tracé représentatif de l'activité électroencéphalographique pré-inspiratoire et de l'activité électromyographique du muscle scalène enregistrées chez deux patients en ventilation spontanée (1A et 2A) puis sous ventilation non-invasive (1B et 2B) (p120)

Une activité phasique du muscle scalène est bien visible en ventilation spontanée, elle est illustrée par son enveloppe dans l'encart à droite. Cette activité inspiratoire disparaît quasi complètement sous ventilation non-invasive. Notez la chute de la fréquence respiratoire sous ventilation non-invasive.

Un potentiel pré-inspiratoire n'est présent que chez le premier patient en ventilation spontanée (1A).

Figure 19 : Moyennage de l'activité électro-encéphalographique chez les 8 patients avec un potentiel pré-inspiratoire (A et B) et chez les 6 patients sans potentiel pré-inspiratoire (C et D) (p122)

En haut figure le signal de débit, en bas le signal électro-encéphalographique.

Figure 20 : Dyspnée évaluée par l'échelle *Multidimensional Dyspnea Profile* en ventilation spontanée (gris foncé) et sous ventilation non-invasive (gris clair) (p124)

Tableau 11 : Caractéristiques des patients atteints de SLA inclus dans l'étude (p125)

Tableau 12 : Activité électromyographique du muscle scalène (p127)

Tableau 13 : Inconfort respiratoire évalué par l'échelle *Multidimensional Dyspnea Profile* en ventilation spontanée puis sous ventilation non-invasive en fonction de l'activité corticale pré-inspiratoire (p128)

Tableau 14 : Corrélation entre inconfort respiratoire et activité électromyographique en fonction de l'activité corticale pré-inspiratoire (p129)

Annexe 4 : Revised ALS Functional Rating Scale (ALS FRS-R) (p193)

Annexe 5 : Echelle bulbaire de Norris (p194)

Annexe 6 : Score d'Epworth (p195)

Annexe 7 : Echelle modifiée du Medical Research Council (MRC) (p196)

Annexe 8 : Questionnaire MDP (*Multidimensional Dyspnea Profile*) et sa traduction en français (p197)

Annexe 9 : Prévalence élevée et difficultés de traitement des obstructions des voies aériennes sous ventilation dans la sclérose latérale amyotrophique (article en préparation) (p198)

Annexe 10 : Mise en route de la ventilation non-invasive au cours de la sclérose latérale amyotrophique et recommandations de pratique clinique : étude rétrospective descriptive monocentrique au sein du centre de référence français (article en préparation) (p219)

RESUME

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative. Une insuffisance diaphragmatique apparaît quand les neurones phréniques sont atteints. La ventilation non-invasive (VNI) est un traitement efficace. Une hyperactivité des muscles inspiratoires extradiaphragmatiques (MIED) est fréquente. C'est un phénomène compensateur vital pour assurer une ventilation correcte mais ses conséquences extraventilatoires restent inconnues. La VNI, mettant au repos les MIED, pourrait avoir d'autres effets bénéfiques que la correction des échanges gazeux.

Dans la partie 1, la dépense énergétique (DE) diminue de 7% sous VNI. Dans la partie 2, les tests d'endurance (VMM et P_{iMAX} répétés) ne sont pas adaptés aux patients SLA avec faiblesse diaphragmatique. Une série de 10 SNIP est réussie par 90% d'eux. La réalisation de SNIP répétés suffit à induire une fatigue aux caractéristiques évocatrices de fatigue centrale : la pression chute alors que la vitesse de relaxation normalisée est conservée. La fatigue n'est pas corrélée à la sévérité de la SLA ou à l'utilisation de la VNI. Dans la partie 3, 57% des patients SLA ont un potentiel préinspiratoire (PPI) en ventilation spontanée (VS), réponse corticale au déséquilibre charge-capacité. L'activité corticale préinspiratoire influence l'activité des MIED et la perception de la dyspnée. La VNI inhibe quasi-complètement le PPI.

La VNI réduit la DE en soulageant le travail respiratoire imposé aux MIED pour compenser la faiblesse diaphragmatique. Cette contribution métabolique plaide en faveur d'une initiation précoce de la VNI. Juger du moment pour initier la VNI est délicat. La présence d'un PPI en VS peut guider la décision.

ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease. Respiratory failure (RF) develops when phrenic neurons are involved. Noninvasive ventilation (NIV) is the only treatment for diaphragm weakness. Patients with ALS-related RF often exhibit strong activity of inspiratory neck muscles (INM) as a compensatory mechanism to maintain adequate ventilation.

In chapter 1 of thesis, resting energy expenditure (REE) is lower under NIV (median decrease of 7%). Chapter 2 confirms that standard tests to measure respiratory muscle endurance (maximal voluntary ventilation and repeated maximal inspiratory pressures) are not adapted to ALS patients with diaphragm involvement while 90 % of them complete a series of 10 maximal sniff pressures (SNIP). This test is sufficient to initiate fatigue in ALS patients with a progressive decrease in sniff amplitude and preserved maximal relaxation rate. These results suggest that central fatigue contribute to RF in ALS. Different tests of respiratory muscle endurance were not linked to ALS severity or NIV use. Chapter 3 shows that 57 % of ALS patients with RF exhibit respiratory-related cortical activity during spontaneous breathing. Pre-inspiratory potentials (PIP) almost disappear on NIV. Presence of PIP interferes with dyspnea and INM activity.

NIV can reduce REE probably by alleviating the ventilator burden imposed on INM to compensate ALS-related RF. This positive contribution to a better nutritional equilibrium supports the hypothesis that starting NIV early in the course of ALS could be beneficial. To determine the good timing to initiate NIV stay difficult. Recording PIP could provide a useful tool.

INTRODUCTION

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par une perte inexorable des premier et second neurones moteurs. Au cours de l'évolution, il apparaît une insuffisance respiratoire restrictive lorsque les motoneurones phréniques sont impliqués. Le principal mécanisme de l'insuffisance respiratoire dans la SLA est la dysfonction diaphragmatique. La faiblesse diaphragmatique à l'origine d'une hypoventilation alvéolaire est responsable d'une dyspnée et de troubles du sommeil qui altèrent la qualité de vie. Elle est la principale cause de morbidité et de mortalité. La ventilation non-invasive en est le seul traitement, elle améliore la survie et la qualité de vie. Les patients atteints de SLA atteints d'une faiblesse diaphragmatique présentent une hyperactivité des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques (MIED) et notamment des muscles du cou qui se traduit cliniquement par un pouls respiratoire. Cette hyperactivité peut être interprétée comme un mécanisme compensateur. En effet, les MIED ont une capacité paradoxale à générer des pressions intra-thoraciques négatives efficaces à l'inspiration. Cette capacité inspiratoire des muscles du cou est directement corrélée à la capacité vitale. Chez certains patients, pour limiter l'aggravation de l'hypoventilation la nuit alors que le travail respiratoire repose principalement sur le diaphragme, l'activité phasique inspiratoire des muscles inspiratoires du cou persiste y compris en sommeil paradoxal. Ainsi, le travail inspiratoire est transféré du diaphragme vers les MIED chez les patients atteints de SLA au stade de l'insuffisance respiratoire. Ce phénomène adaptatif s'il a un rôle vital en maintenant une ventilation alvéolaire adéquate pourrait avoir des effets délétères. On s'est successivement intéressé au métabolisme de repos, à la résistance des muscles respiratoire à la fatigue et au contrôle ventilatoire. La ventilation non-invasive (VNI) en agissant comme un muscle externe soulage les muscles extra-diaphragmatiques du travail inspiratoire que leur impose la faiblesse diaphragmatique et est susceptible d'avoir d'autres effets bénéfiques que la seule normalisation des échanges gazeux.

La première partie de ce manuscrit expose nos hypothèses après un rappel bibliographique.

La seconde présente les matériels et méthodes utilisés dans cette thèse.

La troisième partie reprend les résultats des trois travaux qui constituent cette thèse. Y figurent un article publié et un article soumis en anglais, chacun précédé d'un résumé en français.

Enfin, une conclusion générale discute l'intérêt clinique de ce travail.

Par ailleurs, au cours des quatre années de préparation de la thèse, la candidate a participé à divers travaux du laboratoire portant sur une thématique proche. Ceci a conduit à la préparation de deux articles en voie de soumission (voir Annexe 9 et 10).

ETAT DE LA QUESTION

1. Présentation clinique de la sclérose latérale amyotrophique

1.1. Epidémiologie

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative de cause inconnue qui survient de manière sporadique dans 95 % des cas (1) et qui touche chaque année 2 sujets / 100 000 habitants (2). Sa prévalence est de 5 / 100 000 habitants (2). Le taux d'incidence augmente avec l'âge jusque tard dans la vie, y compris après 70 ans (3). L'âge moyen du début des symptômes est de 61 ans, la maladie survenant plus tard chez la femme (63 ans) que chez l'homme (58 ans)(3). Les hommes sont plus fréquemment affectés que les femmes avec un sex ratio de 1,7/1 (2).

1.2. Critères diagnostiques

La SLA est caractérisée par une paralysie musculaire diffuse progressive due à une dégénérescence des motoneurones du cortex moteur primaire, de la voie cortico-spinale, du tronc cérébral et de la moelle épinière.

Le diagnostic repose sur la présence de signes cliniques évocateurs d'une atteinte du premier et du second motoneurone, les motoneurones centraux et périphériques. Selon la topographie des neurones moteurs atteints, les conséquences fonctionnelles sont variables (Tableau 1).

L'examen complémentaire le plus utile pour poser le diagnostic est l'électromyogramme (EMG). Il n'existe pas de signes électriques pathognomoniques de la SLA : des signes de dénervation aiguë et chronique des unités musculaires lors de la détection à l'aiguille permettent d'évoquer une lésion des motoneurones périphériques tandis que les vitesses de conduction motrice et sensitive sont dans les limites de la normale.

Tableau 1 : Signes et symptômes associés à la sclérose latérale amyotrophique

	Tronc cérébral	Muscles axiaux	Membres
Atteinte des motoneurones périphériques	Paralysie labio-glosso-pharyngée : troubles de la mastication, dysphagie, dysarthrie, stase salivaire Atrophie de la langue avec fasciculations	Camptocormie	Amyotrophie Crampes et fasciculations Perte des réflexes ostéo-tendineux Faiblesse musculaire
Atteinte des motoneurones centraux	Spasticité mandibulaire Dysphagie Dysarthrie Hypersialorrhée	Absence de réflexes cutanés abdominaux Troubles de l'équilibre	Spasticité Hyperréflexie Signe de Babinsky Troubles de la coordination

Comme le début de la maladie est insidieux, marqué par des signes aspécifiques, le diagnostic est souvent posé tardivement, avec un délai moyen de 13.4 mois (4), allant jusqu'à 24 mois (5).

C'est pourquoi, afin d'affirmer le diagnostic de SLA, les critères opérationnels de l'El Escorial ont été développés par la World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases (6). Ainsi, le diagnostic de SLA requiert :

- 1- la preuve d'une dégénérescence des motoneurones périphériques,
- 2- la preuve d'une dégénérescence des motoneurones centraux,
- 3- l'aggravation progressive avec évolution des déficits de proche en proche,
- 4- l'absence d'arguments neuro-anatomiques, électro-physiologiques ou anatomo-pathologiques en faveur d'une autre pathologie neurologique.

La présence ou l'absence de ces symptômes permettent de déterminer le degré de probabilité de cette maladie. Dans cette classification, on divise le corps en quatre régions : bulbaire, cervicale, thoracique et lombo-sacrée. La maladie est classée SLA certaine en cas d'atteinte des motoneurones centraux et périphériques dans trois régions, la SLA est probable si deux régions sont atteintes et la SLA est possible si une seule région est touchée.

L'excitotoxicité du glutamate est une des hypothèses pour expliquer la dégénérescence des motoneurones. Le riluzole (Rilutek®) a montré une action neuroprotectrice par inhibition de la transmission glutamatergique. Grâce à ses propriétés anti-glutamate, le riluzole est le seul traitement qui a démontré un bénéfice modeste (médiane de survie : 17.7 mois dans le groupe riluzole contre 14.9 mois dans le groupe placebo) mais significatif sur la survie des patients atteints de SLA en dehors des stades avancés de la maladie à la dose de 100 mg/j (7). Cette étude suggère également un ralentissement significatif de la détérioration de la force musculaire.

En l'absence de traitement curatif, l'aggravation est progressive et aboutit inexorablement à une atrophie musculaire et une faiblesse musculaire diffuse. A un stade évolué de la maladie, les patients présentent à la fois des signes spinaux et des signes bulbaires (8). De

larges études de cohorte ont retrouvé une survie de 48% et 24% à trois et cinq ans respectivement tandis qu'approximativement seulement 4% des malades SLA survivent plus de dix ans (9, 10).

1.3. Formes cliniques

La localisation de l'atteinte motrice initiale détermine la présentation clinique de la maladie.

Environ 2/3 des patients atteints de la SLA présentent la forme spinale de la maladie (début avec atteinte des membres) caractérisée par une faiblesse et une fonte musculaire focale, de début distal ou proximal, au niveau des membres inférieurs et supérieurs. Progressivement, une spasticité se développe dans les membres atrophiés et affaiblis, affectant la dextérité manuelle et la démarche.

Dans 25 à 35% des cas (2), la maladie débute par une atteinte bulbaire avec une atteinte progressive des noyaux des dernières paires crâniennes comprenant le nerf pneumogastrique, le nerf spinal et le nerf grand hypoglosse. La langue est la première atteinte, suivie par le voile du palais, le larynx, les muscles péribuccaux et masticateurs. Cet ensemble constitue une paralysie labio-glosso-pharyngée progressive entraînant des troubles fonctionnels rapidement invalidants comme une dysarthrie et une dysphagie aux solides ou aux liquides. Les symptômes au niveau des membres peuvent apparaître presque simultanément avec les symptômes bulbaires, ou dans la grande majorité des cas 1 à 2 ans après. La paralysie est progressive et conduit au décès 2 à 3 ans après le début des symptômes dans les formes bulbaires et 3 à 5 ans après dans les formes spinales. La médiane de survie après le début des symptômes est de 2.8 ans sans traitement (11).

Dans 5% des cas, l'atteinte respiratoire est inaugurale [2].

1.4. Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs pronostiques de survie identifiés par les études observationnelles sont l'âge (âge aux premiers symptômes ou âge au diagnostic), le mode de début de la maladie bulbaire ou spinale, le délai diagnostique, la gravité de l'atteinte fonctionnelle et la vitesse de progression des symptômes. Un âge plus avancé (12, 13), une forme bulbaire (14, 15), un plus court délai entre les premiers symptômes et la date de diagnostic (16, 17) sont les signes associés à un pronostic péjoratif. Un score plus faible d'ALS-FRS-R (18) ou une pente plus importante de perte d'ALS-FRS-R (19) pronostiquent une survie plus courte. Les interventions thérapeutiques, que ce soient le traitement par riluzole (7, 20), la gastrostomie (21) ou l'assistance ventilatoire (22), ont démontré leur intérêt pour améliorer la survie des patients atteints de SLA. Elles font donc partie des facteurs pronostiques de survie. Toutefois, la fonction respiratoire est un facteur pronostique majeur de la survie des patients.

2. Atteinte respiratoire dans la SLA :

Quelle que soit la présentation initiale, une insuffisance respiratoire apparaît au cours de l'évolution.

L'atteinte respiratoire est principalement consécutive à la dysfonction diaphragmatique due à la dégénérescence progressive des motoneurones phréniques. L'atteinte des muscles respiratoires est responsable d'une insuffisance respiratoire restrictive d'évolution progressive avec une perte moyenne de 3,5% à 4% de capacité vitale (CV) par mois (23). Lorsque la dysfonction diaphragmatique atteint un niveau critique, elle entraîne d'abord une hypoventilation alvéolaire nocturne puis diurne qui se traduit par une hypercapnie aux gaz du sang. L'encombrement bronchique secondaire à une toux inefficace liée à l'atrophie des muscles expiratoires et aux fausses routes liées à l'atteinte bulbaire favorise l'insuffisance respiratoire.

2.1. Valeur pronostique de l'insuffisance respiratoire dans la SLA

L'atteinte respiratoire conditionne le pronostic de la maladie et est la principale cause de morbidité et de mortalité des patients (23, 24). Ses manifestations à type de dyspnée, d'orthopnée et de troubles du sommeil altèrent la qualité de vie (25). Par ailleurs, 50 % des hospitalisations sont liées à une complication respiratoire (26). En l'absence d'assistance respiratoire, la médiane de survie est estimée à moins de six mois dès que les muscles respiratoires sont atteints (27).

La valeur pronostique de la faiblesse globale des muscles inspiratoires évaluée de façon simple et non-invasive par la mesure des pressions inspiratoires maximales à la bouche (P_{iMAX} , pression inspiratoire maximale mesurée à la bouche à la capacité résiduelle fonctionnelle) comme à la narine (SNIP pour sniff nasal inspiratory pressure, pression inspiratoire mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal) est bien démontrée par l'étude de Gay où une $P_{iMAX} < 60$ cmH₂O est associée à un taux de décès de 100 % à 18 mois (28). En analyse multivariée, la P_{iMAX} semble avoir la meilleure valeur pronostique (25).

2.2. Traitement par ventilation non-invasive

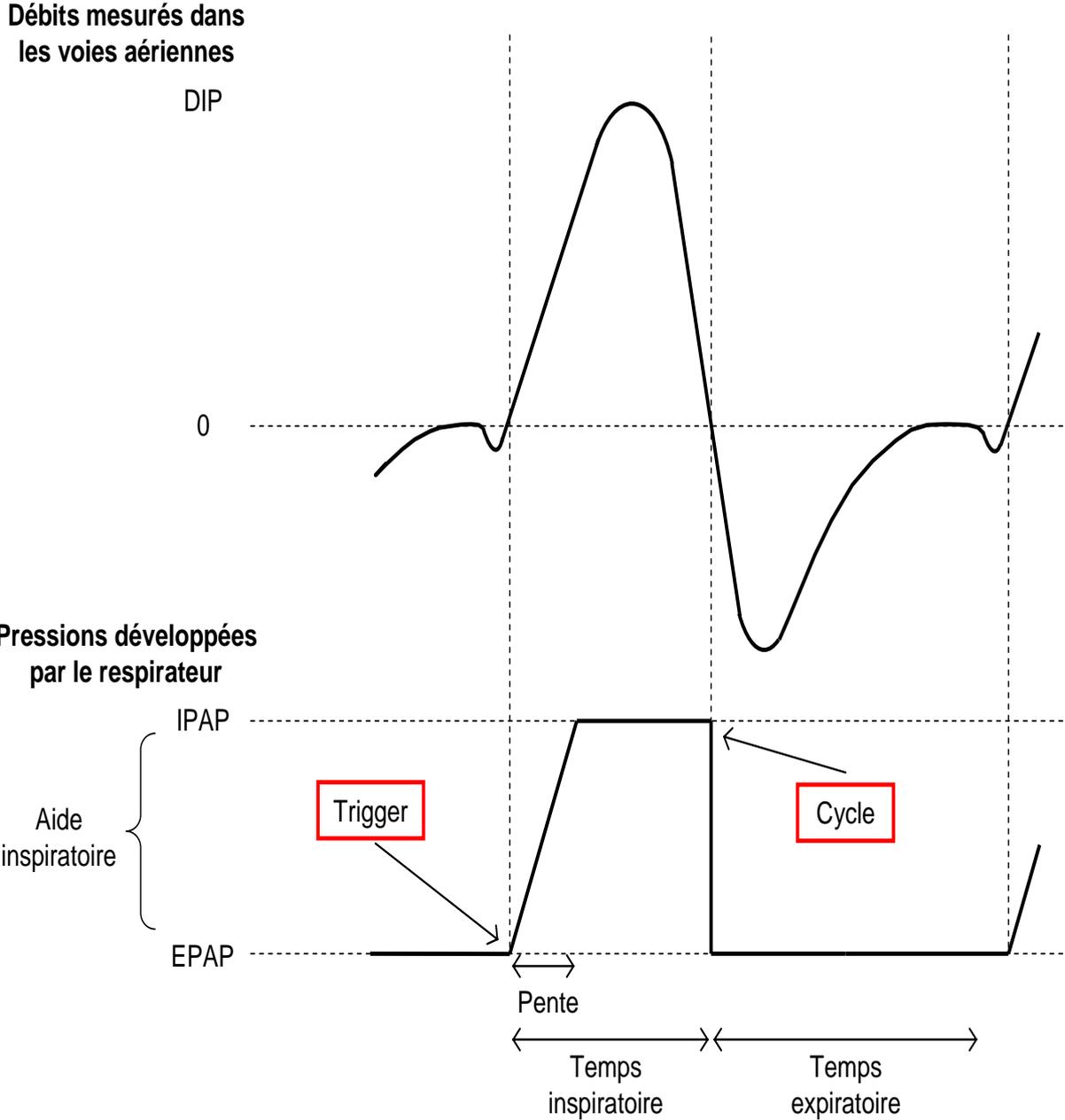
La SLA reste une maladie neurodégénérative au pronostic dramatique mais la ventilation non-invasive (VNI) a fait la preuve de son efficacité tant pour prolonger leur survie que pour améliorer leur qualité de vie. Le but du traitement mécanique par VNI en suppléant à la défaillance du diaphragme est de corriger l'hypoventilation alvéolaire nocturne et diurne et les symptômes qui y sont associés.

2.2.1. Principes de la ventilation non-invasive

D'un point de vue purement pratique, la ventilation à double niveau de pression délivre lors de l'effort inspiratoire une pression inspiratoire positive (IPAP) puis maintient pendant l'expiration une pression positive (EPAP). La différence entre ces deux valeurs détermine l'aide inspiratoire (Figure 1). Les ventilateurs actuels permettent le déclenchement des pressurisations par le patient tout en assurant une fréquence respiratoire minimale de sécurité. Cette dernière garantit le maintien d'une ventilation minimale si des fuites trop importantes perturbent la détection des efforts inspiratoires et elle optimise la ventilation minute chez les patients neuro-musculaires. La sensibilité des triggers inspiratoire et expiratoire, le temps requis pour atteindre le pic de pression (temps de montée en pression) et le temps inspiratoire minimal et maximal sont ajustables.

La ventilation en pression permet donc la compensation des fuites et le maintien d'une bonne synchronisation patient-ventilateur tout en garantissant le confort du patient. Ce mode de ventilation est devenu le mode de prédilection en VNI. Une étude récente a montré que son efficacité est identique à des modes plus rigides et traditionnels comme le mode volumétrique, auparavant systématique dans la ventilation de malades neuromusculaires (29).

Figure 1: Mode de fonctionnement d'un ventilateur de domicile à double niveau de pression



2.2.2 Preuves de l'efficacité de la VNI

Trop peu de patients bénéficient d'une évaluation et d'une prise en charge spécialisée et précoce sur le plan respiratoire (30). En Suisse, Pautex *et coll.* ont montré dans un travail rétrospectif récent que seulement un tiers des patients atteints de SLA, suivis à l'Hôpital cantonal de Genève entre 1996 et 2002, ont bénéficié de VNI alors que 83% d'entre eux étaient symptomatiques d'un point de vue respiratoire (31). Nous avons démontré (voir Annexe 10, manuscrit en préparation) que 66 % des malades du centre SLA à Paris n'avaient pas de bilan respiratoire disponible à la mise sous VNI jusqu'en 2013 et par conséquent étaient ventilés tardivement.

Pourtant, la SLA est la seule maladie où l'efficacité de la VNI au long cours a été démontrée avec un haut niveau de preuve.

La VNI entraîne une correction rapide des échanges gazeux nocturnes et de l'architecture du sommeil provoquant ainsi une diminution des symptômes d'hypoventilation (32). La gazométrie artérielle diurne est également améliorée (33).

L'assistance ventilatoire permet un allongement de la survie. Bourke *et coll.* ont randomisé 19 patients atteints de SLA qui présentent une orthopnée, une hypercapnie > 6 kPa ou une diminution des SNIP (pression inspiratoire maximale mesurée à la narine) < 60 % de la valeur prédite dans le groupe « soins standards » et 22 dans le groupe « VNI ». La survie médiane est augmentée de 205 jours chez les patients ventilés (34). Le bénéfice de survie avait également été retrouvé par Aboussouan *et coll.*, dans une étude non contrôlée, avec un risque relatif de décès 3 fois supérieur chez les patients atteints de SLA non ventilés par rapport aux patients atteints de SLA ventilés (35).

Ces résultats sont d'autant plus importants qu'ils s'accompagnent d'une amélioration de la qualité de vie. Les patients ventilés sont satisfaits de leur choix (36) et constatent une amélioration de leur satisfaction de vivre (37). La VNI permet même une amélioration des fonctions cognitives (38) et une diminution des troubles de l'élocution et de la déglutition (33).

Suite à la publication de ces résultats, plusieurs consensus d'experts français (39) et européens (40) ont établi des critères de mise en route de la VNI.

Ainsi, la Haute Autorité de Santé recommande en France, à partir de 2006, de proposer la VNI en cas de symptômes pouvant être liés à l'hypoventilation alvéolaire nocturne ou diurne associés à un critère objectif parmi les suivants :

- $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg,
- $\text{CV} < 50$ % de la théorique,
- $\text{SpO}_2 < 90$ % pendant plus de 5 % du temps d'enregistrement nocturne en l'absence de syndrome d'apnées du sommeil obstructif évident,
- Pi_{MAX} et SNIP < 60 % de la valeur prédite.

2.3. L'hyperactivité paradoxale des muscles inspiratoires extradiaphragmatiques, mécanisme compensateur de l'insuffisance respiratoire dans la SLA

Progressivement, comme la dysfonction diaphragmatique causée par sa dénervation s'aggrave, on constate chez 60 % des patients atteints de SLA (41) une forte activité des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques (MIED) et notamment des muscles inspiratoires accessoires du cou (sterno-cléido-mastoïdien et scalène), ce qui se traduit cliniquement par un pouls respiratoire (contraction inspiratoire des muscles du cou) et une respiration abdominale paradoxale en position assise au repos (42).

Alors qu'au cours de l'évolution de la maladie on constate une atrophie musculaire diffuse, les patients atteints de SLA au stade de l'insuffisance respiratoire présentent une hypertrophie des muscles du cou qui est objectivée par une augmentation du tour de cou (43).

Des travaux récents de notre groupe suggèrent que l'augmentation de l'activité des MIED est un mécanisme compensateur de l'insuffisance diaphragmatique destiné à maintenir une ventilation adéquate.

Ainsi, il a été démontré que chez les patients atteints de SLA les MIED apparaissent paradoxalement capables de générer des pressions inspiratoires efficaces. Des stimulations magnétiques cervicales, technique qui active à la fois le diaphragme et les MIED, ont été réalisées chez des patients présentant une paralysie diaphragmatique complète documentée (43). Chez 9 patients atteints de SLA sur 25, la stimulation induit une diminution de la circonférence abdominale, témoignant de l'action unique des MIED, et produit une pression inspiratoire intra-thoracique significative de $3.71 \pm 2.51 \text{ cmH}_2\text{O}$. Ce n'est pas le cas chez les patients ayant une dysfonction diaphragmatique d'installation brutale et récente, ne s'intégrant pas dans le cadre d'une SLA.

De plus, dans cette étude (43), la capacité des MIED à produire des pressions inspiratoires efficaces est directement corrélée à la capacité vitale, reflet de la gravité de la faiblesse diaphragmatique.

Ces résultats suggèrent une amélioration de l'efficacité mécanique des MIED dans la SLA. Il y aurait donc un transfert du travail ventilatoire du diaphragme défaillant vers les MIED lorsque le processus dégénératif de la SLA implique progressivement les motoneurones phréniques.

Ce phénomène adaptatif a un rôle vital pour les patients atteints de SLA au stade de l'insuffisance diaphragmatique en réduisant le risque d'hypoventilation alvéolaire sévère. Toutefois, les conséquences de ce mécanisme adaptatif sont inconnues. On s'est successivement intéressé au métabolisme de repos, à la résistance des muscles respiratoire à la fatigue et au contrôle ventilatoire. La VNI en agissant comme un muscle externe soulage les muscles extra-diaphragmatiques du travail inspiratoire que leur impose la faiblesse diaphragmatique et est susceptible d'avoir d'autres effets bénéfiques que la seule normalisation des échanges gazeux.

3. Conséquences potentielles de l'hyperactivité compensatrice des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques

3.1. Augmentation du métabolisme basal due à l'hyperactivité compensatrice des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques. Contexte du projet AccessMétabolisme

La dépense énergétique globale d'un sujet normal est la somme de plusieurs composantes : le métabolisme basal, l'effet thermique des nutriments, la thermorégulation et l'activité musculaire. Le métabolisme basal est responsable de la DER qui correspond aux processus nécessaires au maintien des fonctions vitales et au turn-over des protéines. Les organes vitaux (reins, foie, cœur, cerveau) consomment les deux tiers de la DER. Les muscles squelettiques sont approximativement responsables de 20 à 30% de la REE journalière (44). La part due aux muscles respiratoires est mal connue et généralement considérée comme négligeable (1 à 2% (45)). Des travaux antérieurs du laboratoire ont suggéré que cette part pouvait atteindre 20% chez des malades atteints de maladies neuromusculaires au stade d'insuffisance respiratoire (46). Nous avons formulé l'hypothèse qu'il existait une augmentation du métabolisme basal due à l'hyperactivité compensatrice des MIED.

Dans la SLA, un état d'hypermétabolisme défini par une DER supérieure de 10 % à la DER théorique calculée à partir de la formule de Harris et Benedict, a été retrouvé dans de nombreuses études (47-49). Cela concerne jusqu'à 63% des patients atteints de SLA dans ce travail de Desport *et coll.* (49). Pourtant, l'état physique des malades atteints de SLA serait susceptible d'entraîner un hypométabolisme, comme précédemment montré dans les autres maladies neuromusculaires (46) : l'amaigrissement majeur qui est constaté chez 16 à 26 % des patients atteints de SLA (50, 51) ; la diminution des apports alimentaires (52) secondaire aux difficultés de mastication, à la dysphagie, à la perte de dextérité des membres supérieurs, à la perturbation de la sécrétion salivaire ou à des troubles psychologiques ; l'atrophie musculaire diffuse et la limitation de l'activité physique.

Cet hypermétabolisme a alors été attribué aux fasciculations incontrôlées (53), à des causes environnementales (neurotoxiques, traitement par statines, exercice)(54-56) ou à des facteurs génétiques (gènes candidats APO_E et PPARGC1A)(57). L'augmentation du métabolisme mitochondrial dans les muscles squelettiques pourrait également y participer (58). Une autre hypothèse repose sur le coût du travail musculaire respiratoire pour maintenir des échanges gazeux adéquats (59). Ainsi, le travail de Shimizu *et coll.* (60) qui s'adresse à des patients atteints de SLA dépendant 24h/24 d'une ventilation mécanique invasive sur trachéotomie et souffrant d'une malnutrition sévère malgré une alimentation par gastrostomie (BMI 15.3±2.5kg/m²) met en évidence un état hypométabolique, avec une diminution de 11.3 à 26.8% de la DER par rapport à la valeur prédite.

L'origine de ce hypermétabolisme reste donc incertaine mais il participe à la perte de poids et à l'aggravation de la maladie. Or le pourcentage de perte de poids comme l'évolution de l'indice de masse corporelle (IMC) sont des facteurs pronostiques indépendants démontrés (50, 61). Par exemple, l'étude de Marin montre que la diminution de l'IMC habituel d'une unité augmente le risque de décès de 20 % au moment du diagnostic et de 24 % pendant le suivi (62). Comprendre les mécanismes sous-jacents de cet état d'hypermétabolisme aurait donc des conséquences cliniques importantes.

Nous avons cherché à confirmer l'hypothèse que l'activation des MIED pourrait contribuer à la DER des patients atteints de SLA avec une insuffisance diaphragmatique. Une VNI optimale en prenant en charge le travail inspiratoire et en mettant au repos les MIED pourrait avoir un effet métabolique bénéfique. Pour tester cette hypothèse, nous avons comparé la DER des patients atteints de SLA en ventilation spontanée et sous VNI.

3.2. Diminution de l'endurance des muscles respiratoires due à l'hyperactivité compensatrice des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques. Contexte du projet AccessEndurance

3.2.1. La fatigabilité des muscles respiratoires est démontrée

L'endurance d'un muscle est définie par sa capacité à maintenir un effort musculaire donné au cours du temps. C'est une caractéristique extrêmement complexe d'un muscle ou d'un groupe musculaire qui reflète sa résistance à la fatigue.

La fatigue est définie par une perte de capacité du muscle squelettique à produire une force et/ou une vitesse de contraction, phénomène réversible après mise au repos. La fatigue musculaire doit être distinguée de la faiblesse musculaire qui est une réduction de la force musculaire à un moment donné.

La fatigue apparaît si la charge imposée au muscle dépasse ses capacités ou si la dépense énergétique dépasse ses apports.

On distingue trois types de fatigue (63). *La fatigue centrale* correspond à une situation où la force musculaire produite diminue au cours de contractions soutenues ou répétées, en raison d'une réduction de l'activité des motoneurones. *La fatigue périphérique* correspond à une défaillance survenant à la jonction neuro-musculaire ou en aval de cette structure et est évoquée lorsque la force ou la vitesse de raccourcissement chutent en réponse à une stimulation électrique. Si la fatigue est observée en réponse à une stimulation électrique de haute fréquence, on parle de *fatigue périphérique de haute fréquence*. Elle témoigne d'une altération de la transmission à la jonction neuro-musculaire, d'une réduction de l'excitabilité membranaire ou d'une diminution de propagation du potentiel d'action dans les tubules T. Si la fatigue apparaît en réponse à des stimulations de basse fréquence, on parle de *fatigue périphérique de basse fréquence*. Elle traduit une baisse de l'activité des myofilaments en réponse au potentiel d'action. Si elle apparaît isolément, la force est intacte tandis que la vitesse de raccourcissement chute.

La fatigabilité des muscles respiratoires, le diaphragme comme les MIED, en particulier les muscles sterno-cléido-mastoïdiens les plus étudiés, puissent être sujets à la fatigue est maintenant clairement démontré dans différentes conditions expérimentales.

Une fatigue a été observée chez des sujets sains respirant contre des charges résistives élevées (64-66) ou maintenant une ventilation volontaire maximale (67-69) ou répétant des efforts inspiratoires maximaux contre occlusion (70-72) ou après un exercice de haute intensité (73, 74). La fatigue est affirmée par différents paramètres (pression inspiratoire maximale, pression trans-diaphragmatique maximale, vitesse de relaxation ou électromyographie) détaillées dans le paragraphe Méthodes.

Une fatigue centrale du diaphragme a été observée lors de contractions diaphragmatiques maximales (75, 76). Durant l'application de charges inspiratoires, le degré d'activation volontaire du diaphragme diminue progressivement. Les pressions trans-diaphragmatiques maximales volontaires chutent de 50% tandis que les pressions trans-diaphragmatiques au cours des stimulations phréniques magnétiques cervicales diminuent de 25%. Aux limites de l'endurance, la diminution de la force du diaphragme est en partie due à l'incapacité du système nerveux central de stimuler complètement le diaphragme.

3.2.2. La fatigue des muscles respiratoires peut être impliquée dans la défaillance respiratoire

La fatigue des muscles respiratoires joue probablement un rôle physiopathologique important dans le développement de l'insuffisance respiratoire aiguë et chronique. La fatigue pourrait également contribuer à l'intolérance à l'exercice et à la dyspnée. Les preuves dans la littérature sont encore restreintes car investiguer la fatigue des muscles respiratoires reste complexe chez les malades neuromusculaires.

L'exemple le plus illustré concerne le rôle de la fatigue des muscles respiratoires chez les patients en échec de sevrage de la ventilation mécanique. Si une dénutrition, fréquente au cours des séjours prolongés en réanimation, s'ajoute encore aux effets néfastes de la ventilation, la force musculaire et le contrôle ventilatoire sont plus affectés (77, 78). L'étude de Goldstone *et coll.* a évalué 9 patients ventilés ayant déjà échoué à un sevrage de

ventilation mécanique. On constate une fatigue durant l'épreuve de ventilation spontanée chez les patients qui ne réussiront pas l'épreuve de sevrage alors que la force et la vitesse de contraction des muscles respiratoires restent identiques avant, pendant et après l'épreuve de sevrage chez les patients qui sont ensuite sevrés avec succès du ventilateur (79).

Chez les patients porteurs d'une bronchopathie chronique obstructive (BPCO), un exercice physique est susceptible d'entraîner une fatigue des muscles respiratoires. Une fatigue des muscles sterno-cléido-mastoïdiens et du diaphragme a été observée après une marche sur tapis (80, 81).

3.2.3. Capacité d'amélioration de l'endurance des muscles respiratoires

Certains malades asthmatiques (71, 82) ou porteurs d'une mucoviscidose (83) ont une élévation intrinsèque des propriétés d'endurance des muscles respiratoires, ce qui suggère qu'une charge répétée, lors des périodes d'obstruction bronchique, peut avoir un effet d'entraînement.

Un autre exemple, chez les patients atteints de BPCO, le diaphragme et les autres muscles respiratoires sont capables de changements phénotypiques en réponse à une augmentation chronique de la charge mécanique respiratoire secondaire à la limitation des débits expiratoires et à la conformation spatiale défavorable du diaphragme due à l'hyperinflation (84, 85).

La composition unique en fibres du diaphragme lui permet à la fois de rester perpétuellement actif à l'inspiration et de développer des pressions extrêmes et brutales, utiles comme lors d'un effort de toux ou d'un accouchement. Environ 55% des fibres musculaires sont de type 1, ces fibres lentes sont hautement résistantes à la fatigue mais ne génèrent qu'une force relativement faible. C'est la portion du diaphragme qui est active en permanence et qui assure la ventilation au repos. Les 45% restants sont constitués de fibres musculaires de type 2. Avec une capacité plus grande à générer de la force et une résistance plus faible à la fatigue, elles sont recrutées de façon séquentielle pour répondre à une augmentation aiguë du travail ventilatoire (86).

En réponse à une contrainte inspiratoire chronique, des changements structurels interviennent : 1/ transformation des chaînes lourdes de myosine en isoformes lentes, 2/augmentation de la proportion des fibres de type 1 aux dépens des fibres de type 2, 3/ augmentation de la densité mitochondriale et 4/ augmentation des capacités oxydatives de tous les types de fibres. Ces changements impliquent une augmentation des capacités aérobies du diaphragme en réponse à des contraintes respiratoires chroniques (84). Dans un équilibre fragile, ces adaptations morphologiques préservent les capacités intrinsèques du diaphragme à générer une pression inspiratoire même confronté à des facteurs extrinsèques défavorables (85).

Parallèlement, des protocoles spécifiques d'entraînement des muscles respiratoires sont capables d'améliorer leur force et leur endurance chez le sujet sain ou chez les malades BPCO. Les muscles respiratoires selon les modalités des exercices inspiratoires réagissent comme les muscles périphériques. Un essai clinique a récemment étudié le remodelage des muscles respiratoires après un court programme d'entraînement spécifique des muscles respiratoires. Des changements structurels tout à fait comparables sont observés dans les muscles intercostaux externes et expliquent l'amélioration de la force et de l'endurance des muscles respiratoires : l'augmentation de la proportion des fibres de type 1 et celle de la taille des fibres de type 2 traduisent le changement fonctionnel des chaînes lourdes de myosine (87). Dans un travail d'Aldrich *et coll.*, 10 à 46 jours de reconditionnement des muscles respiratoires permettent de sevrer avec succès 44% des patients de la ventilation mécanique 24h/24 et 20% des patients de la ventilation mécanique 12h/24 (88).

3.2.4. Influence de la ventilation non-invasive intermittente sur les capacités mécaniques des muscles respiratoires

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets physiologiques à long terme de la VNI et notamment la correction de la gazométrie artérielle diurne par l'utilisation uniquement nocturne de la VNI.

L'amélioration du fonctionnement des centres respiratoires joue probablement un rôle très important. Après avoir bénéficié pendant douze mois d'une assistance ventilatoire non-

invasive, l'étude de Lucas-Ramos *et coll.* (89) a objectivé chez 15 obèses une amélioration de la réponse au CO₂, plaidant en faveur d'une régulation du CO₂ à un niveau plus bas. Un résultat comparable a été mis en évidence par Annane *et coll.* (33) chez douze patients atteints de maladies neuromusculaires et huit atteints de cyphoscoliose où la ventilation minute en réponse à une exposition au CO₂ passe de 2.8 ± 2.3 l/min/kPa à 4.3 ± 3.3 l/min/kPa après trois mois d'utilisation nocturne de la VNI.

Certains travaux retrouvent également une amélioration de la mécanique thoracique. En théorie, les zones atelectasiées du poumon devraient être recrutées par la ventilation en pression positive et la compliance pulmonaire devrait être augmentée. Simonds *et coll.* montre que des séances d'hyperinflation permettent une amélioration de la capacité vitale (90). Chez huit patients porteurs d'une bronchopathie chronique obstructive, une étude d'Elliott retrouve à la fois une diminution du piégeage aérien et une augmentation de la compliance dynamique (91).

Par contre, l'influence de la VNI nocturne sur l'activité diurne des muscles respiratoires reste très controversée. Les résultats des travaux étudiant l'influence de la VNI sur la fonction du diaphragme sont contradictoires.

La VNI diminue le travail imposé aux muscles inspiratoires et leur mise au repos partiel pourrait améliorer leur force ou leur endurance diurne des muscles respiratoires 1/ en améliorant de la compliance thoraco-pulmonaire, 2/ en augmentant l'efficacité du sommeil, en améliorant de son architecture (proportion de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal) et en réduisant de sa fragmentation (92, 93) et 3/ en agissant comme un muscle externe et en diminuant le travail respiratoire (94, 95).

Certaines études montrent une discrète amélioration de la force des muscles respiratoires (P_{iMAX} passant de 71.6 ± 8.6 cmH₂O à 83.9 ± 8.7 cmH₂O après une session de VNI chez des enfants atteints de mucoviscidose, (96)) et d'autres études sont négatives (33, 97). La seule étude comportant les résultats de la mesure de la pression trans-diaphragmatique recueillie après une stimulation phrénique cervicale, méthode qui a l'avantage d'évaluer la force des muscles respiratoires indépendamment de la volonté, ne retrouve pas de modification significative (98). Par contre, deux études ont montré une augmentation de l'endurance. Ce

paramètre est probablement plus pertinent chez des patients confrontés à un effort respiratoire soutenu dû à un travail respiratoire augmenté. Dix patients atteints d'insuffisance respiratoire restrictive (séquelles de tuberculose et scoliose) améliorent de 278 ± 269 % leur temps d'endurance au cours d'une épreuve de charge à seuil inspiratoire fixée à 33% de leur P_{iMAX} (99) après quelques semaines de VNI nocturne. Parallèlement, dans le travail de Goldstein *et coll.*, où la charge est fixée à 45 % de la P_{iMAX} , le temps passe de 7.1 ± 3.4 min à 14.8 ± 7.6 min après 3 mois de VNI nocturne (100).

En pratique, la littérature suggère un bénéfice de la VNI nocturne sur la fonction des muscles respiratoires mais le cas des patients atteints de SLA est particulier.

Le risque de développer une fatigue musculaire respiratoire est plus important chez les patients atteints de SLA. En effet, les MIED assument progressivement à la place du diaphragme défaillant le travail ventilatoire alors que plusieurs facteurs viennent aggraver la situation mécanique : 1/ des zones pulmonaires atelectasiées favorisées par le déficit de la toux diminuent la compliance pulmonaire, 2/ une atteinte bulbaire peut augmenter la résistance des voies aériennes supérieures et 3/ un état hypermétabolique. Les MIED sont visiblement le siège de modifications phénotypiques puisqu'ils deviennent capables de soutenir une contraction phasique inspiratoire quasi-permanente sans repos nocturne (101). La faiblesse diaphragmatique progressive, en soumettant les MIED à une charge inspiratoire chronique, pourrait simuler un entraînement en endurance et modifier leur capacité mécanique intrinsèque. L'endurance des MIED serait favorisée par leur mise au repos intermittente sous VNI la nuit. On formule donc l'hypothèse que, malgré leur faiblesse, les MIED sont paradoxalement résistants à la fatigue.

Avant de mener ce travail, la faisabilité des tests d'endurance des muscles respiratoires a été évaluée chez les patients atteints de SLA. D'importantes difficultés à réaliser les tests d'endurance classique ainsi objectivées, une méthode de mesure adaptée de la fatigue aux patients atteints de SLA a dû être mise au point.

3.3. Impact sur le contrôle ventilatoire l'hyperactivité compensatrice des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques. Contexte du projet AccessPPI.

3.3.1. Le contrôle ventilatoire (Figure 2)

La respiration est sous le contrôle de deux systèmes neurologiques. Le premier, automatique, au niveau du tronc cérébral, constitué d'un groupe de neurones pacemakers appelé complexe pré-Bötzinger, est responsable du rythme respiratoire et de ses adaptations aux besoins métaboliques de l'organisme lors des changements physiologiques au cours de l'exercice ou en situation pathologique (acidose, hypoxie ou hypercapnie). Il garantit également la poursuite des échanges gazeux au cours du sommeil. Le second système volontaire et cortical est capable de moduler cette activité.

Quelle que soit l'origine de la commande, elle est ensuite transmise aux muscles respiratoires pour les motoneurones spinaux :

- les motoneurones dédiés à l'innervation motrice du diaphragme naissent au niveau de la corne ventrale de la moelle cervicale au niveau des racines C3 à C5 puis forment les nerfs phréniques
- les muscles scalènes sont innervés par des motoneurones qui naissent au niveau de la corne ventrale de la moelle cervicale en C4
- l'innervation motrice des muscles sterno-cléido-mastoiïdiens est assurée par les nerfs spinaux (XI^{ème} paire crânienne)
- les muscles intercostaux sont innervés par des motoneurones naissant au niveau de la corne ventrale de la moelle thoracique
- les différents groupes musculaires oro-faciaux, et notamment le génioglosse, qui jouent le rôle important au cours de la ventilation de dilatateurs des voies aériennes sont innervés par

les motoneurones des nerfs trijumeaux (V^{ème} paire crânienne), faciaux (VII^{ème}) et grand hypoglosse (XII^{ème}).

Pour assurer le maintien de l'homéostasie de l'oxygène et du dioxyde de carbone dans le sang, le générateur du rythme respiratoire doit être renseigné sur l'état du système respiratoire. Pour cela, il reçoit de nombreuses afférences des informations essentiellement de nature métabolique et mécanique :

- les chémorécepteurs périphériques situés dans les parois artérielles au niveau de la bifurcation carotidienne et de la crosse de l'aorte sont surtout sensibles à l'hypoxémie
- les chémorécepteurs centraux sont en réalité des groupes de neurones disséminés dans différentes structures centrales, y compris le complexe pré-Bötzinger, sensibles au CO₂ ou au pH du liquide céphalo-rachidien
- les mécanorécepteurs situés dans le parenchyme pulmonaire et les muscles respiratoires

Chez l'humain sain, la ventilation est un acte automatique qui ne nécessite aucune action volontaire. Cependant, un contrôle volontaire de la ventilation non lié aux modifications du métabolisme est possible dans différentes situations, pour des tâches respiratoires (apnée, manœuvres respiratoires) ou non (langage).

Il est bien établi que la genèse de la commande ventilatoire volontaire est corticale. Elle fait intervenir principalement le cortex moteur et l'aire motrice supplémentaire (AMS) au sein du cortex pré-moteur.

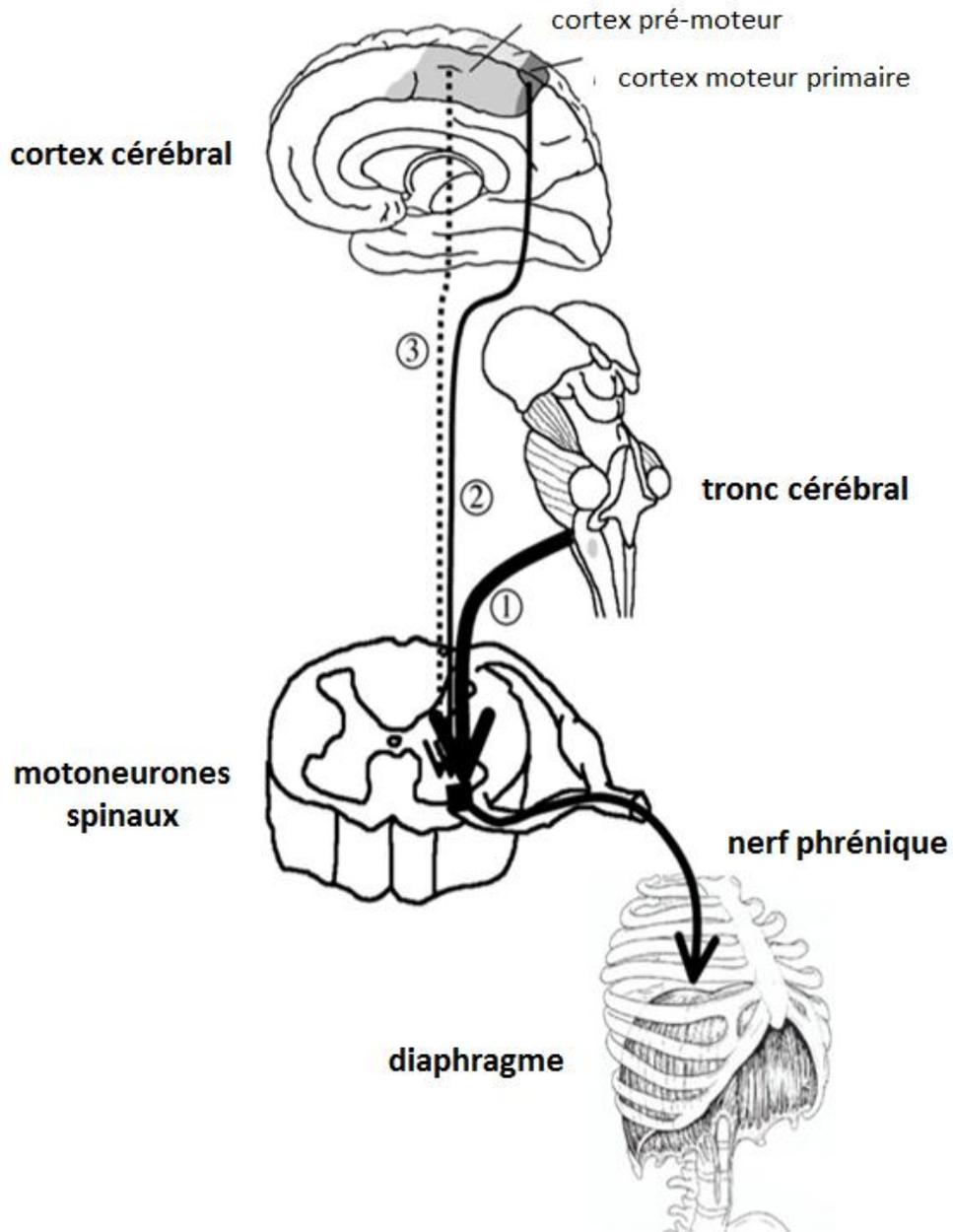
Dès 1936, la représentation somatotopique du diaphragme dans le cortex moteur est découverte par stimulation directe de l'aire motrice primaire en neurochirurgie (102). Elle sera confirmée plus tard par des méthodes non-invasives de stimulations électriques et magnétiques (103, 104) puis par des études de l'activité cérébrale par imagerie (PET-scanner ou IRM fonctionnelle) pendant diverses tâches d'inspiration volontaire (105-110).

De nombreux arguments suggèrent l'existence de voies de conduction nerveuse cortico-phréniques. Cette voie de neurones issus du cortex moteur primaire, destinée aux motoneurones, est indépendante de la voie bulbospinale (111) et oligosynaptique (103).

Parallèlement, l'implication de réseaux corticaux a été démontrée pour interrompre la ventilation automatique en cas d'apnées volontaires (112), pour la réalisation de manœuvres respiratoires (107, 113) ou en préparation du discours (114). Ces réseaux corticaux impliquent l'aire motrice supplémentaire (AMS) (115-117). D'un point de vue anatomique, l'AMS se situe au-dessus du corps calleux, sur la face mésiale de chaque hémisphère, à la verticale d'une ligne réunissant la commissure antérieure et la commissure postérieure. L'AMS fait partie du cortex-prémoteur et est impliquée dans la programmation des mouvements volontaires.

La commande ventilatoire volontaire emprunte des voies pyramidales qui partent du cortex moteur et de l'AMS au sein du cortex pré-moteur et qui se projettent directement sur les motoneurones spinaux. Ces derniers intègrent les commandes automatique pontique et volontaire supra-pontique.

Figure 2: Représentation schématique des structures impliquées dans le contrôle ventilatoire



1. voie bulbo-spinale impliquée dans le contrôle ventilatoire automatique, responsable de la genèse du rythme respiratoire et de son adaptation aux besoins métaboliques de l'organisme

2. voie cortico-spinale issue de l'aire motrice primaire

3. voie cortico-spinale issue de l'aire motrice supplémentaire

Ces deux dernières voies sont destinées aux motoneurones phréniques et sont impliquées dans la modulation ventilatoire volontaire.

3.3.2. Le potentiel pré-inspiratoire, témoin de l'activation de l'aire motrice supplémentaire

La mise en évidence d'une activation corticale en lien avec la ventilation a été démontrée chez les sujets sains dans certaines conditions en utilisant soit l'IRM fonctionnelle (110) soit le rétromoyennage de l'électroencéphalogramme, technique développée par le laboratoire d'accueil (118, 119). L'existence de potentiels pré-moteurs est décrite depuis 1951 par Bates *et coll* (120): le potentiel pré-moteur précède le mouvement volontaire exécuté de façon spontanée ; il est caractérisé au vertex par une déflexion lente du signal EEG vers le haut de la ligne de base, appelée par convention négativité, débutant en moyenne 1.5 secondes avant le mouvement ; sa source se situe dans le cortex pré-moteur au niveau de l'AMS (116). Par analogie, des potentiels pré-moteurs précédant l'inspiration, qu'on appelle alors potentiel pré-inspiratoire (PPI), ont été identifiés (118, 119).

La mise en évidence de PPI permet alors d'étudier la participation corticale au contrôle ventilatoire car il a été précédemment montré par les travaux du laboratoire que :

- La ventilation spontanée ou la stimulation de la respiration par l'inspiration de gaz carbonique n'est pas associé à l'apparition de PPI (119).
- Les manœuvres respiratoires volontaires et notamment la répétition de sniff tests (115) sont précédées d'un PPI sur les dérivations Cz et Fz selon le système 10-20 international, témoin de l'activation corticale dans la programmation et l'exécution de tâches respiratoires volontaires.
- Des PPI ont été mis en évidence dans différentes situations expérimentales où le système respiratoire est confronté à une augmentation de charge mécanique, notamment lors de l'inspiration contre une charge à seuil ou résistive (119, 121) ou lorsqu'une occlusion est réalisée à la bouche au début de l'inspiration (122), pendant l'inspiration (123) ou pendant l'expiration (124).
- Des PPI ont également été observés dans des situations cliniques que l'on peut apparenter à une charge mécanique comme l'asynchronisme patient-ventilateur (118) ou le syndrome d'apnées obstructives du sommeil sévère (125). Cette

contribution corticale à la commande ventilatoire explique en partie pourquoi les patients ne présentent pas d'apnées obstructives à l'éveil alors que l'augmentation de la résistance et de la collapsibilité des voies aériennes supérieures persiste.

Quelle que soit son mécanisme, la charge mécanique auquel le système neuromusculaire respiratoire est soumis modifie l'activité de l'AMS et des voies cortico-diaphragmatiques décrites par Sharshar *et coll* (117). Les structures corticales motrices participent donc aux mécanismes de compensation de la charge.

3.3.3. L'aire motrice supplémentaire peut être impliquée dans l'activation compensatrice des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques

Des données cliniques nous ont fait supposer que les structures corticales pourraient être impliquées dans l'hyperactivité compensatrice des MIED dans le cadre de la SLA.

L'étude d'Arnulf *et coll.* a retrouvé deux modes d'adaptation à l'aggravation de l'hypoventilation alvéolaire la nuit notamment en sommeil paradoxal car, à ce stade, la ventilation repose uniquement sur le diaphragme, l'activité des autres muscles inspiratoires étant inhibée (101). La durée du sommeil paradoxal est diminuée de façon drastique (il représente moins de 3 minutes du temps de sommeil total) chez 5 sur 13 patients atteints de SLA avec une faiblesse diaphragmatique (âge moyen de 60 ± 12 ans; capacité vitale moyenne à 60.7 ± 24 % de la norme) tandis six autres patients gardent une remarquable activité inspiratoire phasique au niveau du muscle sterno-cléido-mastoïdien pendant le sommeil paradoxal qui constitue en moyenne 7 % du temps de sommeil total. Des résultats comparables ont été rapportés par l'équipe de Bennett *et coll.* (126)

Le caractère variable du mode de protection contre l'hypoventilation nocturne en sommeil paradoxal, soit la quasi-suppression de cette phase de sommeil, soit la persistance pendant cette phase d'une activité inspiratoire efficace des muscles inspiratoires accessoires, suggère un mécanisme d'adaptation comportementale plus que réflexe. Le recrutement des MIED

normalement atones pendant cette phase de sommeil pourrait relever de modifications du système nerveux central de la commande ventilatoire par des phénomènes de plasticité.

Nous avons démontré en électrophysiologie l'existence de modifications adaptatives de la commande ventilatoire dans d'autres pathologies ventilatoires comme chez des patients porteurs d'un syndrome d'Ondine (127). La mise en évidence chez ces patients atteints d'hypoventilation centrale congénitale où la commande automatique de la ventilation est déficiente d'une activation corticale en lien avec la ventilation spontanée de repos à l'éveil témoigne de la possibilité d'une plasticité lésionnelle de la commande ventilatoire. Chez ces patients, la commande issue de l'AMS est impliquée dans le processus de maintien de la ventilation à l'éveil. L'existence d'une commande corticale pour chaque respiration serait possible grâce à une éventuelle apparition rapide d'une autonomisation d'une tâche ventilatoire.

Ces observations contribuent à l'émergence du concept de collaboration entre les neurones respiratoire du tronc cérébral et le cortex pour assurer une ventilation adéquate.

3.3.4 L'aire motrice supplémentaire peut être impliquée dans les sensations de dyspnée

Un des principaux symptômes de l'insuffisance respiratoire chez les patients atteints de SLA, est la dyspnée (Annexe 10, manuscrit en préparation) et il a été démontré que l'inconfort respiratoire est accentué par l'hyperactivité des MIED (41, 43). Ainsi, l'intensité de la dyspnée est corrélée au degré d'activité des MIED à la fois dans des conditions expérimentales chez le sujet sain soumis à une charge inspiratoire (128) ou dans différentes situations cliniques. Par exemple, chez 10 sujets sains, connectés à un ventilateur mécanique et respirant contre un trigger inspiratoire réglé à une pression négative progressivement croissante (à -5, -10 et -15 % de la pression inspiratoire maximale), on constate que les efforts inspiratoires, l'activité électromyographique (EMG) du scalène et la dyspnée augmentent significativement et que le niveau d'activité EMG du scalène est corrélé à l'intensité de la dyspnée (118). De la même façon, chez 17 patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive, au cours d'un exercice maximal sur cyclo-

ergonomètre, l'activité EMG des muscles scalènes et intercostaux para-sternaux augmente et est associée à une majoration de la dyspnée (129).

L'AMS, en plus de son rôle classique dans la préparation du mouvement, participerait également à l'élaboration et au traitement d'un message participant au contrôle du mouvement. L'AMS pourrait ainsi participer à la genèse des sensations de dyspnée (130). Plusieurs travaux expérimentaux comportant une charge inspiratoire (119) ou expiratoire (131) suggèrent que l'activité corticale pré-motrice serait un déterminant de la dyspnée. Une des explications possibles serait la théorie de la décharge corollaire proposée dans la dyspnée par Lansing *et coll.* (132).

L'AMS est impliquée dans le mécanisme dit de *copie d'afférence* : elle participe à la production et à l'intégration de la *copie d'afférence* (133-135). Il s'agit du signal sensitif, contenant une anticipation des conséquences sensitives du mouvement, qui est adressé aux structures centrales au même moment que la commande motrice qui est, elle, adressée aux effecteurs. La comparaison des réafférences réelles obtenues au cours du mouvement aux réafférences anticipées entraîne un réajustement de ce dernier. La copie d'efférence permet également le filtrage des messages sensitifs en atténuant les informations non pertinentes et en accentuant les sensations en discordance avec les réafférences prédites (136). A cet effet, l'AMS impliquée dans la genèse des PPI reçoit des afférences respiratoires (137).

L'hypothèse au niveau respiratoire est qu'un déséquilibre entre la copie de la commande ventilatoire et les réafférences du système respiratoire génèrent un message d'alerte se traduisant par une désagréable sensation d'effort inspiratoire non récompensé (138).

Devant ces données, on pense retrouver chez les patients atteints de SLA porteurs d'une insuffisance diaphragmatique sévère avec des signes cliniques d'activation compensatrice des MIED une activation corticale en ventilation de repos, c'est-à-dire à la présence de PPI. On fait l'hypothèse que cette activité disparaît en rétablissant la balance charge – capacité du système neuro-musculaire respiratoire.

HYPOTHESES

A partir de ces constats, nous avons formulé les hypothèses suivantes pour les projets AccessMétabolisme, AccessEndurance et AccessPPI :

1. L'activité des MIED pourrait contribuer à la DER des patients atteints de SLA avec une insuffisance diaphragmatique. Une VNI optimale prenant en charge la majorité du travail inspiratoire et mettant au repos les MIC pourrait diminuer le métabolisme de repos. Pour tester cette hypothèse, on comparera la DER de patients atteints de SLA pendant la ventilation spontanée et sous VNI. La DER étant un déterminant du poids, lui-même facteur pronostic dans la SLA, la vérification de cette hypothèse pourrait avoir des conséquences cliniques importantes.

2. La faiblesse diaphragmatique progressive, en soumettant les MIED à une charge inspiratoire chronique, pourrait modifier leur capacité mécanique intrinsèque et leur conférer une résistance particulière à la fatigue. L'endurance des MIED serait favorisée par leur mise au repos intermittente sous VNI la nuit. Dans le projet AccessEndurance, nous avons fait l'hypothèse que, malgré leur faiblesse, les MIED sont paradoxalement résistants à la fatigue.

Avant de mener ce travail, la faisabilité des tests d'endurance des muscles respiratoires doit être évaluée chez les patients atteints de SLA et une méthode de mesure adaptée à la faiblesse musculaire de ces patients doit être mise au point.

3. La ventilation de repos chez les patients atteints de SLA éveillés porteurs d'une insuffisance diaphragmatique sévère avec des signes cliniques d'activation compensatrice des MIED serait associée à une activation corticale inspiratoire caractérisée par l'apparition de PPI. En rétablissant la balance charge – capacité du système neuro-musculaire respiratoire, ce phénomène pourrait être inhibé par la VNI. Dans le projet AccessPPI, pour tester cette hypothèse, on comparera l'activité électroencéphalographique pré-inspiratoire, l'activité électromyographique des muscles scalènes et la dyspnée chez des patients atteints de SLA pendant la ventilation spontanée et sous VNI.

METHODES

Conformément à la loi Huriot, les trois études ont été conduites après réception de l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile-de-France VI, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France (Annexe 1, 2 et 3). Les patients ont été informés du déroulement de l'étude et tous ont donné leur accord pour cette procédure.

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, affilié à INSERM, UMR_S 1158 dans le Service de Pneumologie du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière en étroite collaboration avec le centre national de référence SLA de Paris qui organise l'interdisciplinarité du suivi des patients souffrant de SLA.

Conformément aux recommandations de l'HAS (39), les patients parisiens atteints d'une SLA sont suivis au centre de référence (sous la coordination du Professeur Vincent Meininger puis du Docteur François Salachas à partir de 2014) situé au sein du Service de Neurologie du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière de façon trimestrielle. Ils bénéficient ainsi régulièrement d'une évaluation de la fonction respiratoire.

Si des signes cliniques évocateurs d'une dysfonction diaphragmatique débutante apparaissent, les patients sont référés dans le Service de Pneumologie (Chef de Service : Professeur Thomas Similowski) au sein de l'Unité d'Appareillage Respiratoire à domicile (Responsable d'Unité : Docteur Jésus Gonzalez-Bermejo puis Docteur Capucine Morélot-Panzini à partir de 2014).

La dysfonction diaphragmatique est confirmée par un pneumologue expert dans la prise en charge des patients neuro-musculaires puis une VNI nocturne est mise en place. Les premiers réglages sont effectués en fonction de la situation clinique, de la tolérance du malade et de l'amélioration de la gazométrie diurne. Les premiers jours permettent d'affiner les paramètres ventilatoire afin d'assurer un support ventilatoire optimal. Une fois la VNI optimisée, en raison du caractère évolutif de la maladie, l'adéquation entre les besoins ventilatoires du patient et l'assistance délivrée par l'appareillage respiratoire est contrôlée

tous les trois mois et les ajustements nécessaires sont alors réalisés. Ce modèle fait maintenant référence, a démontré son intérêt et est développé dans le monde (139).

C'est à ces occasions que les patients qui ont accepté de participer à ce travail de recherche clinique ont été recrutés.

Le principal critère d'inclusion était la présence de signes cliniques évidents de dysfonction diaphragmatique incluant la présence d'un pouls inspiratoire en décubitus dorsal.

Tous les patients ayant participé à notre recherche étaient âgés de plus de 18 ans et étaient atteints d'une SLA probable ou confirmée selon les critères révisés de l'El Escorial. Ils recevaient un traitement par Riluzole 50 mg, deux fois par jour.

La première étude AccessMétabolisme a recruté 16 patients à un stade précoce du diagnostic d'insuffisance diaphragmatique. L'impact métabolique de l'hyperactivité des MIED a été mesuré dès que l'efficacité de la VNI a été jugée optimale.

La population de patients incluse dans la deuxième étude, AccessEndurance, est plus hétérogène. Elle a concerné 48 patients à des stades très différents de dysfonction diaphragmatique, d'avant la mise en place de la VNI à un stade terminal.

Quant à la troisième étude, AccessPPI, elle a été proposée à 16 patients présentant une dysfonction diaphragmatique sévère. Les patients étaient ventilés depuis un délai médian de 11 mois. Leur insuffisance diaphragmatique leur faisait recourir à la VNI toute la nuit et parfois le jour avec une observance médiane de 11.5 heures par jour.

Ne pouvait être inclus dans l'étude aucun patient porteur, outre la SLA, d'une autre maladie susceptible d'altérer l'état nutritionnel et le statut métabolique (insuffisance rénale, diabète ou maladie thyroïdienne, épisode récent d'insuffisance respiratoire aiguë récente, infection active, pancréatite chronique, intoxication alcoolique chronique, traitement par corticoïdes).

1. Evaluation neurologique

Plusieurs outils sont actuellement à la disposition du neurologue pour assurer le suivi des déficiences motrices et des incapacités dans les activités de la vie quotidienne qui en découlent.

- La sévérité du déficit neurologique était évaluée par l'échelle fonctionnelle ALS-FRS-R (Revised ALS Functional Rating Scale)(Annexe 4) (140). Cette échelle apprécie en 12 items, chacun coté de 4 (fonction normale) à 0 (perte totale de la fonction), l'atteinte bulbaire, l'atteinte fonctionnelle des membres et la fonction ventilatoire. Une corrélation a été démontrée avec la force musculaire en contraction isométrique (141), la survie (142) et la qualité de vie (140).

- L'échelle de Norris bulbaire (Annexe 5) (143) est utilisée pour quantifier l'atteinte bulbaire de 0 (fonction bulbaire nulle) à 39 points (fonction normale). Elle est facile à réaliser et également corrélée à la survie (6).

2. Evaluation respiratoire

2.1. Diagnostic de la dysfonction diaphragmatique

La présence d'une dyspnée de repos, d'une orthopnée ou d'une respiration abdominale paradoxale sont des éléments tardifs, très péjoratifs, qui apparaissent lorsque la force diaphragmatique est réduite d'au moins 70% (42). Différents examens sont réalisés en routine pour dépister plus précocement la faiblesse diaphragmatique.

Capacité vitale en position assise et couchée

L'atteinte diaphragmatique, en limitant l'expansion de la cage thoracique, se traduit par un syndrome restrictif. La mesure de la capacité vitale (CV) permet de l'évaluer facilement en routine. La faiblesse diaphragmatique peut aussi être dépistée par une chute de la CV en décubitus. Une diminution de plus de 20% constitue un signe de paralysie diaphragmatique même si la sensibilité de ce critère reste discutée.

La CV en position assise et couchée étaient mesurées avec le spiromètre à ultrasons EasyOne® (ndd Medical Technologies, Andover, USA).

Gazométrie artérielle

Lorsque la dysfonction diaphragmatique atteint un niveau critique, elle entraîne une hypoventilation alvéolaire définie par la présence d'une hypercapnie. La gazométrie artérielle est une analyse incontournable même si l'hypercapnie diurne apparaît tardivement, après l'hypoventilation nocturne, en général lorsque la CV est déjà inférieure à 50% de la théorique.

Pressions inspiratoires maximales volontaires, $P_{i_{MAX}}$, SNIP et P_{twitch}

La mesure des pressions inspiratoires maximales volontaires à la bouche ($P_{i_{MAX}}$, pression inspiratoire maximale) ou à la narine (SNIP, sniff nasal inspiratory pressure ou pression de reniflement maximal) permet d'évaluer la force globale des muscles inspiratoires (Figure 3).

La mesure de la $P_{i_{MAX}}$ est réalisée à l'aide d'un embout buccal connecté à un manomètre digital Micro-RPM® (Micro Medical, Chatham, Kent, UK). L'embout buccal est placé dans la bouche du sujet qui doit fermer hermétiquement ses lèvres autour de l'embout. Nez bouché, le sujet expire jusqu'à la capacité résiduelle fonctionnelle puis réalise un effort inspiratoire maximal en occlusion puisque la valve est alors bouchée. Une petite fuite d'air existe pour éviter le collapsus des voies aériennes supérieures qui empêcherait la mesure.

La mesure du SNIP est réalisée avec le même système mais le capteur de pression est placé dans une narine. Un effort de reniflement bref et brutal est demandé au patient, la valeur mesurée est la pression générée lors de l'occlusion réflexe de la narine controlatérale par collapsus de l'aile du nez. La durée de la manœuvre doit être inférieure à 500 ms. La mesure est également effectuée alors que le volume pulmonaire se trouve à la capacité résiduelle fonctionnelle mais le patient n'a pas besoin d'être guidé car les reniflements se font spontanément depuis la capacité résiduelle fonctionnelle.

La mesure de la pression transdiaphragmatique (P_{twitch}) en réponse à la stimulation magnétique phrénique appliquée en regard de l'apophyse épineuse de la 7^{ème} vertèbre cervicale reste la méthode de référence. Elle nécessite la mise en place de deux cathéters munis de ballonnets, l'un gastrique, l'autre œsophagien (1/3 moyen et 1/3 inférieur).

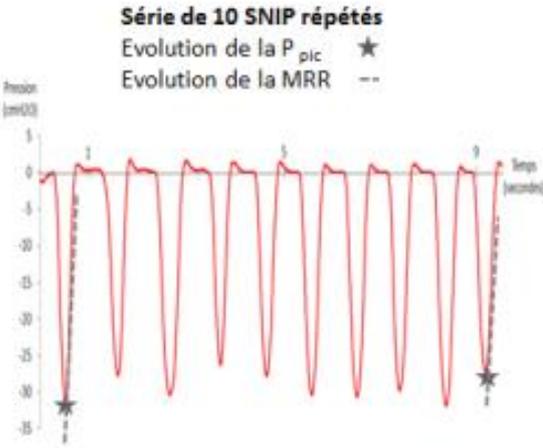
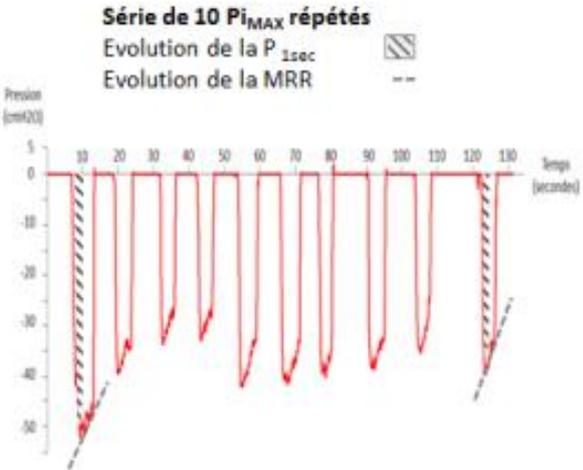
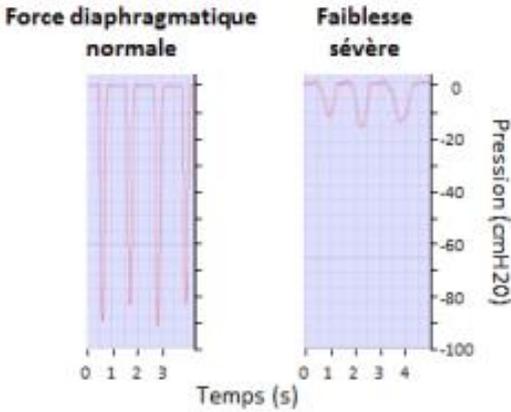
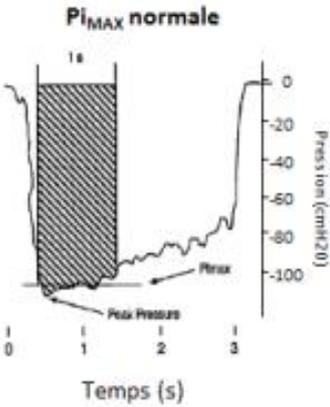
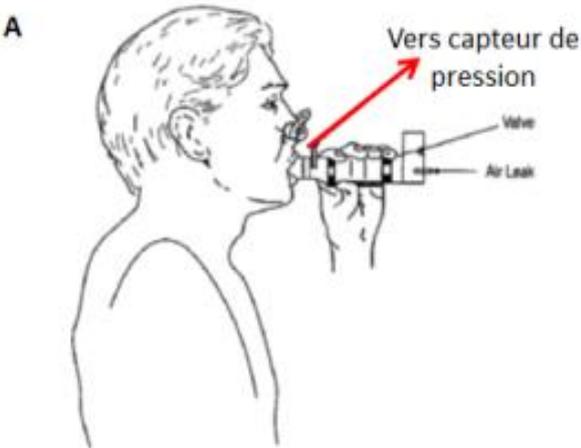
Chez les patients souffrant de SLA, les premiers troubles respiratoires surviennent pendant le sommeil et plus particulièrement en sommeil paradoxal alors que la ventilation ne repose que sur le diaphragme dysfonctionnel puisque l'activité des muscles inspiratoires est classiquement inhibée.

Troubles respiratoires nocturnes

Une dyssomnie doit donc être systématiquement recherchée. La notion de réveils multiples avec sensation de suffocation est très évocatrice mais peu sensible. La somnolence diurne est un signe majeur d'évènements respiratoires nocturnes. L'échelle d'Epworth (Annexe 6), mise au point initialement dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil, a été validée dans la SLA (144). Elle permet une évaluation plus précise de la somnolence avec un seuil significatif supérieur à 10. Une fatigue diurne ou une détérioration cognitive inhabituelle peuvent également traduire l'existence d'évènements respiratoires nocturnes (38, 145).

Un enregistrement de la saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène (SpO_2) pendant la nuit en air ambiant réalisé au domicile permet de suspecter des périodes d'hypoventilation lorsqu'on observe des périodes de désaturation prolongée.

Figure 3: Evaluation non-invasive de la force globale et de l'endurance des muscles inspiratoires. Force : mesure de la pression à la bouche au cours d'une manœuvre statique inspiratoire maximale (P_{iMAX})(A) et à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal (SNIP)(B). En haut, méthode de recueil. Au milieu, courbes de pression recueillies. En bas, endurance : séries de 10 manœuvres répétées et schématisation des données exploitées à partir de la courbe de pression



2.2. Evaluation de l'endurance des muscles respiratoires

L'endurance d'un muscle est sa capacité à maintenir un effort musculaire donné au cours du temps et à résister à la fatigue. Bien que la force des muscles respiratoires et leur endurance soient étroitement liées, l'endurance ventilatoire ne peut pas être prédite à partir des pressions maximales ou de la capacité ventilatoire maximale car le recrutement d'unités motrices ou de groupes musculaires varie en fonction du type d'effort demandé. Même si elle est extrêmement complexe, l'évaluation de cette caractéristique fournit des informations complémentaires liées à la fonction ventilatoire. Toutefois, chez les malades SLA atteints d'une insuffisance respiratoire sévère, certaines semblent infaisables et aucune des nombreuses mesures existantes pour évaluer l'endurance des muscles respiratoires n'a été formellement validée et n'est donc utilisée de façon routinière.

Le principe de tous les tests décrits par le consensus ATS/ERS (146) repose sur la capacité des muscles respiratoires à maintenir un niveau de ventilation donné (ventilation maximale minute, VMM, ventilation maximale pouvant être soutenue, VMS) ou un niveau de pression inspiratoire donné (charge à seuil maximal soutenu, charge à seuil croissant maximal, iso-débit maximal soutenu, pressions inspiratoires maximales répétées) et reflète leur résistance à la fatigue.

Ventilation maximale minute

Le test d'endurance ventilatoire le mieux validé consiste à mesurer la ventilation maximale minute (VMM) qui est réalisée en routine au laboratoire d'explorations fonctionnelles respiratoires. Le patient doit respirer le plus rapidement et le plus profondément possible pendant 12 secondes. La fréquence idéale est d'environ 90 respirations par minute tandis que le volume courant idéal correspond à environ 50% de la capacité idéale. La VMM est calculée pendant les 12 meilleures secondes de la manœuvre. Les avantages à mesurer la VMM résident dans une mesure de l'endurance autant inspiratoire et expiratoire et dans sa similitude avec la tâche accomplie pendant l'exercice. Par ailleurs, on dispose de valeurs normatives chez les sujets sains et dans de petites populations de patients (BPCO (147), paraplégiques et tétraplégiques (148)).

Ventilation maximale pouvant être soutenue

La mesure de la ventilation maximale pouvant être soutenue (VMS) est sujet à controverse car deux techniques principales existent. La technique de l'effort maximal consiste à soutenir une ventilation approximativement de 70 à 90 % de la VMM pendant 8 minutes. La ventilation moyenne réalisée au cours de la dernière minute est considérée comme la VMS. Plus récente, la méthode d'incrémentation maximale consiste à soutenir une ventilation cible correspondant initialement à 20 % de la VMM qui augmente ensuite de 10% par paliers de 3 minutes. Dans tous les cas, il n'y a pas de matériel standard disponible car les principales difficultés sont de maintenir une isocapnie pendant les manœuvres d'hyperventilation tout en ayant une faible résistance. La mesure de la VMS, par sa similitude avec la tâche accomplie pendant l'exercice, peut être utile comme mesure fonctionnelle. Elle entraîne de façon certaine chez les sujets normaux une fatigue du diaphragme comme des muscles expiratoires (68). L'inconvénient est que la VMS est influencée par la mécanique du poumon comme celle de la cage thoracique. De plus, aucune méthode n'a permis d'établir de valeurs normatives. Ces mesures qui durent 10 à 25 minutes par examen restent considérées comme difficiles. Il n'est donc pas envisageable de réaliser cette mesure chez les patients atteints de SLA avec une dysfonction diaphragmatique patente.

Méthodes de charge à seuil

De nombreux matériels et techniques ont été développés pour mesurer l'endurance à une charge mécanique externe appliquée aux voies aériennes. Les muscles respiratoires doivent générer une pression supplémentaire pour compenser l'impédance créée par cette charge. Selon le type de charge choisie et si un mode ventilatoire particulier est imposé ces tests d'endurance reflètent davantage l'endurance des muscles inspiratoires (149). La méthode de charge à seuil maximal soutenu consiste à mesurer le temps d'endurance en réponse à une charge à seuil décroissant, en débutant à 90 % de la P_{iMAX} puis à des paliers inférieurs par décrets de 5 %. La première pression soutenue plus de 10 minutes est considérée comme la pression maximale soutenue. La technique à seuil croissant maximal débute avec une charge à environ 30 à 40 % de la P_{iMAX} puis la charge augmente de 5 à 10 % de la P_{iMAX} par paliers jusqu'à ce que la charge ne puisse pas être tolérée plus de 2 minutes. La méthode

iso-débit maximal soutenu consiste à inspirer de façon maximale à chaque cycle pendant 10 minutes contre un dispositif qui impose un débit inspiratoire constant. L'avantage d'utiliser des charges externes réside dans un meilleur contrôle des variables étudiées pendant le test ; les résultats sont relativement indépendants de la mécanique ventilatoire et ils sont sensibles à la pathologie ou à ses thérapeutiques (150, 151). De surcroît, ces tests ne nécessitent ni apprentissage ou coordination importants des patients ni matériel complexe ou coûteux. En revanche, il existe, y compris chez le sujet sain, un risque d'hypoventilation et de désaturation pendant le test (152). On a donc considéré ces épreuves comme potentiellement dangereuses car dans ce travail, on s'adresse à des patients plus gravement amputés de leur capacité vitale que dans les rares études ayant utilisés ces méthodes chez les patients atteints de SLA (153, 154).

Séries de Pi_{MAX}

McKenzie et Gandevia ont décrit plusieurs protocoles d'évaluation de l'endurance inspiratoire des muscles respiratoires par des *mesures répétées de la Pi_{MAX}* . Avec un simple manomètre pour mesurer la pression à la bouche et un système de rétrocontrôle visuel de la pression buccale, le sujet effectue soit une série de 10 ou 18 Pi_{MAX} d'une durée de 10 secondes espacées de 5 secondes (72, 155) soit une série de 12 Pi_{MAX} d'une durée de 15 secondes espacées de 15 secondes (71). Cette technique, totalement indépendante de la mécanique pulmonaire et pariétale, est simple à réaliser, adaptée aux possibilités de l'unité et elle paraît sensible à l'influence de la pathologie neuromusculaire et du traitement par VNI. On y analyse la pression moyenne obtenue à la dernière par rapport à la première contraction. Chez le sujet normal, avec un rapport Temps inspiratoire (T_i) de 10 secondes / Temps total (T_{tot}) de 15 secondes soit un rapport T_i/T_{tot} à 0.67, la pression moyenne obtenue à la dernière contraction était de 87.3 % de la Pi_{MAX} (72). De façon intéressante, quand le T_i/T_{tot} est réduit à 0.5, aucune chute de pression n'est observée au bout des 18 contractions (71).

Vitesse maximale de relaxation

La vitesse de relaxation de la pression œsophagienne ou de la pression transdiaphragmatique peut être mesurée au cours de contractions intermittentes. La vitesse

de décroissance de la pression évalue alors la vitesse de relaxation des muscles respiratoires qui est un reflet de la fatigue des muscles inspiratoires. En effet, la chute précoce de la vitesse maximale de relaxation (maximal relaxation rate, MRR) traduit une fatigue (66). La diminution de la MRR exprimerait donc une atteinte de l'endurance.

La mesure la plus simple de la MRR des muscles inspiratoires peut être obtenue par la pression nasale lors de manœuvres de reniflement avec voies aériennes ouvertes.

La MRR est calculée comme la première dérivée de la pression par rapport au temps sur la première moitié de la courbe de relâchement. Puis comme la vitesse maximale de relaxation augmente avec l'amplitude de l'onde de pression, la MRR est normalisée pour la pression développée et exprimée en pourcentage de chute de pression par 10 millisecondes (65).

La MRR chute précocement lors de contractions fatigantes bien avant la survenue de la défaillance musculaire (70, 156) ce qui traduit une fatigue débutante des muscles inspiratoires. Des mesures répétées du MRR sont donc utilisées comme un signe précoce et fiable de fatigue respiratoire chez des sujets sains soumis à des charges inspiratoires externes (65, 66, 69, 70, 156) ou à une épreuve d'hyperventilation en isocapnie de type VMS (81).

Dans notre recherche, pour évaluer l'endurance des muscles inspiratoires chez les patients atteints de SLA souffrant d'une faiblesse diaphragmatique au stade de la VNI, nous avons choisi de tester la faisabilité et la pertinence :

- des mesures de la VMM

Etant donné qu'il existe peu de données sur les critères d'acceptabilité de la VMM, aucune valeur de fréquence respiratoire ou de volume courant ne peut être retenu comme critère de qualité. Pour s'assurer du caractère maximal de l'effort, les patients ont dû répéter au minimum deux manœuvres sans dépasser une variabilité de 15%

- des mesures répétées de la $P_{i_{MAX}}$ (Figure 3)

Nous avons choisi le protocole suivant : l'effort inspiratoire doit être maintenu pendant 10 secondes puis le patient a 5 secondes de repos avant de recommencer la manœuvre. Le temps inspiratoire est donc de 10 secondes et le temps total de 15 secondes avec un rapport T_i/T_{tot} de 0,67. Chaque cycle était répété 10 fois.

- des mesurées répétées du SNIP (Figure 3)

La principale difficulté que les patients atteints de SLA rencontrent lors des mesures répétées de P_{iMAX} est de maintenir bien occluse la bouche autour du capteur de pression lorsqu'ils présentent une atteinte bulbaire débutante.

Nous avons donc développé de façon similaire des mesures répétées de la pression nasale au cours de reniflements intermittents maximaux (SNIP). La manœuvre de reniflement est plus facilement réalisée et ne demande qu'une collaboration minimale des patients même si l'intérêt de mesures répétées n'a jamais été prouvé (69).

Par analogie, nous avons répété la manœuvre 10 fois avec un rythme soutenu pour obtenir $T_i/T_{tot} \geq 0,5$.

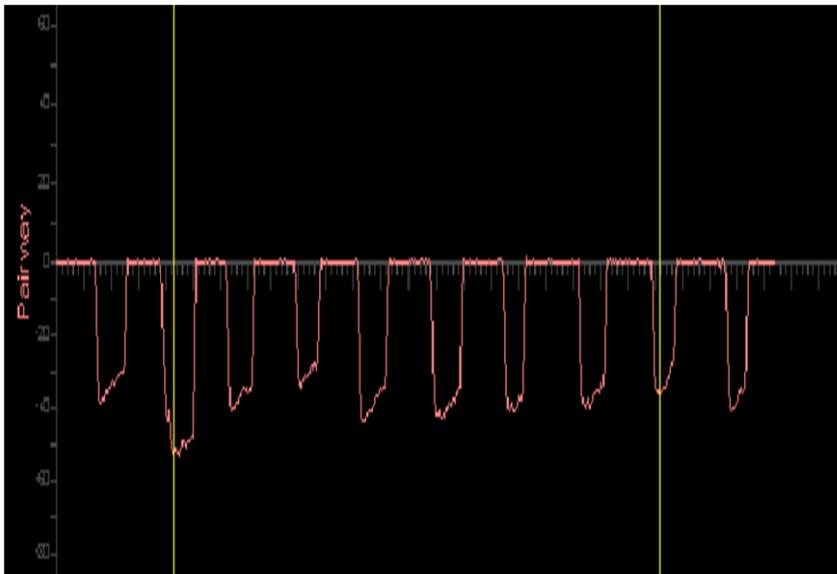
Pendant toutes les manœuvres, des encouragements verbaux sont donnés en permanence afin d'obtenir l'amplitude de pression maximale et le patient voit l'écran de l'ordinateur qui permet un rétro-contrôle visuel de la pression buccale puis nasale (Figure 4).

La présence d'une fatigue des muscles respiratoires se caractérisent par une perte de force et une chute de la vitesse de relaxation au cours de la manœuvre fatigante. La pression maximale atteinte au pic (P_{pic}) pour les SNIP répétés ou la pression moyenne développée pendant une seconde au plateau au cours des P_{iMAX} répétées (P_{1sec}) et la MRR sont donc comparés de la première à la dixième manœuvre (Figure 3).

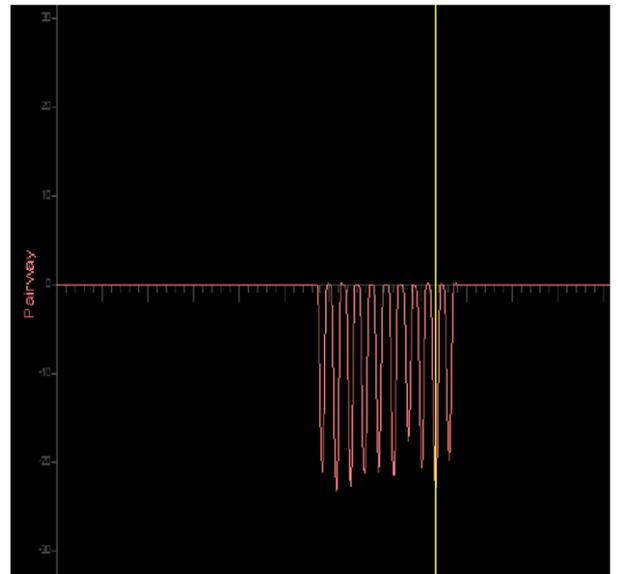
Figure 4 : Photographie de l'écran de contrôle de l'ordinateur permettant le rétro-contrôle visuel des courbes de pression au cours des séries de $P_{i_{MAX}}$ (A) et de SNIP (B)

Cette visualisation en direct des pressions buccales et nasales pendant les séries de $P_{i_{MAX}}$ et de SNIP participe à obtenir des patients la réalisation des manœuvres maximales.

A. Série de $P_{i_{MAX}}$



B. Série de SNIP



2.3. Evaluation de l'efficacité de la ventilation non-invasive

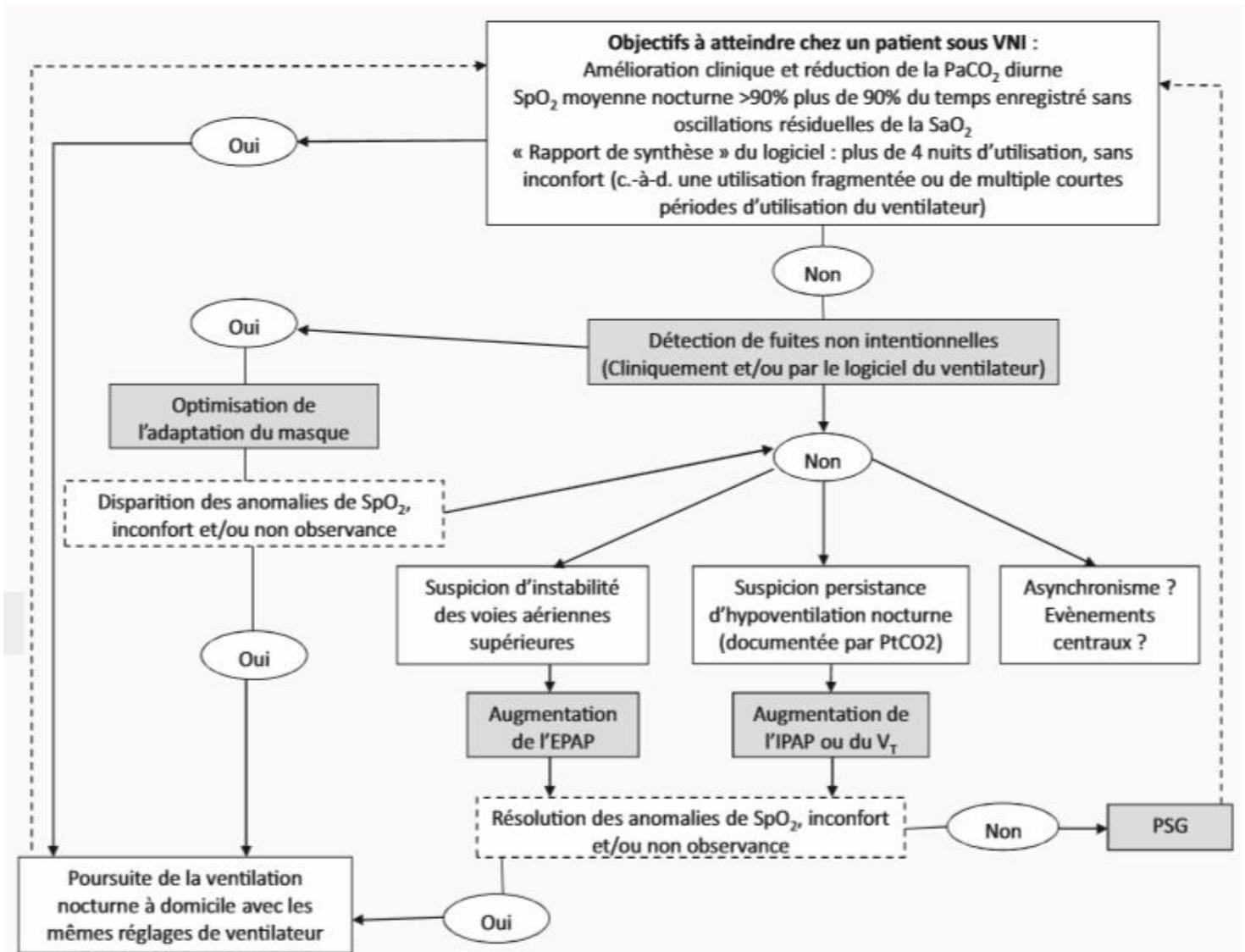
Nous avons étudié des malades qui avaient une VNI efficace. La définition d'une VNI efficace est développée ici.

L'objectif de la VNI à domicile est de corriger l'hypoventilation diurne et nocturne et les symptômes associés. Assurer une saturation nocturne en oxygène adéquate revêt une importance particulière puisqu'il a été récemment démontré que les patients atteints de SLA, chez qui il persistait une désaturation nocturne < 90 % pendant plus de 5% de la nuit avaient une moins bonne survie que les patients chez qui la VNI permet une parfaite correction de l'oxymétrie nocturne (157).

Les désaturations résiduelles peuvent être expliquées par de profonds changements physiologiques liés au sommeil qui modifie le contrôle ventilatoire, le recrutement des muscles respiratoires ou la perméabilité des voies aériennes. De plus, l'application d'une pression positive intermittente peut par elle-même induire des événements respiratoires anormaux. Les diminutions récurrentes de la commande ventilatoire avec ou sans fermeture de la glotte, la présence d'une instabilité des voies aériennes et d'évènements obstructifs résiduels ou les asynchronies patient-ventilateur sont susceptibles de réduire l'efficacité de la VNI. De plus, comme la VNI repose sur un système non hermétique, des fuites non intentionnelles répétées peuvent compromettre l'efficacité de la VNI. Certains auteurs recommandent la réalisation d'une polygraphie ou d'une polysomnographie complète (PSG) pour la surveillance de la VNI nocturne (158). Toutefois, en raison du manque de disponibilité de ces examens et de la complexité de l'interprétation des signaux respiratoires sous VNI qui nécessite un haut niveau d'expertise, cette pratique n'est pas systématique et des outils simplifiés ont été développés (159).

Selon les dernières recommandations d'expert, une approche combinant la gazométrie artérielle, l'oxymétrie nocturne et les données extraites des logiciels intégrés aux ventilateurs de domicile paraît appropriée. L'efficacité de la VNI a été vérifiée pour chaque patient selon le dernier algorithme proposé (Figure 5).

Figure 5: Algorithme pour la surveillance de la ventilation non-invasive pendant le sommeil (d'après (159))



Abréviations : IPAP : pression inspiratoire positive; PaCO₂ : pression artérielle en dioxyde de carbone; PtcCO₂ : pression transcutanée du dioxyde de carbone; PSG : polysomnographie; SaO₂ : saturation artérielle en oxygène; SpO₂ : saturation mesurée par l'oxymètre de pouls; Vt : volume courant.

2.4 Evaluation de la dyspnée

La dyspnée est définie comme une sensation subjective d'inconfort respiratoire, qui se compose de multiples sensations distinctes qualitativement et quantitativement, sous-tendues par les mécanismes différents généralement intriqués, dont l'affect est désagréable et qui entraîne des réponses comportementales susceptibles d'altérer le mode et la qualité de vie des patients. L'intensité de l'affect négatif varie indépendamment de l'intensité de la sensation elle-même et l'impact émotionnel et comportemental qui l'accompagne est également variable.

En bref, l'apparition de la dyspnée implique un déséquilibre entre la copie de la commande respiratoire centrale et la réponse du système ventilatoire. L'intégration des afférences respiratoires dans les aires cérébrales dédiées à l'intéroception génère les sensations d'inconfort respiratoire.

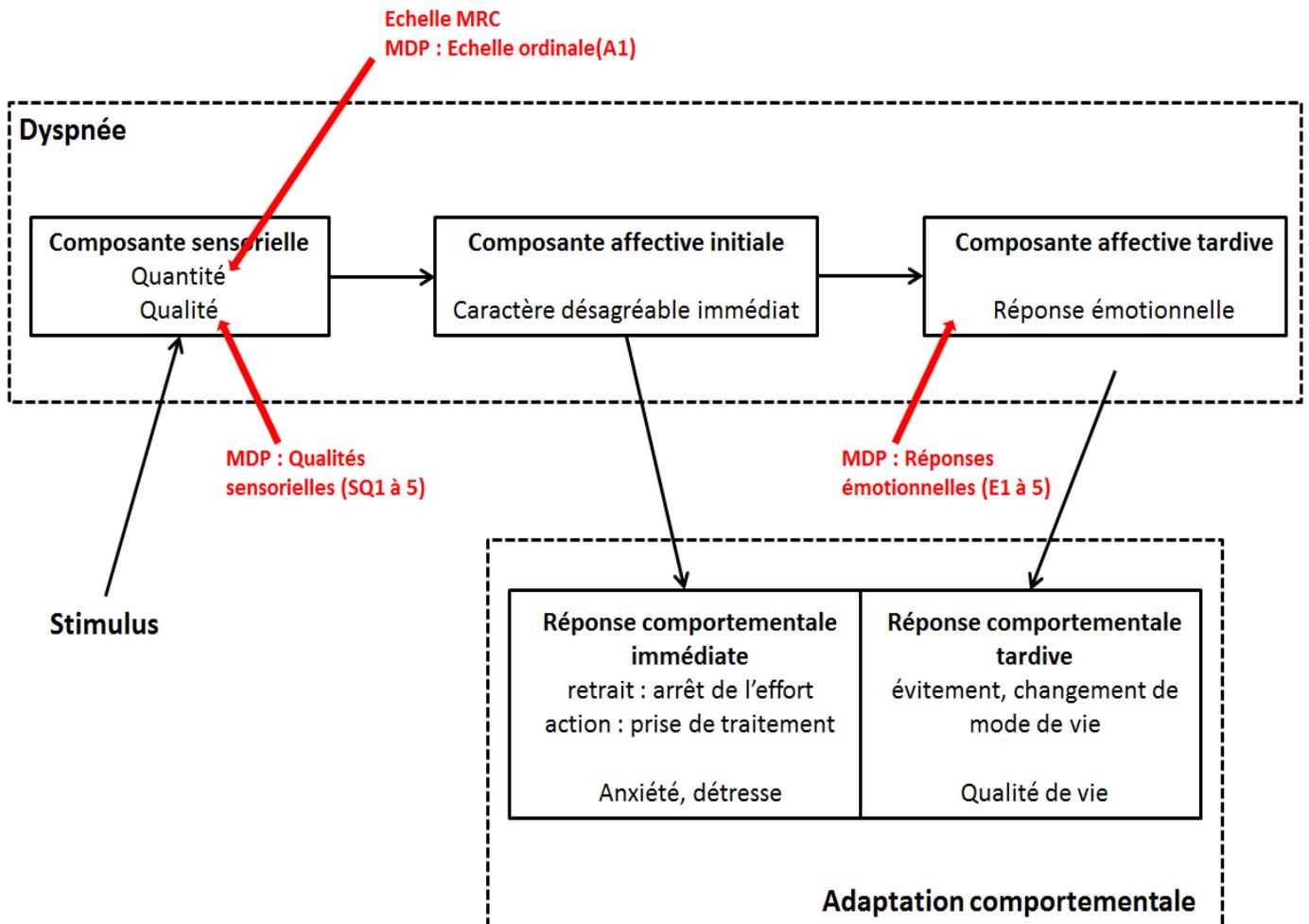
Les récentes avancées dans la compréhension des mécanismes de la dyspnée ont permis d'identifier non pas une mais plusieurs sensations de dyspnée dont les mécanismes sont différents, aussi bien les afférences respiratoires que les zones d'intégration cérébrales impliquées. La dyspnée n'est donc pas une sensation univoque, elle constitue, comme la douleur, un symptôme multidimensionnel. Elle possède à la fois une composante sensorielle et une composante affective. La composante sensorielle distingue trois principales sensations de dyspnée : l'effort / le travail inspiratoire excessif qui est rapporté à une charge mécanique excessive, la soif d'air en lien avec l'hypercapnie et la constriction thoracique en lien avec la bronchoconstriction. La composante affective de la dyspnée est, quant à elle, responsable d'émotions diverses comme la dépression, l'anxiété ou la peur.

Si les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent la dyspnée restent mal connus, on dispose d'échelles et de scores validés pour évaluer la dyspnée dans ses différentes composantes (Figure 6).

Une première évaluation unidimensionnelle a été effectuée en utilisant la classique échelle modifiée du Medical Research Council (MRC, Annexe 7) (160).

Le caractère multidimensionnel de la dyspnée a été exploré en utilisant la version française du questionnaire *Multidimensional Dyspnea Profile* (MDP, Annexe 8) (161, 162). L'intensité de l'inconfort respiratoire est coté en utilisant une échelle ordinale de 0 (pas d'inconfort respiratoire) à 10 (inconfort respiratoire insupportable) (score A1). Les dimensions sensorielles et affectives de la dyspnée sont ensuite évaluées en graduant leur importance sur dix échelles visuelles analogiques. Cinq items concernent les qualités sensorielles (SQ1 à SQ5) ; un score de 10 indique une sensation de la plus forte intensité imaginable. Cinq autres items concernent les réponses émotionnelles tardives (E1 à E5) ; un score de 10 indique un sentiment éprouvé de la pire façon concevable. Un score sensoriel est calculé en additionnant les réponses aux items A1 et SQ1 à 5 (score maximal de 60). Un score émotionnel est calculé en additionnant les réponses aux items E1 à 5 (score maximal de 50).

Figure 6 : Modèle multidimensionnel de la dyspnée et méthodes d'évaluation des composantes sensorielles et affectives d'après (132, 138, 161)



Abréviations : MDP : Questionnaire *Multidimensional Dyspnea Profile* ; MRC : Echelle modifiée du *Medical Research Council* ; SQ : descriptifs sensoriels de la dyspnée (*Sensorial Qualities*)

3. Mesure de la dépense énergétique

L'évaluation nutritionnelle comprenait une mesure de la taille et du poids pour le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), en retenant le seuil de 20 kg/m^2 pour parler de malnutrition.

La dépense énergétique de repos (DER) correspond au métabolisme basal et à l'effet de la maladie ou traitements, en dehors de toute activité physique, au moins 10 heures après un repas, en condition de neutralité thermique et en l'absence d'un effort physique important dans les 24 heures précédentes.

La DER peut être prédite en utilisant des équations prédictives. La plus fréquemment utilisée est celle développée par Harris et Benedict (163) en 1918 chez les sujets sains. Le métabolisme basal est calculé à partir de grandeurs physiologiques ou anthropométriques pondérées par des coefficients qui reflètent la variabilité du modèle prédictif.

DER/24 heures chez l'homme = $13,7516 \times \text{Poids(kgs)} + 500,33 \times \text{Taille(m)} - 6,7550 \times \text{Age(ans)} + 66,473$

DER/24 heures chez la femme = $9,5634 \times \text{Poids(kgs)} + 184,96 \times \text{Taille(m)} - 4,6756 \times \text{Age(ans)} + 655,0955$

Cette formule permet d'établir la DER théorique (DER_{th}). L'hypermétabolisme est défini par un rapport DER mesurée / DER calculée $\geq 110 \%$. L'hypométabolisme est défini par un rapport DER mesurée / DER calculée $\leq 90 \%$.

S'il a été démontré que la formule de Harris et Benedict était la plus adaptée à la majorité des patients atteints de SLA (164, 165), toutes les études concernaient des malades sans insuffisance respiratoire. Plusieurs travaux ont démontré que la formule de Harris et Benedict n'était pas adaptée aux patients neuromusculaires au stade de l'insuffisance respiratoire (46), y compris pour les patients atteints de SLA (166-168). Le statut nutritionnel des patients atteints de SLA reste difficile à estimer par de formules. Une mesure réelle de la DER est donc indispensable.

Dans ce travail, nous avons utilisé la calorimétrie indirecte réalisée avec un appareil Quark RMR™ (Cosmed, Rome, Italie). C'est la méthode la plus fiable pour estimer la dépense énergétique d'un malade donné à un moment particulier. Elle permet aussi de mesurer cette dépense énergétique dans des conditions extrêmes ou complexes en réanimation.

Cette méthode repose sur la mesure de la consommation d'oxygène ($V'O_2$) et la production de gaz carbonique ($V'CO_2$) sous une cagoule transparente ventilée, le *Canopy*. Cette méthode de mesure est destinée aux patients en ventilation spontanée : les gaz inspirés et expirés sont mélangés sous le *Canopy* et pompés jusqu'à l'analyseur de gaz à un débit continu entre 40 et 80l/min selon le poids du patient (169). Pour les patients sous ventilation mécanique, l'analyseur de gaz doit être positionné sur la sortie des gaz expirés du respirateur (170). Cette méthode conçue par le fabricant spécifiquement pour les patients en réanimation ne peut pas être utilisée en VNI puisque tous les respirateurs de domicile fonctionnent avec un circuit monobranche où les gaz expirés sont évacués dans l'atmosphère ambiante au niveau des orifices de fuites intentionnelles du masque (Figure 7). Deux études menées chez le sujet sain (166, 171) ont montré que la mesure de la DER restait fiable en plaçant les malades ventilés sous le *Canopy*. Lorsque nous avons tenté d'utiliser cette technique avec notre matériel (l'étude de Smallwood *et coll.* (171) utilise un nouveau modèle de *Canopy* de plus petite taille, l'étude de Siirala *et coll.* (166) utilise un calorimètre d'une autre marque le Deltatrac II™, Datex, Helisinki, Finlande), les mesures de $V'O_2$ et de $V'CO_2$ étaient aberrantes (Figure 8). Nous avons fait l'hypothèse que : 1/ l'application de niveaux plus élevés d'IPAP et d'EPAP pouvait créer une surpression dans le *Canopy* et être à l'origine de fuites, 2/ la pression positive intermittente modifie le débit continu d'échantillonnage du mélange de gaz vers l'analyseur, 3/ le débit du calorimètre est insuffisant par rapport au débit supérieur à 100l/min généré par la turbine du ventilateur dans le cadre d'une ventilation à fuites intentionnelles.

Nous avons donc été contraints de développer une autre méthode de mesure. Au cours de la ventilation spontanée en air ambiant (DER_{VS}), la consommation en oxygène et la production de CO_2 étaient mesurées par un capteur fixé à l'extrémité d'un masque naso-buccal étanche. Au cours de la VNI (DER_{VNI}), l'air inspiré est amené du respirateur au masque

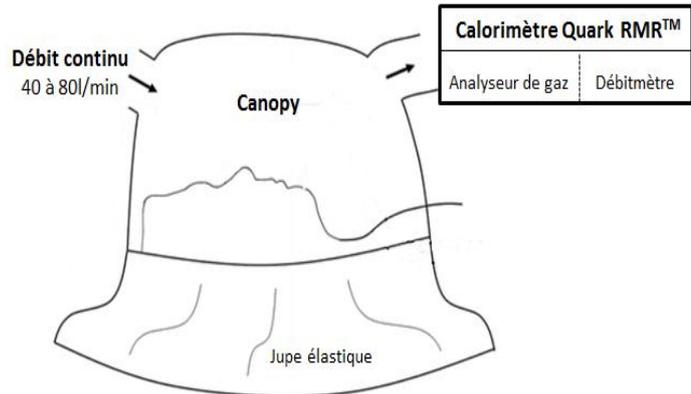
par un tuyau unique. L'air expiré est délivré dans la chambre via une fuite calibrée en aval du capteur mesurant la $V'O_2$ et la $V'CO_2$ (Figure 9 et 10).

Préalablement à l'étude, cette méthodologie a été mise au point sur 6 sujets sains pour vérifier d'une part que la mesure de la DER en ventilation spontanée par la méthode du *Canopy* était équivalente à la mesure effectuée par l'analyseur de gaz cycle à cycle et d'autre part que la DER ne diminue pas significativement sous VNI.

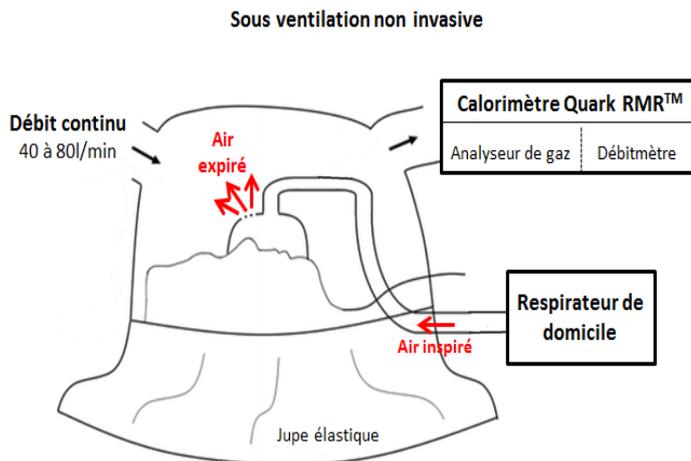
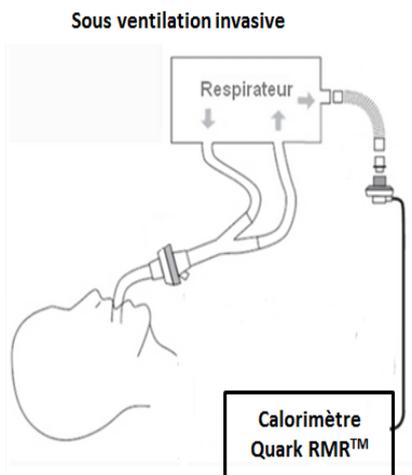
Les mesures étaient effectuées avant 10 h du matin après une nuit à jeun et 20 minutes de repos en position semi-assise dans une pièce calme et chauffée entre 20 et 24°C. N'étaient prises en compte que les valeurs obtenues à l'état stable métabolique (moins de 5% de variation pour les données de $V'O_2$, $V'CO_2$ et Quotient Respiratoire pendant au moins 15 minutes).

Figure 7 : Méthodes de référence publiées pour la mesure de la dépense énergétique de repos en ventilation spontanée (A) et sous ventilation mécanique (B) d'après (166, 170, 171)

A. Méthode de référence de mesure de la DER en ventilation spontanée (Canopy)



B. Méthodes de mesure publiées de la DER sous ventilation mécanique



Abréviations : DER : dépense énergétique de repos

Figure 8 : Exemple chez un volontaire sain d'échec de mesure de la dépense énergétique sous ventilation non invasive.

Les résultats sont aberrants, inférieurs à 400kcal/24h.

Plusieurs éléments sont susceptibles de les expliquer en faussant les mesures de $V'O_2$ et de $V'CO_2$:
1/ l'application de niveaux plus élevés d'IPAP et d'EPAP pouvait créer une surpression dans le *Canopy* et être à l'origine de fuites, 2/ la pression positive intermittente modifie le débit continu d'échantillonnage du mélange de gaz vers l'analyseur, 3/ le débit du calorimètre est insuffisant par rapport au débit généré par la turbine du ventilateur.

Abréviations : DER : dépense énergétique de repos

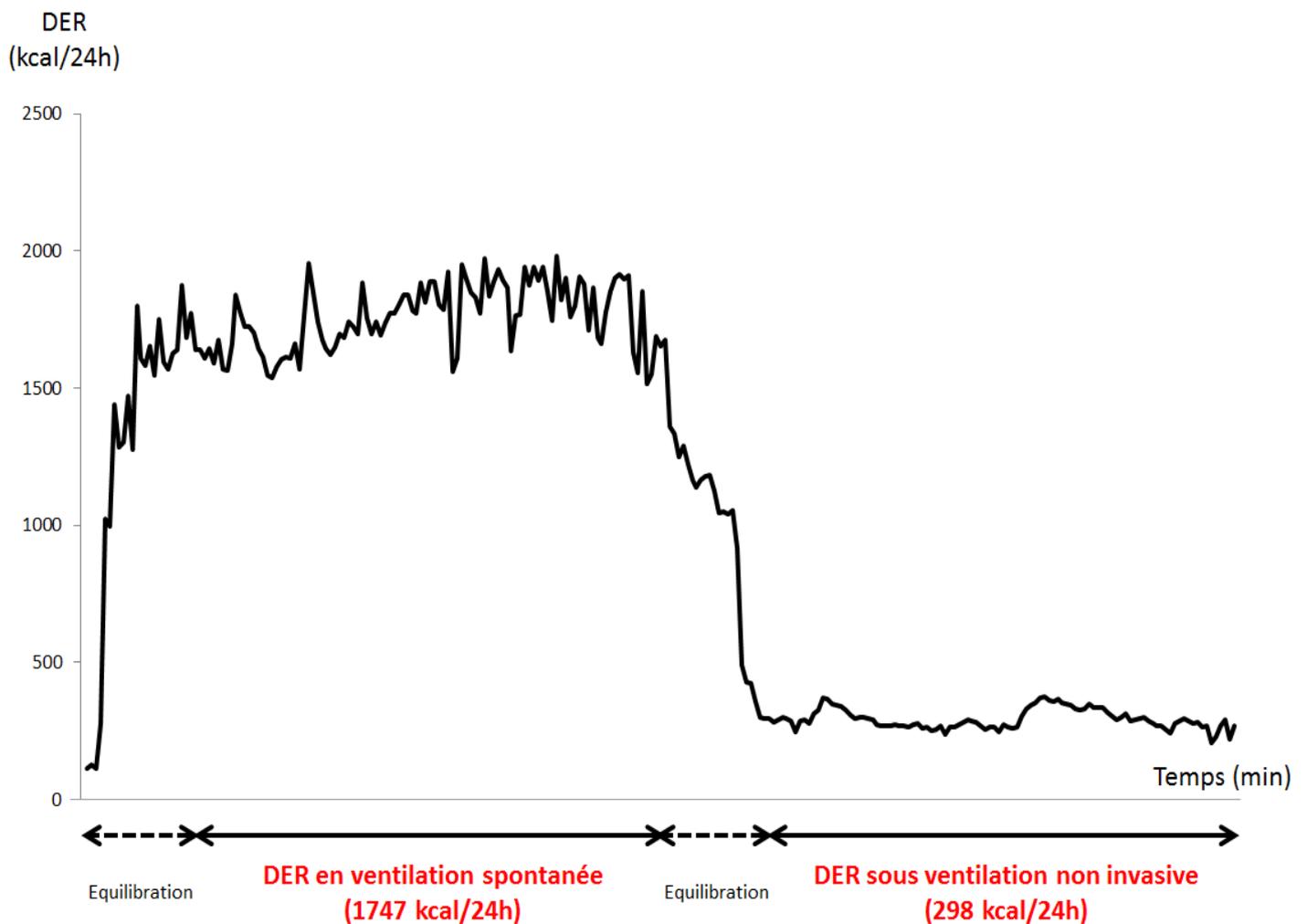
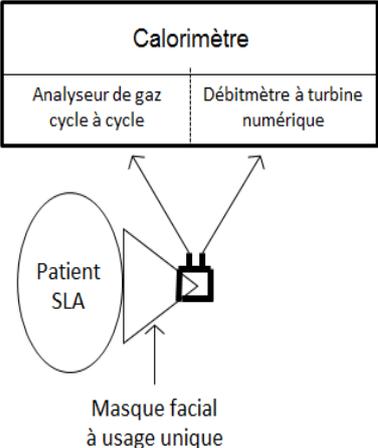
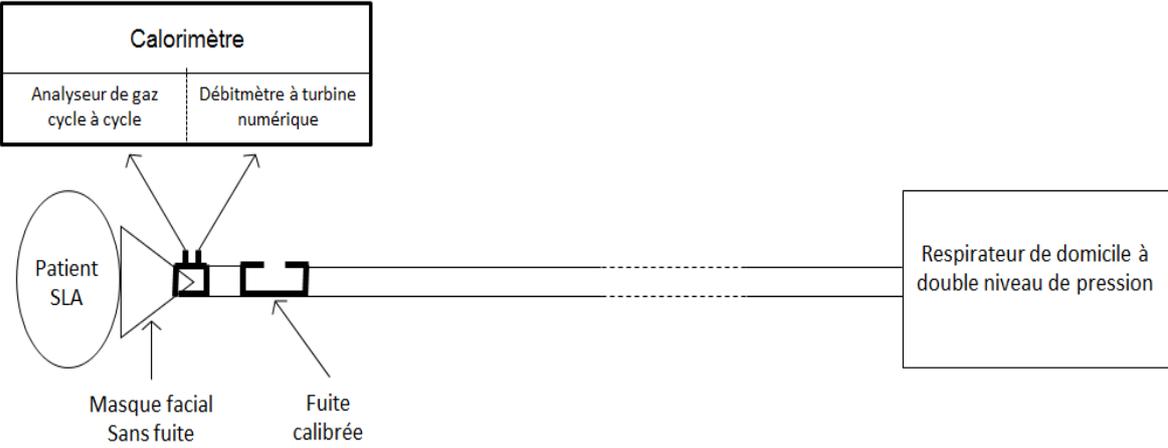


Figure 9 : Méthode de mesure de la dépense énergétique de repos en ventilation spontanée (A) et sous VNI (B) par calorimétrie indirecte.

A. Mesure de la DER en ventilation spontanée

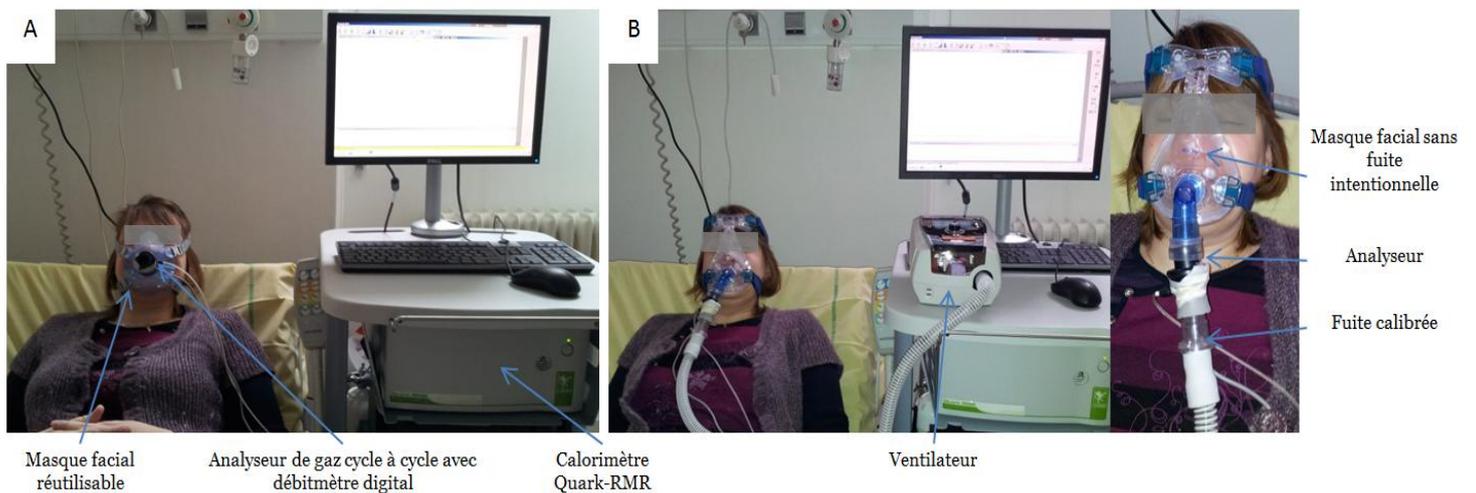


B. Mesure de la DER sous VNI



Abréviations : DER : dépense énergétique de repos

Figure 10 : Photographie de la mise en place des techniques de mesure de la dépense énergétique de repos en ventilation spontanée (A) et sous VNI (B) par calorimétrie indirecte.



4. Exploration de la commande ventilatoire

Conditions expérimentales :

Les patients sont installés pour l'enregistrement en position semi-assise avec la tête, le cou, les bras et le dos bien maintenus. Pour les distraire des conditions expérimentales mais aussi de leurs sensations respiratoires, ils regardent la télévision pendant toute l'expérimentation. On leur donne la consigne de se détendre mais de garder les yeux ouverts pour éviter tout risque d'endormissement tout en évitant les amples et brusques mouvements des yeux.

On procèdera à l'enregistrement dans deux conditions successives :

- en ventilation spontanée (charge inspiratoire maximale)
- sous VNI en connectant les patients à leur propre respirateur de domicile. Tous les patients sont ventilés en mode assisté-contrôlé et utilisent le même modèle de respirateur (Stellar[®], ResMed, Bella Vista, Australie). On utilise les réglages habituels pour garantir le meilleur confort ventilatoire possible en dehors de la fréquence respiratoire qu'on augmente de 2/min. Ainsi, la majorité des cycles respiratoires sont contrôlés tout en restant synchrones (cycles respiratoires déclenchés par le respirateur sans qu'un effort inspiratoire du patient ne soit nécessaire = charge inspiratoire nulle)

On a considéré qu'environ 10 minutes étaient nécessaires pour atteindre un état stable. Des études précédentes ont permis d'établir que le moyennage d'environ 80 cycles respiratoires était nécessaire pour identifier clairement la présence d'un PPI et que cela nécessitait l'acquisition d'environ 120 cycles respiratoires pour tenir compte du rejet des segments artéfactés. C'est pourquoi l'enregistrement devait durer au moins 120 cycles respiratoires après la fin de la période d'équilibration. Chaque session d'enregistrement a donc duré environ 30 minutes.

Recueil des signaux

La Figure 11 résume la méthodologie de recueil et de traitement des signaux respiratoires électroencéphalographiques et électromyographiques. On a utilisé la méthode simplifiée élaborée au sein du laboratoire (172).

Signaux respiratoires

Les malades respirent dans des lunettes nasales en ventilation spontanée ou dans un pneumotachographe placé après le masque, sur le circuit du ventilateur. Le débit respiratoire est enregistré grâce à un capteur de pression différentiel ± 2 cmH₂O (Validyne DP 45-18, Northridge, CA). La pression des voies aériennes supérieures est enregistrée sous VNI par un capteur qui est monté en série avec le pneumotachographe puis connecté à un capteur de pression différentiel ± 140 cmH₂O (Validyne DP 15-32, Northridge, CA).

Electroencéphalogramme

Des électrodes cupules (cupules AgCl, Nihon Kohden, Tokyo, Japon) permettent l'enregistrement de l'électroencéphalogramme après application d'un gel conducteur (EasyCap, Brain Products GmbH, Germany). Elles sont positionnées sur le scalp grâce à un bonnet élastique selon le système international 10-20 en Fp1, Fpz, Fp2, F3, Fz, F4, Fcz, C3, Cz, C4, P3 et P4. Les électrodes de référence sont placées au niveau des lobes des oreilles et l'électrode de terre au niveau de Fcz.

L'impédance de l'interface peau – électrode est surveillée et maintenue en dessous de 5 kOhms. Ces électrodes sont reliées à un dispositif de recueil du signal (logiciel V-Amp, Brain Products GmbH, Germany) assurant conjointement le filtrage (bande passante 0,01-5Hz), la numérisation à une fréquence d'échantillonnage de 2 kHz et le stockage sous forme de fichier informatique permettant une analyse ultérieure

Electromyogramme de surface :

Les activités électromyographiques sont recueillies à l'aide de paires d'électrodes de surface positionnées en regard des groupes musculaires d'intérêt (173). L'EMG du muscle scalène est recueilli par deux électrodes espacées de 2 cm placées en regard du chef moyen du

muscle scalène droit, 2 cm au-dessus de la clavicule. L'EMG du muscle intercostal parasternal est recueilli par deux électrodes, la première placée dans le 3^{ème} espace intercostal à 2 à 3 cm du bord du sternum, la seconde placée sur une des côtes adjacentes (l'analyse de ce signal s'est ensuite révélée inexploitable, trop artéfactée par l'électrocardiogramme). L'électrode de terre commune de l'EMG était placée sur les reliefs osseux de l'épaule droite.

Les électrodes étaient connectées à un dispositif de recueil du signal (Neuropack, Nihon Kohden, Tokyo, Japon) assurant le filtrage de l'EMG (bande passante 20-3000Hz) et son amplification (gain 1000 à 2000). Ce signal était numérisé à une fréquence d'échantillonnage de 2 kHz (Chart version 7.0, AD Instruments, Castle Hill, Australia), puis stocké sous forme de fichier informatique permettant une analyse ultérieure.

Traitements des signaux électriques

Electroencéphalogramme

Les électrodes de référence, initialement placées au niveau des lobes des oreilles, sont soumises aux mouvements respiratoires et sont à l'origine d'ondulations rythmiques du tracé électroencéphalographique (EEG). Lors de l'analyse a posteriori, on a choisi de référencer les signaux EEG à une référence moyenne.

Le repérage du début de l'inspiration mécanique, défini par le franchissement du zéro par le signal de débit ascendant, a permis de diviser le signal EEG en autant de segments que de cycles inspiratoires. Ces segments de 3 secondes étaient synchronisés au début de l'inspiration. Ils débutaient 2.5 secondes avant le début de l'inspiration et s'achevaient 0.5 après celle-ci. Tous les segments comportant des artéfacts, c'est-à-dire une activité EEG dépassant d'au moins 20 % l'activité de base ou se trouvant synchrone d'une intense activité EOG, sont manuellement rejetés et exclus de l'analyse ultérieure. Tous les segments d'activité EEG ainsi obtenus après rejet sont moyennés.

Les tracés moyennés ainsi obtenus sont visuellement analysés par trois experts de la méthode entraînés. La présence d'un PPI est retenue si une négativité précédant de 0,5 à 2

secondes le début de l'inspiration est identifiée. Si la présence d'un PPI était retenue, son amplitude, sa pente et son aire sous la courbe sont calculées.

La même méthode de moyennage est ensuite utilisée pour regrouper les tracés de plusieurs patients.

Electromyogramme de surface du muscle scalène

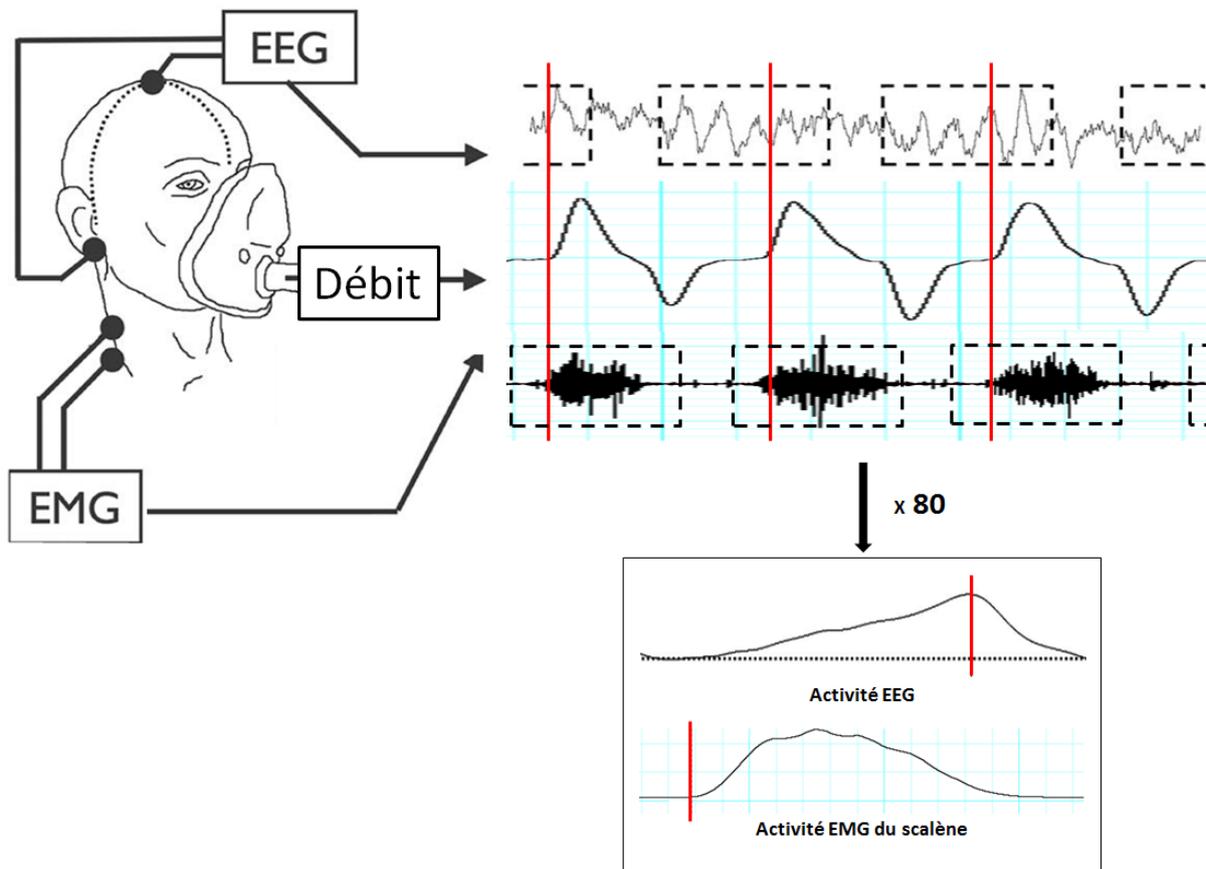
Pour quantifier l'activité électromyographique du muscle scalène, la méthode de rétromoyennage proposée par Hug *et coll.* a été utilisée (174).

L'énergie électrique globale du signal peut être évaluée par le calcul de la racine carrée de la moyenne du signal EMG, appelée Root Mean of Squares ou RMS. Le signal RMS a été calculé sur le signal EMG redressé à l'aide du logiciel d'acquisition des données (Chart, AD Instruments, Castle Hill, Australie) en utilisant une fenêtre fixe de 1 ms.

Pour chaque sujet, dans chaque condition, le début de l'inspiration est identifié lorsque le signal ascendant du débit franchit le 0. Le signal RMS continu de l'EMG est divisé en autant de segments que de cycles ventilatoires comme c'est le cas pour l'EEG. Ces segments commençaient 1 seconde avant le début de l'inspiration pour finir 2 secondes après afin d'inclure toute la bouffée d'activité EMG inspiratoire. Ensuite, les 70 à 80 segments d'activité EMG ainsi obtenus sont moyennés. L'enveloppe RMS moyenne de l'EMG inspiratoire ainsi obtenue est utilisée pour déterminer l'amplitude maximale de la courbe au pic (EMG_{max}) et l'aire sous la courbe (EMG_{AUC}).

Seule l'activité du muscle scalène a ainsi été analysée car il a été impossible, pour analyser l'activité du muscle parasternal, de s'affranchir de l'activité électrique cardiaque. Elle est restée malgré différents filtres appliqués, plus ample en RMS que la bouffée d'activité EMG inspiratoire.

Figure 11 : Etapes du traitement du signal électro-encéphalographique d'après (172)



L'EEG, l'EMG du muscle scalène et le débit ventilatoire sont enregistrés en continu de façon synchrone.

1/ Identification du début de l'inspiration mécanique à partir du signal de débit

2/ Définition d'époques électroencéphalographiques débutant 2.5 secondes avant et finissant 0.5 secondes après l'inspiration et d'époques électromyographiques débutant 1.0 seconde avant et finissant 2.0 secondes après l'inspiration

3/ La racine carrée du signal EMG (RMS) est calculée (étape non visible sur ce tracé)

4/ Moyennage d'au moins 80 époques remplissant les critères de qualité

La vignette en bas à droite de la figure représente le résultat de ce moyennage (en haut, électro-encéphalogramme enregistré en Cz en présence d'un potentiel pré-inspiratoire ; en bas, signal RMS de l'activité électromyographique du scalène).

RESULTATS

Les résultats présentés dans cette partie sont issus de trois études expérimentales.

La première étude a fait l'objet d'une publication dans la revue BMC Pulmonary Medicine :

Georges M, Morélot-Panzini C, Similowski T, Gonzalez-Bermejo J.

Noninvasive ventilation reduces energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis.

BMC Pulm Med. 2014 Feb 7;14:17.

Cet article est accessible aux adresses URL suivantes :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3922008/>

<http://www.biomedcentral.com/1471-2466/14/17>

Les résultats de la deuxième partie de l'étude sont ensuite présentés.

L'article relatif à la troisième étude est soumis au journal *Brain* :

Georges M, Moraviec E, Raux M, Gonzalez-Bermejo J, Pradat PF, Similowski T, Morelot-Panzini C.

Respiratory-related cortical activity in amyotrophic lateral sclerosis with respiratory failure.

Un résumé en français comportant l'objectif, la méthodologie et les résultats principaux précède chaque article.

ETUDE 1 : Access Métabolisme

Bases théoriques

La SLA est une maladie neurodégénérative caractérisée par une perte inexorable des premiers et seconds neurones moteurs. Au cours de l'évolution, il apparaît une insuffisance respiratoire restrictive dont le mécanisme principal est une dysfonction diaphragmatique secondaire à la dégénérescence progressive des motoneurones phréniques. La faiblesse diaphragmatique se complique d'une hypoventilation alvéolaire et est la principale cause de morbidité et de mortalité des malades (24). Son traitement repose sur la VNI qui améliore la survie comme la qualité de vie des malades (34).

Jusqu'à 67.7% des patients atteints de SLA présentent un état hypermétabolique défini par une augmentation de la DER (47-49). Or, la DER est un déterminant du poids. La malnutrition définie par un IMC inférieur à 20 kg.m^{-2} comme la perte de poids sont des facteurs pronostiques indépendants et ont un impact péjoratif sur la survie des patients atteints de SLA (50, 60, 175, 176).

Les patients atteints de SLA souffrant d'une faiblesse diaphragmatique progressive ont une activation des MIED (41) et notamment des muscles accessoires du cou dont la contraction inspiratoire phasique se traduit cliniquement par un pouls inspiratoire et une respiration abdominale paradoxale (42). Plusieurs éléments plaident en faveur d'une efficacité mécanique paradoxale des MIED. Ainsi, les muscles du cou se révèlent anormalement capables de générer des pressions intra-thoraciques efficaces à l'inspiration (43). De plus, leur capacité à générer une pression inspiratoire est corrélée à la capacité vitale, dont la chute reflète la gravité de la dysfonction diaphragmatique. Ce phénomène peut être interprété comme un mécanisme compensateur. Le transfert du travail respiratoire du diaphragme vers les MIED est impliqué dans le maintien d'une ventilation alvéolaire adéquate.

Hypothèses

On suppose que l'hyperactivité paradoxale compensatrice des MIED pourrait contribuer à la DER. La VNI en prenant en charge le travail ventilatoire soulagerait les muscles du cou et réduirait ainsi la DER.

Méthodologie

Seize patients (12 hommes - 4 femmes, âge : 68 [56.6-73] ans, IMC : 21.4 [19.1-26.6] kg.m⁻²) souffrant d'une SLA probable ou certaine selon les critères de l'El Escorial ont été inclus (score ALFFRS-R : 31 [26.5-35], score de Norris bulbaire : 35 [26.2-38]). Tous présentent une paralysie diaphragmatique (CV en position assise : 47 [35-54]% de la norme, Pi_{MAX} : 31 [19.7-58.2]cmH₂O, PaCO₂ : 45 [42.5-48]mmHg) qui se traduit par la présence d'un pouls respiratoire en décubitus dorsal et qui justifie la mise en place récente d'une VNI. Les évaluations respiratoire, neurologique et métabolique sont réalisées le même jour dès que la VNI nocturne est bien tolérée et jugée efficace après les premiers ajustements des paramètres ventilatoires, selon les dernières recommandations d'expert (159). Dix patients sont ainsi enregistrés après la première nuit tandis que six autres sont étudiés dans un délai de 32 à 96 nuits. On a utilisé la calorimétrie indirecte pour mesurer la DER en ventilation spontanée (DER_{VS}) et sous VNI (DER_{VNI}) selon la procédure décrite dans le chapitre Méthodes. Les valeurs obtenues sont comparées à la DER théorique (DER_{th}) établie par les formules de Harris et Benedict.

Résultats

Sous VNI, l'examen clinique montrait une disparition de l'activité inspiratoire des muscles du cou et la ventilation corrigeait l'hypoventilation alvéolaire diurne et nocturne. Même si nos patients n'étaient pas hypermétaboliques, avec au contraire une DER_{VS} plus faible que la DER_{th} d'en moyenne 11%, la DER diminuait significativement sous VNI (DER_{VNI} : 1149 [1001 - 1309] kcal/24h versus DER_{VS} : 1197 [1054-1402] kcal/24 h, p=0,03). La DER chute donc sous VNI de 7% en moyenne (Figure 12). La DER_{VS} et la DER_{VNI} sont significativement corrélées au

sexe, au score de Norris bulbaire, à la capacité vitale en position assise et à la Pi_{MAX} (Tableau 2).

Conclusion

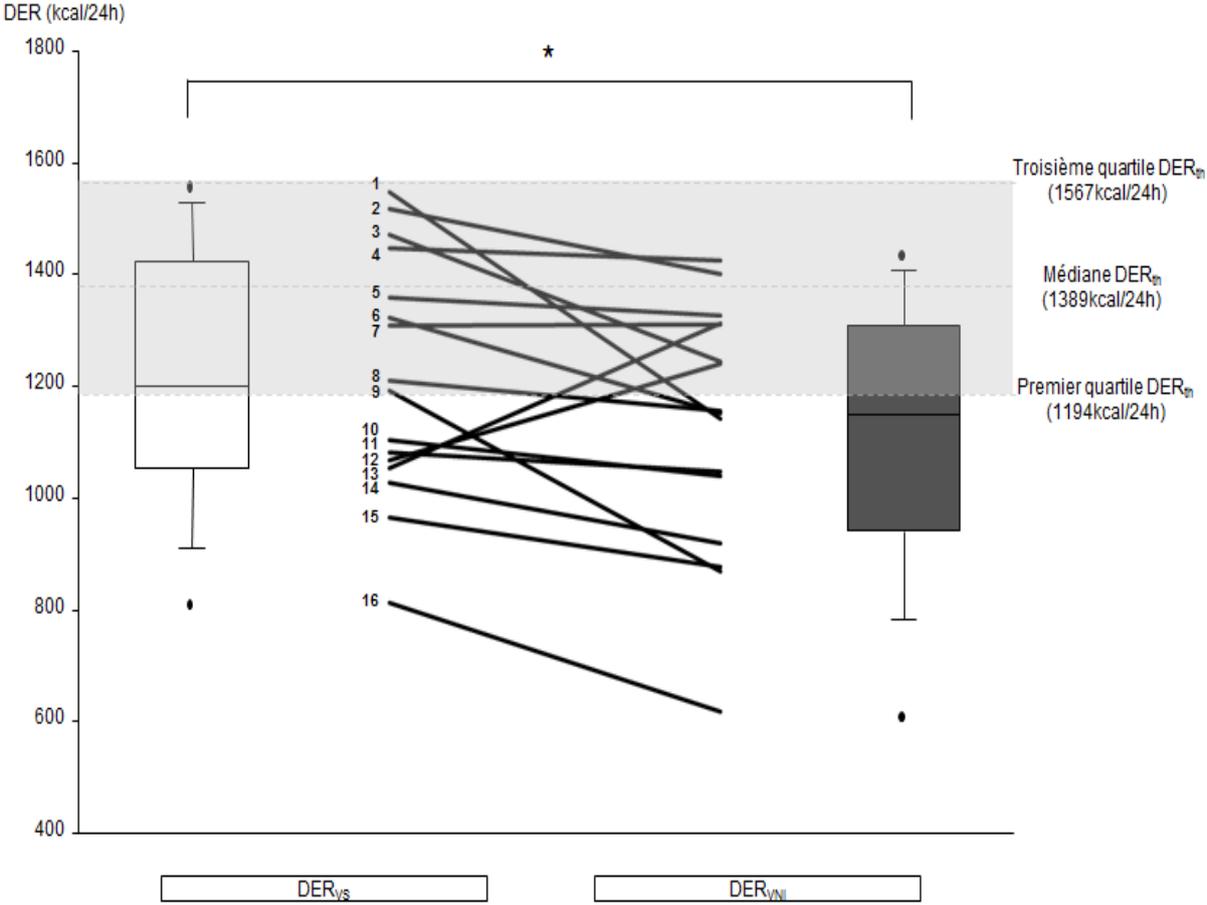
La VNI est susceptible de réduire la dépense énergétique des patients atteints de SLA, même s'ils sont hypométaboliques, probablement en soulageant le travail respiratoire imposé aux MIED pour compenser la paralysie diaphragmatique.

Les différences importantes concernant la DER des patients SLA dans la littérature, allant d'un hypermétabolisme (47-49) à un hypométabolisme franc chez les malades trachéotomisés ventilés en permanence (60, 177) pourrait être expliqué par la consommation d'énergie des muscles respiratoires accessoires retrouvée ici.

Perspectives cliniques

Le rôle bénéfique de la VNI chez les patients atteints de SLA est désormais parfaitement établi, il est implicitement attribué à la correction de l'hypoventilation diurne et nocturne et au soulagement de la dyspnée. Nos résultats suggèrent que l'effet bénéfique de la VNI pourrait également passer par sa contribution à l'équilibre nutritionnel des patients. Mais proposer de recourir plus tôt à la VNI pour réduire la dépense énergétique liée à la respiration nécessitera des études cliniques complémentaires pour confirmer les hypothèses soulevées par ce travail.

Figure 12: Le statut métabolique des patients atteints de SLA



Les rectangles représentent la distribution des valeurs de la DER mesurées en ventilation spontanée (DER_{Vs}) et sous VNI (DER_{VNI}) entre le 25^{ème} et le 75^{ème} percentile. Les lignes continues figurant dans les rectangles représentent les médianes. Les barres représentent les 10^{ème} et 90^{ème} percentiles respectivement. Les points noirs indiquent les valeurs extrêmes.

Tableau 2: Coefficients de corrélation entre différentes variables de la dépense énergétique de repos (DER) et l'âge, le sexe, les paramètres nutritionnels, neurologiques et respiratoires des patients atteints de SLA en analyse univariée

	DER _{VS}	p	DER _{VNI}	p	DER _{VS} -DER _{VNI}	p
Données anthropométriques						
Age (ans)	-0.300 -0.693;0.230	0.259	-0.452 -0.774;0.056	0.079	-0.220 -0.310;0.645	0.414
Sexe	0.523* 0.037-0.809	0.038	0.714* 0.337-0.893	0.001	0.282 -0.248;0.683	0.289
Evaluation neurologique						
Score ALS-FRS-R	0.345 -0.181;0.718	0.190	0.491 -0.007;0.793	0.054	0.213 -0.316;0.641	0.429
Score de Norris bulbaire	0.582* 0.099-0.843	0.023	0.677* 0.253-0.883	0.005	0.157 -0.386;0.620	0.575
Evaluation respiratoire : Marqueurs de la gravité de l'insuffisance respiratoire :						
CV assis (34)	0.577* 0.038-0.856	0.039	0.635* -0.022-0.821	0.019	0.079 -0.494;0.604	0.798
CV couché (34)	0.374 -0.386;0.832	0.321	0.218 -0.521;0.771	0.573	-0.180 -0.754 ;0.550	0.644
Pi _{MAX} (cmH ₂ O)	0.826* 0.359-0.962	0.006	0.707* 0.080-0.933	0.033	-0.044 -0.688;0.639	0.910
SNIP (cmH ₂ O)	0.510 -0.233;0.877	0.160	0.565 -0.159;0.894	0.113	0.098 -0.605;0.716	0.802

Sont présentées les valeurs du coefficient de corrélation r et son intervalle de confiance au 95^{ème} percentile.

Abréviations : ALS-FRS-R, Amyotrophic Lateral Sclerosis - Functional Rating Scale Revised, CV, capacité vitale; Pi_{MAX}, Pression inspiratoire maximale mesurée à la bouche ; SNIP, Pression inspiratoire maximale mesurée à la narine.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Noninvasive ventilation reduces energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis

Marjolaine Georges^{1,2,3,4}, Capucine Morélot-Panzini^{1,2,3}, Thomas Similowski^{1,2,3†} and Jesus Gonzalez-Bermejo^{1,2,3*†}

Abstract

Background: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) leads to chronic respiratory failure. Diaphragmatic dysfunction, a major driver of dyspnea and mortality, is associated with a shift of the burden of ventilation to extradiaphragmatic inspiratory muscles, including neck muscles. Besides, energy expenditure is often abnormally high in ALS, and this is associated with a negative prognostic value. We hypothesized that noninvasive ventilation (NIV) would relieve inspiratory neck muscles and reduce resting energy expenditure (REE).

Methods: Using indirect calorimetry, we measured REE during spontaneous breathing (REE_{SB}) and NIV (REE_{NIV}) in 16 ALS patients with diaphragmatic dysfunction, during the first 3 months of NIV. Measured values were compared with predicted REE (REE_{pred}) (Harris-Benedict equation).

Results: NIV abolished inspiratory neck muscle activity. Even though our patients were not hypermetabolic, on the contrary, with a REE_{SB} that was lower than REE_{pred} (average 11%), NIV did reduce energy expenditure. Indeed, median REE_{NIV} , in this population with a mean body mass index of $21.4 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, was $1149 \text{ kcal}/24 \text{ h}$ [interquartile 970-1309], lower than REE_{SB} ($1197 \text{ kcal}/24 \text{ h}$, 1054-1402; mean difference 7% $p = 0.03$, Wilcoxon). REE_{SB} and REE_{NIV} were correlated with forced vital capacity and maximal inspiratory pressure.

Conclusions: NIV can reduce energy expenditure in ALS patients probably by alleviating the ventilatory burden imposed on inspiratory neck muscles to compensate diaphragm weakness. It remains to be elucidated whether or not, in which population, and to what extent, NIV can be beneficial in ALS through the corresponding reduction in energy expenditure.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis, Noninvasive ventilation, Energy expenditure, Diaphragm, Inspiratory neck muscles

Background

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a degenerative disease that affects motor neurones in the cerebral cortex, brainstem and spinal cord, with ensuing atrophy of skeletal muscles. Respiratory failure develops when respiratory motor neurones are involved. ALS-related respiratory failure causes major suffering and is a leading cause of death [1]. Mechanical ventilation, most often administered non-invasively (NIV), is currently the only treatment for ALS-related respiratory failure. It prolongs

survival and improves quality of life [2]. Diaphragm weakness is a major determinant of ALS-related respiratory failure [3,4].

A large proportion of ALS patients exhibit hypermetabolism [5-7], defined as an increase in resting energy expenditure (REE). Yet REE is a determinant of body weight and weight loss, that both have a documented negative prognostic impact in ALS [8-10].

Patients with ALS-related diaphragm weakness often exhibit strong phasic activity of inspiratory neck muscles — the so-called “respiratory pulse” — [3]. These muscles can be abnormally powerful at producing negative intrathoracic pressures for inspiration [11]. This can be interpreted as a compensatory mechanism to maintain ventilation: in ALS patients with diaphragm paralysis, vital capacity (VC) is directly correlated with the inspiratory pressure

* Correspondence: jesus.gonzalez@psl.aphp.fr

†Equal contributors

¹Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1158 “Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique”, F-75005 Paris, France

²INSERM, UMR_S 1158 “Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique”, F-75005 Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article

generating capability of inspiratory neck muscles [11]. In some cases, the phasic inspiratory activity of neck muscles extends during rapid-eye-movement (REM) sleep [4]. There therefore appears to be a shift of the inspiratory burden from the diaphragm to inspiratory neck muscles when the ALS degenerative process involves the phrenic motoneurons.

We hypothesized that extradiaphragmatic inspiratory muscles including inspiratory neck muscles contribute to "resting" energy expenditure in ALS patients with diaphragm weakness. To test this hypothesis we compared resting energy expenditure (REE) in ALS patients during spontaneous breathing and under NIV.

Methods

Patients

This was an exploratory "proof of concept" study conducted in a convenience sample of 16 patients with probable or certain ALS according to the revised El Escorial criteria [12] (Table 1). The study was conducted in the Paris (France) ALS reference center, in a 1600-bed tertiary university hospital. This study was conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki. The appropriate French regulatory and ethical authority (Comité de Protection des Personnes Ile-de-France 6, La Pitié-Salpêtrière, Paris, decision #102-12) approved the protocol, and written informed consent was obtained from all patients.

Inclusion criteria

To be eligible for inclusion in this study, patients had to have been placed on NIV indication defined according to current criteria, [13] for at least 24 hours and up to 3 months (± 1 week). NIV had to be considered to be adequate, either immediately or after the first NIV adjustments [14]. Patients had to present signs of diaphragmatic dysfunction including respiratory pulse in the supine position.

Non-inclusion criteria

Patients with ALS in whom NIV had been started in an emergency context were not eligible. Patients with a disease other than ALS likely to alter nutritional status and metabolic status (renal failure, diabetes or thyroid disease, recent episode of acute respiratory failure, active infection, chronic pancreatitis, chronic alcoholism, corticosteroid therapy, known malignancy) could not be included in the study.

All in all, over the study period, 24 patients were eligible among 106 ALS patients seen at the center. Two of those refused to participate in the study, technical problems occurred in one case, and recordings were missed in 5 cases.

Table 1 Characteristics of ALS patients at initiation of ventilatory assistance and results of neurological and respiratory assessments

Parameters	Median [1 st -3 rd quartiles]
Anthropometric data	
Age (years)	68 [56.5-73]
Gender (male/female)	12/4
BMI (kg/m ²)	21.4 [19.1-26.6]
Smoking (yes/no)	10/6
Neurological assessment	
ALSFRS-R score	31 [26.5-35]
Norris bulbar score	35 [26.2-38]
Respiratory assessment	
Dyspnea score on MMRC scale	3 [1-3.5]
Inspiratory contraction of inspiratory neck muscles during quiet breathing in supine position (yes/no)	16/0
Inspiratory contraction of inspiratory neck muscles during indirect calorimetry in sitting position (yes/no)	11/5
PaCO ₂ (mmHg)	45 [42.5-48]
PaO ₂ (mmHg)	73 [66.5-77.5]
Bicarbonate (mmol/l)	28 [27-29.5]
Time spent with SpO ₂ < 90% (% of recording time)	30 [6.2-72]
FVC sitting (ml)	1990 [1140-2045]
FVC sitting (%predicted)	47 [35-54]
FVC supine (ml)	1650 [847-2182]
FVC supine (%predicted)	38.5 [30-58]
P _{MAX} (cmH ₂ O)	31 [19.7-58.2]
P _{MAX} (%predicted)	37 [19.5-55.2]
SNIP (cmH ₂ O)	32 [16.5-40.2]
SNIP (%predicted)	39 [23.2-42.7]

Abbreviations: ALSFRS-R revised Amyotrophic Lateral Sclerosis - Functional Rating Scale, BMI Body Mass Index, FVC Forced Vital Capacity, PaO₂ arterial oxygen tension, PaCO₂ arterial carbon dioxide tension, P_{MAX} maximal inspiratory mouth pressure (measured from functional residual capacity; best of three maneuvers; data missing in 5 patients), SNIP Sniff Nasal Inspiratory Pressure (measured from functional residual capacity; best of ten maneuvers; data missing in 1 patient —in whom MIP was available—), SpO₂ transcutaneous pulsed oxygen saturation.

Dyspnea was evaluated using the Modified Medical Research Council (MMRC) scale.

Grade 0: I only get breathless with strenuous exercise.

Grade 1: I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill.

Grade 2: I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness or have to stop for breath when walking at my own pace on the level.

Grade 3: I stop for breath after walking about 100 yards or after a few minutes on the level.

Grade 4: I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing.

Assessments

Neurological, respiratory and metabolic assessments were all performed on the same day.

Neurological assessment

The severity of the neurological deficit was evaluated by the revised ALS Functional Rating Scale (ALS-FRS-R), which rates the ability to perform activities of daily living from 0 (total inability) to 48 points (no limitation) and incorporates respiratory items (dyspnea, orthopnea, respiratory insufficiency). The bulbar section of the Norris scale was used to quantify bulbar impairment from 0 (no bulbar function) to 39 points (normal bulbar function). The date of onset of the symptoms and their initial level (bulbar or spinal), the date of confirmation of the diagnosis, and ongoing treatments (all patients received treatment with riluzole 50 mg, twice daily) were also recorded.

Respiratory assessment

Respiratory function was evaluated by arterial blood gases with spontaneous breathing in room air and by overnight pulse oximetry (SpO₂) recording. Forced Vital Capacity (FVC) was measured in the supine and sitting positions with the EasyOne® ultrasound spirometer (NDD Medical Technologies, Andover, MA, USA). Inspiratory muscle strength was evaluated by measuring the maximal inspiratory pressure at the mouth (P_{iMAX}) and at the nostril ("sniff nasal inspiratory pressure", SNIP) using a Micro-RPM® digital manometer (Micro Medical, Chatham, Kent, UK).

Optimization of nocturnal NIV was verified by arterial blood gases performed in the morning, one hour after disconnecting the ventilator, nocturnal SpO₂ recording on NIV and detection of leakages by the software integrated into the ventilator [14,15]. Of note, all the patients were equipped with home ventilators of the same make and model (Stellar® Resmed, Bella Vista, Australia), with the spontaneous-timed pressure support mode (inspiratory and expiratory trigger).

Nutritional assessment

Nutritional assessment comprised measurement of height and weight for calculation of body mass index (BMI), by adopting a cut-off of 20 kg/m² for malnutrition. Resting energy expenditure (REE) was measured by indirect calorimetry using a Quark RMR™ apparatus (Cosmed, Rome, Italy). Measurements were performed before 10 o'clock in the morning after fasting overnight and after resting for 20 minutes in a semi-sitting position in a quiet room heated to between 20°C and 24°C. Only values obtained at metabolic steady-state (less than 5% changes in V'O₂, V'CO₂ and RQ for at least 15 minutes) were taken into account.

During spontaneous breathing on room air (REE_{SB}), oxygen consumption (V'O₂) and CO₂ production (V'CO₂) were measured by a sensor fitted to the tip of a close-fitting oronasal mask. During NIV (REE_{NIV}),

inspired air is carried from the respirator to the mask via a single tube. Expired air is delivered into the chamber via a calibrated leak distal to the sensor measuring V'O₂ and V'CO₂ (Figure 1). This methodology was developed in several healthy subjects prior to the study to ensure that measurement of REE on spontaneous breathing by the canopy method was equivalent to that obtained by the cycle-to-cycle gas analyzer and that the calibrated leak in the NIV circuit did not induce any reduction of REE.

Predicted REE (REE_{pred}) was also calculated by the equation of Harris and Benedict [16]:

for males, $REE = 66 + 1.38 * \text{weight}(\text{kg}) + 5 * \text{height}(\text{cm}) - 6.8 * \text{age}(\text{years})$

for females, $REE = 655 + 9.7 * \text{weight}(\text{kg}) + 1.8 * \text{height}(\text{cm}) - 4.7 * \text{age}(\text{years})$.

Statistical analysis

Results were expressed as the median [1st quartile; 3rd quartile], and nonparametric tests were used for statistical analysis. REE measured on spontaneous breathing was compared to the predicted value by a Wilcoxon's test, which was also used to compare REE_{NIV} and REE_{SB}. Correlations between metabolic status (REE_{SB}, REE_{NIV}, REE_{pred}-REE_{SB}, REE_{SB}-REE_{NIV}) and the various parameters likely to influence metabolic status were analyzed by Spearman's rank correlation. The limit of significance was 5% (P < 0.05).

Results

Measurements were performed after the first night on NIV in 10 cases, and at later time-points in 6 cases (after 32 to 96 nights). The anthropometric characteristics of the patients included in the study and the results of their respiratory and neurological assessments are summarized in Table 1. Thirty-one per cent (5/16) of patients presented an initially bulbar form of ALS. No patient has a gastrostomy. The first neurological symptoms had been present for an average of 26.5 [14; 39.2] months. All patients had received treatment with riluzole for an average of 13.2 [6.7; 19.5] months. At the time of the assessment, 37% (6/16) of patients had a BMI < 20 kg/m² and 50% (8/16) of patients reported weight loss greater than 10% since onset of the disease. None of the patients had had a percutaneous endoscopic gastrostomy at the time of the procedure, but 6 of them (all among those who had lost weight) underwent this procedure in the following weeks.

REE_{SB} was significantly lower than REE_{pred} (1197.3 [1054.7; 1402.6] kcal/24 h vs 1389.5 [1193.9; 1622.6] kcal/24 h, p = 0.004). The mean REE_{SB} / REE_{pred} ratio was 90 [83; 97]% with only one patient presenting a REE_{SB} / REE_{pred} ratio greater than 110% (111%).

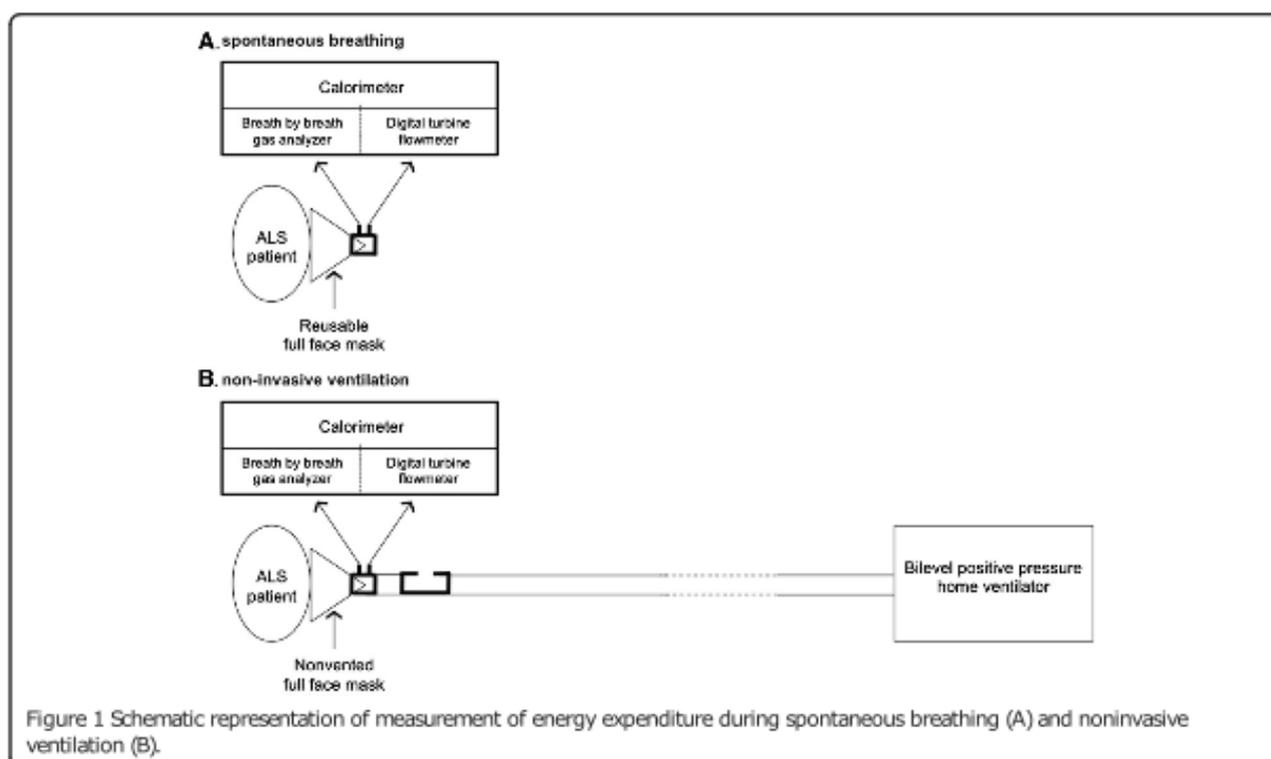


Figure 1 Schematic representation of measurement of energy expenditure during spontaneous breathing (A) and noninvasive ventilation (B).

Ventilation was increased on NIV, with correction of diurnal and nocturnal alveolar hypoventilation (Table 2). All patients reported complete or almost complete relief of dyspnea. Physical examination demonstrated that inspiratory neck muscle activity was abolished in every case.

REE was significantly decreased on NIV (REE_{NIV} : 1149.2 [970.8; 1309.5] kcal/24 h, $p=0.03$ compared to REE_{SB} ; $REE_{SB} - REE_{NIV}$: -78.1 [-186.2; -27.5] kcal/24 h, i.e. by -7

[-14; -2]% (Figure 2). There was no difference in the magnitude of this result between the 10 patients studied immediately after NIV initiation and the 6 patients studied later.

REE_{SB} and REE_{NIV} were significantly correlated with gender, the Norris bulbar score, sitting FVC and Pi_{MAX} (Table 3). There was no other correlation with any of the anthropometric (BMI, age), respiratory or neurological (severity, history of disease) variables. The $REE_{SB} - REE_{NIV}$ difference did not correlate with any of the collected variables.

Table 2 Evaluation of ventilatory variables on noninvasive ventilation

	Spontaneous breathing in room air	Noninvasive ventilation median [1 st -3 rd quartiles]	p-value
VT (ml)	4068 [2895-4868]	535.7 [450.8-578.4]	0.003
RF (/min)	17.6 [14.7-23.9]	15.4 [14.5-18.4]	0.02
Ventilation (l/min)	7.1 [6.5-7.9]	8.3 [7.5-9.9]	<0.001
PaCO ₂ (mmHg) (n = 12)*	47 [43-48]	41.5 [38-44]	0.002
PaO ₂ (mmHg) (n = 12)*	69 [65.7-75.2]	88.5 [70-97.5]	0.005
A-a gradient (mmHg) (n = 12)*	23.1 [16.6-27.6]	9.2 [3.9-29.3]	0.03
VD (ml) (n = 12)*	1177 [78.2-141.6]	178.9 [152.6-211.8]	0.01
Time spent with SpO ₂ < 90% (% of recording time)	30 [6.2-72]	1 [1-3]	<0.001

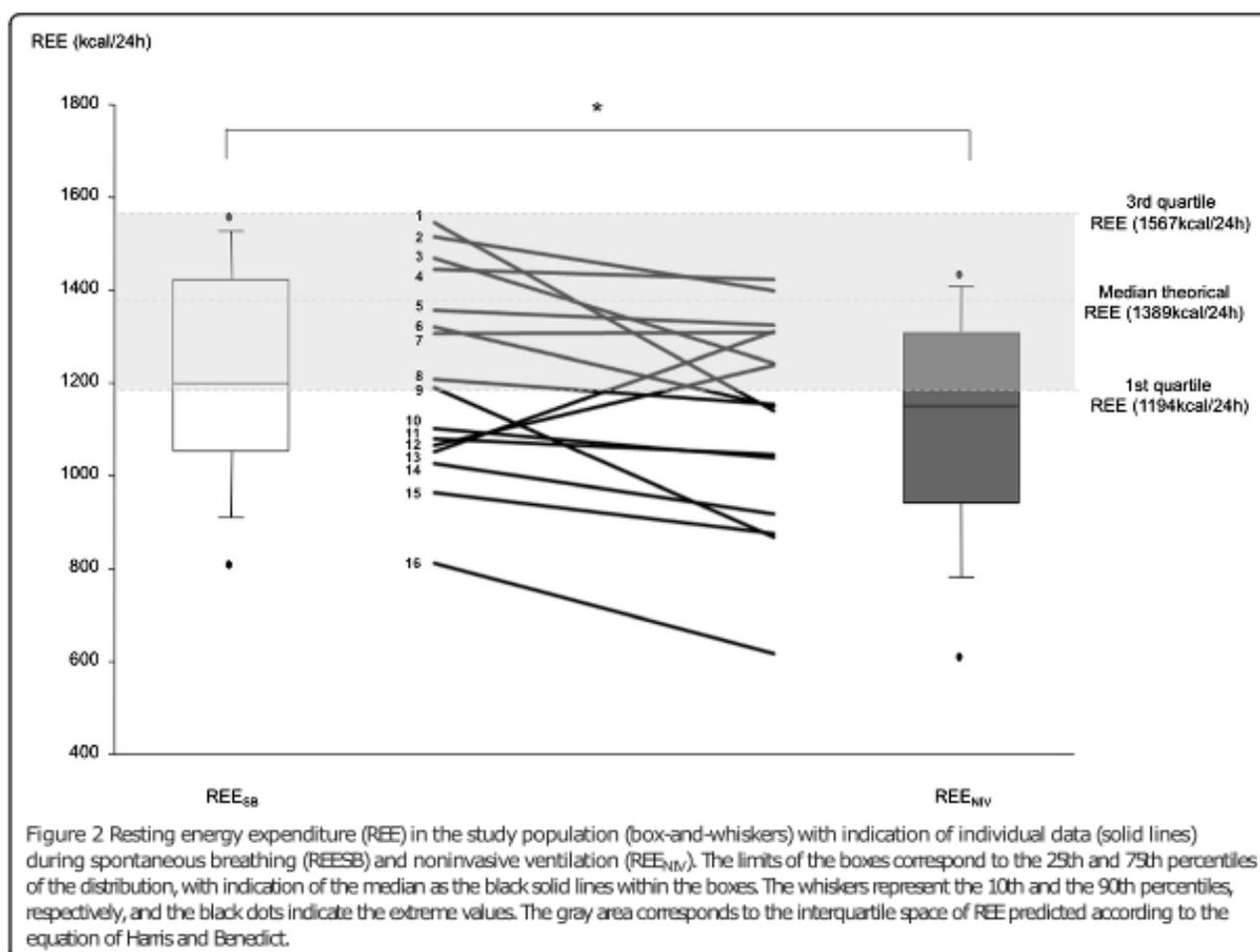
Abbreviations: A-a gradient for Alveolar-arterial gradient, PaO₂ arterial oxygen tension, PaCO₂ arterial carbon dioxide tension, RF Respiratory Frequency, SpO₂ transcutaneous pulsed oxygen saturation, VT for tidal volume, VD dead space volume (calculated using Bohr formula, note that non invasive ventilation efficiently corrects PaCO₂ in spite of an increased VD -expected-).

Discussion

This study shows that NIV can acutely decrease resting energy expenditure in ALS patients with ALS-related chronic respiratory insufficiency exhibiting signs of severe diaphragmatic dysfunction.

Study limitations

For the purposes of this proof-of-concept study, we deliberately selected a small number of patients who were as homogeneous as possible in terms of the respiratory impact of ALS. Apart from NIV criteria, all patients exhibited obvious signs of diaphragmatic dysfunction including increased activity of inspiratory neck muscles, which may limit extrapolation of our results. Of note, the diagnosis of diaphragmatic dysfunction was based on physical examination and phrenic nerve stimulation was not performed to measure diaphragm strength and to distinguish lower from



upper respiratory motor neurone diseases [3]. Silencing of inspiratory neck muscles by NIV was also not confirmed by electromyography (but only clinically). If anything, residual inspiratory neck muscle activity would have underestimated the effect of NIV on energy expenditure. Similarly, the patients were studied under a triggered NIV modality: controlled mechanical ventilation could have resulted in a larger reduction of REE. Measurement errors with indirect calorimetry are a major concern, particularly when comparing two conditions involving different setups. We took extensive precautions to control for technical issues

that could have interfered with the measurements, and extensive preliminary measurements were performed in normal subjects to check that REE was not affected by the different setups. The difference between REE_{SB} and REE_{NIV} in our patients (median 7%) exceeded the coefficient of variation of the measurement reported by other authors under similar conditions $3.5\% \pm 2.7\%$ -standard error- in stable mechanically ventilated patients, see [17] and was also greater than the variability observed in normal subjects during our in-house preliminary experiments.

Table 3 Significant correlations between resting energy expenditure and gender, Norris bulbar score, forced vital capacity and maximal inspiratory mouth pressure

	REE_{SB}		REE_{NIV}		$REE_{SB}-REE_{NIV}$	
Gender	0.523* 0.037-0.809	0.038	0.714* 0.337-0.893	0.001	0.282 -0.248;0.683	0.289
Norris bulbar score	0.582* 0.099-0.843	0.023	0.677* 0.253-0.883	0.005	0.157-0.386;0.620	0.575
FVC sitting (ml)	0.577* 0.038-0.856	0.039	0.635* -0.022-0.821	0.019	0.079-0.494;0.604	0.798
P_{MAX} (cmH ₂ O)	0.826* 0.359-0.962	0.006	0.707* 0.080-0.933	0.033	-0.044 -0.688;0.639	0.910

REE, resting energy expenditure; "sb", during spontaneous breathing; "niv", during non invasive ventilation. FVC, Forced Vital Capacity; P_{MAX} , maximal inspiratory mouth pressure.

Comparison with available data

REE and mechanical ventilation: the energy cost of breathing
The contribution of respiratory muscles to REE or oxygen consumption at rest has been estimated in the literature to be between 1% [18,19] and 5-7% in normal individuals [20-23] and in quadriplegics [24]. These estimates were mostly based on back-extrapolations of the relationship between $\dot{V}O_2$ and load-induced increases in the work of breathing [25]. This relationship is not linear and can underestimate the oxygen cost of unloaded breathing. To avoid this bias, the energy cost of breathing can be derived from comparisons between energy expenditure measured during spontaneous breathing and during mechanical ventilation in the same individuals [26,27]. This approach implies that respiratory muscles are actually passive during the measurements performed under mechanical ventilation, which is not always easy to ascertain. In patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving NIV, Hugli et al. [28] estimated that respiratory $\dot{V}O_2$ was an average of 1.6% of $\dot{V}O_2$. This figure was underestimated because NIV mostly failed to abolish respiratory muscle electromyographic activity. In addition, the ventilation-induced reduction in $\dot{V}O_2$ was not normally distributed ($1.6 \pm 6\%$) and some patients had respiratory $\dot{V}O_2$ values of about 10% of $\dot{V}O_2$ [28]. In quadriplegic patients treated with phrenic stimulation, switching ventilatory assistance from controlled mechanical ventilation to diaphragm pacing increased REE by an average of 21% [29]. Because the patients in this study were overventilated, their respiratory-related energy expenditure was probably artefactually high. Hyperventilation-corrected values fell in the 10-15% range. To the best of our knowledge, the study with the most similar design to the present study compared energy expenditure during spontaneous breathing and mechanical ventilation in 9 tracheotomized patients with post-polio chronic respiratory failure [30]. In these patients, REE decreased from 1378 (958–1607) kcal/24 h during spontaneous breathing to 1086 (598–1579) kcal/24 h during pressure support ventilation (22%), and $\dot{V}O_2$ decreased from 207 (141–235) ml/min to 159 (92–230)(23%). The REE reduction observed during NIV in our ALS patients (median 7%) and its $\dot{V}O_2$ counterpart are therefore in the upper range of available normal values for respiratory $\dot{V}O_2$ and in the lower range of reported values in patients. In addition to the possible underestimation discussed above, it must be emphasized that our patients mostly depended on their inspiratory neck muscles to breathe, as their diaphragm did not participate in ventilation.

REE in ALS

In our patients, REE_{SB} was on average 10% lower than the value predicted by the Harris and Benedict equation. Of note, in the literature the prediction error for the Harris-Benedict equation has been reported to be as high

as $18.6 \pm 14.9\%$ with limits of agreement showing that this equation could overestimate caloric expenditure by 591 kcal/d and underestimate requirements by 677 kcal/d [31,32]. The energy requirements in ALS is a complex issue see review in [33] and the details are beyond the scope of this discussion. Some studies have shown that one-half to two-thirds of ALS patients can be described as "hypermetabolic" [5-7] and remain so throughout the course of the disease [5]. In comparison with these studies, our patients had a slightly lower BMI, which, although fat-free mass was not measured, tends to suggest that they were somewhat malnourished. More importantly, the respiratory status of our patients was poorer than that reported in other studies, as our study appears to be the first to provide REE measurements during spontaneous breathing in ALS patients meeting the criteria for mechanical ventilation (Ellis and Rosenfeld measured REE in ALS patients requiring NIV, but it is unclear from their article whether the measurements were obtained during spontaneous breathing or under NIV)[32]. Our patients had a mean FVC of $42.7 \pm 5.9\%$ when REE_{SB} was determined, compared with a mean FVC close to 80% in the studies by Desport et al. [6,7]. In the longitudinal study by Bouteloup et al. [5], the 28 patients with sequential REE measurements had a mean VC of 67% at the time of the last measurement. In the longitudinal study by Kasarkis et al [34], performed before the NIV era, some patients were and remained hypermetabolic during the course of the disease, but the lowest observed FVC in this population was greater than 50%. It is therefore possible that the development of respiratory insufficiency in ALS has a masking effect on hypermetabolism, as suggested by Vaisman et al. [35]. This could occur via various mechanisms, including increasing malnutrition [33,35] due to the combination of ALS-related impairment of swallowing and/or eating-related dyspnea [36], as described in other types of severe chronic respiratory insufficiency [37,38]. Of note, energy expenditure in ventilated ALS patients has been found to be low [8,39], with results comparable to those observed in ventilator-dependent Duchenne patients [40], but it has also been found to be increased. Sherman et al. observed hypermetabolism in ventilated patients [31], and Ellis and Rosenfeld observed moderately increased REE values in patients requiring NIV [32]. In both cases, mean BMI values were about $25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, vs. 22 in our patients, which might explain the discordant results. In any case, the present study showed that REE decreased under NIV in patients who were not hypermetabolic but who tended to be hypometabolic (possibly because of some degree of malnutrition): the amount of energy expenditure spared by NIV would probably have been even greater in better nourished patients. Also worthy of notice, the effect of NIV on REE was quite heterogeneous in our patients (Figure 2). We did not evidence any

particular explanation for this finding. The reduction in REE was similar in the 10 patients studied upon NIV initiation and in the 6 patients studied somewhat later, and the correction of hypoventilation was excellent and homogeneous in the study population (Table 2). In addition, the REE response to NIV did not correlate with any of the anthropometric, respiratory or neurological variables collected.

Conclusions

There is a general consensus that NIV prolongs survival and improves quality of life in ALS patients, and particularly those without severe bulbar dysfunction. These positive outcomes are implicitly attributed to the correction of hypoventilation and nocturnal desaturations, and to the relief of dyspnea. In the light of the present observations, it might be hypothesized that NIV could also be beneficial, in certain cases, by reducing energy expenditure and therefore contributing to a better nutritional equilibrium—the prognostic value of which has been established—. Data from Lechtzin et al. [41] have suggested that starting NIV early in the course of respiratory involvement can be associated with improved survival (an average gain of one year in a population with a mean FVC of $74.3 \pm 10.1\%$ pred—absence of obvious respiratory insufficiency—, in comparison with a population with a mean FVC of $48.3 \pm 11.3\%$ pred). These results must be taken with caution because they have not been prospectively corroborated and could, at least in part, be due to a time bias effect. However, our observations point at a putative mechanism for a beneficial effect of early NIV, namely a reduced respiratory-related energy expenditure. Of note, the accelerated muscle wasting due to hypermetabolism is bound to involve respiratory muscles. A NIV-related reduction in energy expenditure could therefore theoretically contribute to slow respiratory decline, yet a recent retrospective study suggested, apparently for the first time, that NIV could indeed decrease the ALS-related decline of VC [42]. The correlation observed between REE and FVC and P_{iMAX} in our patients (Table 3) tends to support this hypothesis. Nevertheless, NIV may prove difficult to implement in asymptomatic patients. Proposing "early NIV" with the purpose of reducing energy expenditure would require prior convincing documentation of the corresponding clinical benefits. Further studies are therefore needed to elucidate what determines the response of REE to NIV and whether, in what particular population, and to what extent, early NIV can be beneficial in ALS through a reduction in respiratory-related energy expenditure. The role of ventilatory mode and triggering modalities is among the factors to be studied.

Abbreviations

ALS: Amyotrophic lateral sclerosis; ALSFRS-R revised: ALS functional rating scale; BMI: Body mass index; FVC: Forced vital capacity; INM: Inspiratory neck muscles; NIV: Noninvasive ventilation; P_{iMAX} : Maximal inspiratory pressure; REE: Resting energy expenditure; REE_{sp} : REE measured during spontaneous

breathing; REE_{NIV} : REE measured during noninvasive ventilation; REE_{pred} : Predicted REE according to the Harris and Benedict equation; REM: Rapid eye movement sleep; SNIP: Sniff nasal inspiratory pressure; SpO_2 : Pulsed oximeter oxygen saturation; VCO_2 : Carbon dioxide production; VO_2 : Oxygen consumption.

Competing interests

This study did not involve any competing interest, financial or otherwise, for any of the authors.

Authors' contributions

MG participated in the conception and design of the study, performed most of data collection and analysis, participated in data interpretation, drafted the submitted article and approved the final submission. CMP participated in the conception and design of the study, contributed to data analysis and data interpretation, revised the manuscript and approved the final submission. TS participated in the conception and design of the study, contributed to data analysis and data interpretation, revised the manuscript and approved the final submission. JGB participated in the conception and design of the study, contributed to data collection, data analysis and data interpretation, revised the manuscript and approved the final submission.

Acknowledgements

This study was funded in part by the non profit "Association pour le Développement et l'Organisation de la Recherche en Pneumologie et sur le Sommeil, Paris, France" and benefited from the support of the program "Investissement d'Avenir ANR-10-AIHU-06" of the French Government. The authors are grateful to Anthony Saul for editing the English style and grammar of the manuscript.

Author details

¹Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1158 "Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique", F-75005 Paris, France. ²INSERM, UMR_S 1158 "Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique", F-75005 Paris, France. ³AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Pneumologie et Réanimation Médicale (Département "R3S"), F-75013 Paris, France. ⁴Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire, Dijon, France.

Received: 8 November 2013 Accepted: 3 February 2014

Published: 7 February 2014

References

1. Gil J, Funalot B, Verschuuren A, Daniel-Brunaud V, Camu W, Vandenberghe N, Desnuelle C, Guy N, Camdessanhe JP, Gintas P, et al: Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol* 2008, 15:1245-1251.
2. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ: Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006, 5:140-147.
3. Smilowski T, Attali V, Bensimon G, Salachas F, Mehiri S, Amulf I, Lacomblez L, Zelter M, Meininger V, Derenne JP: Diaphragmatic dysfunction and dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J* 2000, 15:332-337.
4. Amulf I, Smilowski T, Salachas F, Gamma L, Mehiri S, Attali V, Behin-Belhesen V, Meininger V, Derenne JP: Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161:849-856.
5. Bouteloup C, Desport JC, Cavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A, Couratier P: Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol* 2009, 256:1236-1242.
6. Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufriere B, Couratier P: Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2001, 74:328-334.
7. Desport JC, Torry F, Lacoste M, Preux PM, Couratier P: Hypermetabolism in ALS: correlations with clinical and paraclinical parameters. *Neurodegener Dis* 2005, 2:202-207.
8. Shimizu T, Nagaoka U, Nakayama Y, Kawata A, Kugimoto C, Kuroiwa Y, Kawai M, Shimohata T, Nishizawa M, Mihara B, et al: Reduction rate of body mass index predicts prognosis for survival in amyotrophic lateral

- sclerosis: a multicentre study in Japan. *Amyotroph Lateral Scler* 2012, 13:363-366.
9. Clavelou P, Blanquet M, Peyrol F, Ouchchane L, Gerbaud L: Rates of progression of weight and forced vital capacity as relevant measurement to adapt amyotrophic lateral sclerosis management for patient: Result of a French multicentre cohort survey. *J Neurol Sci* 2013, 331:126-131.
 10. Komer S, Hendricks M, Kollwe K, Zapf A, Dengler R, Silani V, Petri S: Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): impact on quality of life and therapeutic options. *BMC Neurol* 2013, 13:94.
 11. Attali V, Mehiril S, Straus C, Salachas F, Arnulf I, Meininger V, Denenne JP, Smilowski T: Influence of neck muscles on mouth pressure response to cervical magnetic stimulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:509-514.
 12. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL: El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000, 1:293-299.
 13. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollwe K, Leigh PN, Pradat PF, Silani V, Tomiak B: EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol* 2005, 12:921-938.
 14. Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Arnol N, Meininger V, Krauca S, Salachas F, Smilowski T: 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 Frontotemporal Degener* 2013, 14:373-379.
 15. Gonzalez-Bermejo J, Perrin C, Janssens JP, Pepin JL, Miroué G, Leger P, Langevin B, Rouault S, Rebec C, Roderstein D: Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation. *Thorax* 2012, 67:546-552.
 16. Harris J, Benedict F: A biometric study of basal metabolism in man. *Proc Natl Acad Sci* 1918, 4:370-373.
 17. Sundstrom M, Tjader I, Rooyackers O, Wernerman J: Indirect calorimetry in mechanically ventilated patients. A systematic comparison of three instruments. *Clin Nutr* 2013, 32:118-121.
 18. Coumand A, Richards DW Jr, Bader RA, Bader ME, Fishman AP: The oxygen cost of breathing. *Trans Assoc Am Phys* 1954, 67:162-173.
 19. Silver JR: The oxygen cost of breathing in tetraplegic patients. *Paraplegia* 1963, 17:204-214.
 20. Bartlett RG Jr, Brubach HF, Specht H: Oxygen cost of breathing. *J Appl Physiol* 1958, 12:413-424.
 21. Campbell EI, Westlake BK, Cherniack RM: Simple methods of estimating oxygen consumption and efficiency of the muscles of breathing. *J Appl Physiol* 1957, 11:303-308.
 22. Dodd DS, Yarom J, Loring SH, Engel LA: O₂ cost of inspiratory and expiratory resistive breathing in humans. *J Appl Physiol* 1988, 65:2518-2523.
 23. Margaria R, Milic-Emili G, Petit JM, Cavagna G: Mechanical work of breathing during muscular exercise. *J Appl Physiol* 1960, 15:354-358.
 24. Manning H, McCool FD, Scharf SM, Gershick E, Brown R: Oxygen cost of resistive-loaded breathing in quadriplegia. *J Appl Physiol* 1992, 73:825-831.
 25. Ulfstrand G: Untersuchungen über die atmungsarbeit. *Scan Arch Physiol* 1918, 35:199-293.
 26. Thung N, Herzog P, Christlieb II, Thompson WM Jr, Dammann JF Jr: The cost of respiratory effort in postoperative cardiac patients. *Circulation* 1963, 28:552-559.
 27. Wilson RS, Sullivan SF, Malm JR, Bowman FO Jr: The oxygen cost of breathing following anesthesia and cardiac surgery. *Anesthesiology* 1973, 39:387-393.
 28. Hugli O, Schutz Y, Fitting JW: The cost of breathing in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* 1995, 89:625-632.
 29. Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Georges M, Demoule A, Smilowski T: Can diaphragm pacing improve gas exchange? Insights from quadriplegic patients. *Eur Respir J* 2014, 43:303-306.
 30. Barle H, Soderberg P, Haegerstrand C, Markstrom A: Bi-level positive airway pressure ventilation reduces the oxygen cost of breathing in long-standing post-polio patients on invasive home mechanical ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005, 49:197-202.
 31. Sherman MS, Pillai A, Jackson A, Heiman-Patterson T: Standard equations are not accurate in assessing resting energy expenditure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004, 28:442-446.
 32. Ellis AC, Rosenfeld J: Which equation best predicts energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis? *J Am Diet Assoc* 2011, 111:1680-1687.
 33. Weijs PJ: Hypermetabolism, is it real? The example of amyotrophic lateral sclerosis. *J Am Diet Assoc* 2011, 111:1670-1673.
 34. Kasarskis EJ, Beryman S, Vanderleest JG, Schneider AR, McCain CJ: Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *Am J Clin Nutr* 1996, 63:130-137.
 35. Vaisman N, Lusaus M, Nefussy B, Niv E, Comaneshter D, Hallack R, Drory VE: Do patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have increased energy needs? *J Neurol Sci* 2009, 279:26-29.
 36. Hoit JD, Lansing RM, Dean K, Yarkosky M, Lederle A: Nature and evaluation of dyspnea in speaking and swallowing. *Semin Speech Lang* 2011, 32:5-20.
 37. Schols A, Mostert R, Cobben N, Soeters P, Wouters E: Transcutaneous oxygen saturation and carbon dioxide tension during meals in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991, 100:1287-1292.
 38. Wolkove N, Fu LY, Purohit A, Colacone A, Kreisman H: Meal-induced oxygen desaturation and dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 1998, 5:361-365.
 39. Sirala W, Ollkola KT, Nojonen T, Vuori A, Aantaa R: Predictive equations over-estimate the resting energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis patients who are dependent on invasive ventilation support. *Nutr Metab (Lond)* 2010, 7:70.
 40. Gonzalez-Bermejo J, Lofaso F, Falaize L, Lejaille M, Raphael JC, Smilowski T, Melchior JC: Resting energy expenditure in Duchenne patients using home mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2005, 25:682-687.
 41. Lechtzin N, Scott Y, Busse AM, Clawson LL, Kimball R, Wener CM: Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2007, 8:185-188.
 42. Leonartis L, Dolenc Gosej L, Vidmar G: Factors related to respiration influencing survival and respiratory function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective study. *Eur J Neurol* 2012, 19:1518-1524.

doi:10.1186/1471-2466-14-17

Cite this article as: Georges et al.: Noninvasive ventilation reduces energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Pulmonary Medicine* 2014 14:17.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



ETUDE 2 : AccessEndurance

Introduction

Une fatigue des muscles respiratoires, du diaphragme comme des MIED, a déjà été montrée chez le sujet sain (63). Elle apparaît si la charge imposée au système respiratoire dépasse ses capacités. La fatigue pourrait avoir un important rôle physiopathologique dans l'émergence d'une défaillance respiratoire chez les patients en échec de sevrage de la ventilation mécanique (79) ou porteurs d'une BPCO avec une hyperinflation sévère (80, 81).

Pour préserver une ventilation alvéolaire adéquate, les muscles respiratoires se révèlent capables d'augmenter leur propriété intrinsèque de force et d'endurance en réponse à une contrainte respiratoire chronique. L'endurance est augmentée chez certains patients asthmatiques (71, 82) ou mucoviscidosiques (83). La pression trans-diaphragmatique atteinte lors d'une stimulation magnétique phrénique cervicale est supérieure chez les patients atteints de BPCO (85). Ce mécanisme d'adaptation est sous-tendu par des modifications fonctionnelles et structurelles. L'augmentation de la proportion des fibres de type 1, qui traduit une transformation des chaînes lourdes de myosine en isoformes lentes, indique une amélioration des capacités oxydatives du diaphragme (84). On observe des phénomènes tout à fait identiques au cours de protocoles de réentraînement des muscles respiratoires dans différentes situations expérimentales et cliniques (87). Ces résultats suggèrent que les malades sont naturellement entraînés lors des périodes d'obstruction bronchique et mettent en jeu des changements phénotypiques pour maintenir le système respiratoire dans un équilibre fragile charge et capacité.

Les patients atteints de SLA ont un risque théorique plus important de développer une fatigue des muscles respiratoires. D'une part, la dégénérescence progressive des motoneurones phréniques est à l'origine d'une faiblesse diaphragmatique qui ampute les capacités du système ventilatoire. Les muscles respiratoires peuvent soutenir indéfiniment une augmentation de la charge inspiratoire tant que la pression qu'ils doivent développer à l'inspiration reste inférieure à 40% de la pression maximale (178). Au-delà, la fatigue apparaît dans un délai inversement proportionnel à l'importance de la charge (178). Même

si tous les muscles inspiratoires sont recrutés, la fatigue apparaît lorsqu'ils doivent développer contre la charge 50 à 70% de leur capacité maximale (179). Cette pression critique a été bien identifiée chez les patients atteints de BPCO hypercapniques (180). Avec la progression de la SLA, la pression qui doit être développée par les muscles respiratoires pour maintenir une ventilation adéquate augmente et se rapproche des capacités musculaires maximales. D'autre part, la charge à laquelle il est soumis est augmentée : des zones atelectasiées favorisées par le déficit de la toux diminuent la compliance pulmonaire et une atteinte bulbaire peut augmenter la résistance des voies aériennes supérieures.

Au contraire, les MIED sont visiblement le siège de phénomènes adaptatifs. Alors que les autres muscles sont le siège d'une atrophie, leur capacité à générer des pressions intrathoraciques efficaces à l'inspiration est paradoxale (43). De plus, une contraction phasique inspiratoire peut persister pendant le sommeil (101). La faiblesse diaphragmatique progressive, en soumettant les MIED à une charge inspiratoire chronique, pourrait simuler un entraînement en endurance et modifier leur capacité mécanique intrinsèque. L'endurance des MIED serait favorisée par leur mise au repos intermittente sous VNI la nuit.

On formule donc l'hypothèse que, malgré leur faiblesse, les MIED deviennent paradoxalement résistants à la fatigue. Avant de mener ce travail, la faisabilité des tests d'endurance des muscles respiratoires doit être évaluée chez les patients atteints de SLA et une méthode de mesure adaptée de la fatigue des muscles respiratoires doit être mise au point pour ces patients fragiles et lourdement handicapés.

Méthodes

Partie 1 : Faisabilité des mesures de force et d'endurance des muscles inspiratoires chez les patients atteints de SLA porteurs d'une sévère insuffisance diaphragmatique au stade de la ventilation non-invasive

Cette première partie de l'étude a inclus des patients âgés de plus de 18 ans atteints d'une SLA probable ou confirmée selon les critères révisés de l'El Escorial (6). Ce travail a été mené à Paris, au sein du Centre de Référence National de la SLA, après accord du Comité de

Protection des Personnes Ile-de-France 6, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France. Tous les patients ont été informés des objectifs et des méthodes de l'étude et ont donné leur consentement.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir été placés sous VNI. L'indication à la VNI a été retenue par un pneumologue spécialiste entraîné dans la prise en charge des maladies neuromusculaires conformément aux recommandations HAS éditées en 2006. Ils devaient présenter des signes cliniques de dysfonction diaphragmatique incluant une utilisation des MIED en position allongée avec un pouls inspiratoire. La VNI devait être jugée adéquate, d'emblée ou au terme des premiers ajustements conformément aux recommandations des experts (159). Quarante patients ont ainsi été inclus de façon prospective (population 1).

Ne pouvait être inclus dans l'étude aucun patient ayant présenté dans les 6 dernières semaines un épisode récent d'insuffisance respiratoire ou porteur d'une infection active, étant atteint d'une autre maladie respiratoire ou une consommation tabagique > 10PA et prenant un traitement par corticoïdes.

Evaluation neurologique

La sévérité du déficit neurologique était évaluée par l'échelle fonctionnelle ALSFRS-R (Revised ALS Functional Rating Scale) (140) qui évalue de 0 (incapacité totale) à 44 points (pas de limitation) la capacité à effectuer des activités de la vie quotidienne. L'échelle de Norris bulbaire (143) était utilisée pour quantifier l'atteinte bulbaire de 0 à 39 points. La date d'apparition des symptômes et leur localisation initiale (bulbaire ou spinale) étaient précisées. Les traitements en cours ont été relevés (tous les patients recevaient un traitement par Riluzole 50 mg, deux fois par jour).

Evaluation respiratoire

La dysfonction diaphragmatique était évaluée par une gazométrie artérielle et un enregistrement de la saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène (SpO₂) pendant la nuit en air ambiant. La capacité vitale forcée (CVF) en position assise et couchée était mesurée avec le spiromètre à ultrasons EasyOne® (ndd Medical Technologies, Andover, MA, USA).

La force des muscles inspiratoires était évaluée par la mesure des pressions inspiratoires maximales à la bouche (Pi_{MAX}) et à la narine (SNIP) à l'aide du manomètre digital Micro-RPM® (Micro Medical, Chatham, Kent, UK).

L'optimisation de la VNI nocturne était vérifiée par un enregistrement de la SpO₂ nocturne sous VNI, la détection de fuites par le logiciel intégré au ventilateur et un gaz du sang une heure après déconnexion du ventilateur (157, 159).

Evaluation de l'endurance des muscles respiratoires

L'ensemble des mesures est effectué le matin, au cours d'une seule session, en respectant des temps de repos d'environ 30 minutes entre les différentes manœuvres, les patients restant en position assise.

-Mesure de la Ventilation Maximale Minute (VMM)

La VMM qui correspond au volume d'air maximum pouvant être mobilisé par un patient pendant 12 secondes est mesurée à trois reprises (ndd Medical Technologies, Andover, MA, USA) (146). Le patient doit effectuer au moins deux manœuvres acceptables ayant une variabilité inférieure à 15%.

-Séries de Pi_{MAX} et de SNIP

Une série de 10 efforts inspiratoires statiques maximaux d'une durée de 10 secondes séparés par des périodes de repos de 5 secondes (Ti/Ttot à 0,67) (72) est réalisée à travers une pièce buccale fermée à son extrémité distale et reliée à un capteur de pression (Micro-RPM®, Micro Medical, Chatham, Kent, UK) puis au logiciel approprié qui permet un rétro-

contrôle visuel de la pression buccale sur l'écran de l'ordinateur. Pour éviter la fermeture de la glotte et réduire la participation des muscles oro-faciaux durant cette manœuvre statique, une fuite minimale doit être conservée au moyen d'un trou du diamètre d'une aiguille de 18 gauges. Pendant toute la manœuvre, des encouragements verbaux sont donnés en permanence afin d'obtenir l'amplitude de pression maximale. La pression buccale moyenne au cours de la 1^{ère} seconde de chaque manœuvre est calculée (P_{1sec}). La vitesse maximale de relaxation (maximal relaxation rate, MRR) est mesurée pour chaque P_{iMAX} puis normalisée à la pression maximale et exprimée en pourcentage de chute en pression pour 10 millisecondes (Figure 3).

Une série de 10 reniflements (ou sniff test) est effectuée à travers une narine alors que la seconde est complètement occluse par un capteur de pression relié au même système de traitement du signal analogique que précédemment. Les mesures sont réalisées à une vitesse et à une intensité maximale en débutant à la capacité résiduelle fonctionnelle. La pression maximale nasale développée lors des sniffs répétés est mesurée (P_{pic}). La MRR et la MRR normalisée à la pression maximale sont mesurées pour chaque sniff (Figure 3).

Partie 2 : Validation des SNIP répétés comme un indice discriminant non-invasif de la fatigue des muscles respiratoires

Les 8 premiers patients inclus dans le protocole de recherche RespiSTIM-SLA ont accepté de participer à cette seconde partie (population 2). Des malades avec une atteinte respiratoire débutante définie par une chute de la capacité vitale entre 60 et 80% de la norme bénéficient de l'implantation d'un neurostimulateur phrénique destiné à retarder le recours à la VNI (clinicaltrials.gov NCT00420719).

Chaque patient bénéficie d'une exploration électro-physiologique du diaphragme pendant la période d'inclusion. Il s'agit d'une exploration réalisée en routine au cours de laquelle la force du diaphragme est objectivement évaluée par la mesure de la pression transdiaphragmatique au cours de stimulations phréniques magnétiques cervicales.

La pression transdiaphragmatique (P_{twitch}) est obtenue en soustrayant la pression gastrique

de la pression oesophagienne mesurées grâce à l'introduction sous anesthésie locale par le nez de deux ballons-cathéters, le premier capteur de pression positionné dans l'œsophage, le second dans l'estomac, au cours d'une contraction maximale bilatérale involontaire du diaphragme obtenue par une stimulation phrénique magnétique cervicale. Trois mesures de la P_{twitch} sont moyennées avant et après une série de 10 SNIP susceptibles de provoquer une fatigue diaphragmatique.

Analyse statistique

Comme les effectifs sont faibles, les résultats sont exprimés en médiane [1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile] et des tests non paramétriques sont utilisés.

Après examen des seuils utilisés dans la littérature (79, 181), on a considéré qu'il existait une fatigue significative des muscles respiratoires lorsqu'au cours de la série de SNIP la P_{pic} et la MRR chutent de plus de 10%.

Les groupes de malades constitués selon leur recrutement (population 1 versus population 2), leur réussite aux mesures d'endurance (VMM réussie ou non, $P_{i_{\text{MAX}}}$ réussie ou non) et la fatigabilité des muscles respiratoires sont comparés à l'aide d'un test de Mann et Whitney. On utilise le test des rangs signés de Wilcoxon pour comparer les mesures de pression et de MRR au sein des séries de SNIP et de $P_{i_{\text{MAX}}}$. Les proportions sont comparées à l'aide du test de χ^2 . Les relations entre l'endurance des muscles respiratoires mesurée par l'évolution de la pression (P_{pic} ou $P_{1\text{sec}}$) ou de la MRR au cours des SNIP répétés ou des $P_{i_{\text{MAX}}}$ répétés et par la VMM avec la force des muscles respiratoires (P_{pic} ou $P_{1\text{sec}}$ atteints lors des premiers SNIP ou $P_{i_{\text{MAX}}}$) et les caractéristiques des patients atteints de SLA inclus sont analysées par la corrélation de Pearson.

Le seuil de significativité retenue est de 0,05.

Résultats

Description des populations de l'étude

Les caractéristiques anthropométriques des patients inclus dans l'étude et les résultats de leurs évaluations neurologiques et respiratoires sont résumés dans le Tableau 3.

Sept des 48 patients (14,6%) présentaient une forme initialement bulbaire et 3 des 48 patients (0,6%) présentaient une forme initialement respiratoire. Les premiers symptômes neurologiques étaient présents depuis 28 [19-60] mois. Tous les patients recevaient un traitement par riluzole 50mg, deux fois par jour.

La population 1 est constituée de patients plus âgés ($p=0.003$) qui présentent un déficit neurologique plus grave ($p=0.04$). Les patients présentent effectivement une dysfonction diaphragmatique sévère caractérisée par une polypnée (fréquence respiratoire médiane : 20 [18-24] /min), une dyspnée sévère (score MMRC médian : 3), un syndrome restrictif grave (CVF médiane : 50 [37,5-61] % de la norme) et des désaturations nocturnes prolongées en ventilation spontanée (19 [4-53] % du temps d'enregistrement). Les mesures ont été réalisées dans un délai médian de 2,5 [0-9,5] mois après la mise en route de la VNI. Les paramètres de la VNI sont les suivants : la pression inspiratoire positive est de 12 [11-16] cmH₂O, la pression expiratoire positive est de 4,5 [4-8] cmH₂O et la fréquence respiratoire de sécurité est de 14 [12,5-16] /min. La VNI est considérée comme optimale sans fuites non-intentionnelles significatives (fuite médiane : 2 [0-6] l.min⁻¹).

Faisabilité des mesures d'endurance des muscles respiratoires chez les patients atteints de SLA

La Figure 13 présente la faisabilité des différents tests de fatigabilité des muscles respiratoires chez les patients atteints de SLA.

Vingt-trois patients tentent de réaliser une VMM. Six d'entre eux effectuent deux mesures consécutives non reproductibles (variabilité médiane : 25%) ; deux autres ne parviennent à

réaliser qu'une seule mesure ; un dernier ne parvient pas à effectuer une manœuvre acceptable. La faisabilité de la VMM est de 61%.

Seuls 16 patients de la population 1 effectuent la mesure des $P_{i_{MAX}}$. Les principales difficultés sont la présence de fuites car l'atteinte bulbaire rend impossible l'occlusion parfaite de la bouche autour de l'embout buccal et l'impossibilité de poursuivre la mesure jusqu'au 10^{ème} effort inspiratoire tout en respectant le rythme imposé. La faisabilité est seulement de 40%.

La réalisation des SNIP répétés est nettement plus aisée, leur faisabilité est de 90%.

Les patients qui ont effectué avec succès une VMM ou une série de 10 $P_{i_{MAX}}$ sont comparés aux patients qui ont échoué lors de ces manœuvres dans le Tableau 4. Ces données confirment que la réalisation des manœuvres est d'autant plus difficile que les patients sont âgés ($p=0.04$) et que l'atteinte bulbaire est plus marquée ($p=0.004$). Les patients qui échouent à effectuer une VMM ou une série de $P_{i_{MAX}}$ ont des muscles respiratoires qui tendent à être plus faibles alors qu'ils ne sont pas plus fatigables.

Mise en évidence d'une fatigabilité des muscles respiratoires au cours des SNIP répétés

Le Tableau 4 résume la performance des muscles respiratoires chez les patients atteints de SLA. De façon logique, dans cette population SLA au stade de l'insuffisance diaphragmatique, la force des muscles respiratoires mesurée par P_{pic} ou P_{1sec} atteints lors des premiers SNIP ou $P_{i_{MAX}}$ est très abaissée.

Au cours des séries de 10 SNIP, on constate une chute significative de la pression atteinte au pic ($p<0,001$) et de la MRR ($p=0,02$). La chute de la MRR ne reste pas significative après normalisation à la pression ($p=0,24$). Au cours des séries de 10 $P_{i_{MAX}}$, on observe une chute significative de P_{1sec} ($p=0,04$). Par contre, l'évolution de la MRR, y compris après normalisation à la pression, n'est pas significative (Figure 14 et Tableau 5).

La pression atteinte au pic et la MRR chutent de plus de 10% chez 33% des patients (16/48) qui constituent le groupe des patients fatigables. La Figure 15 illustre la répartition de la fatigabilité dans la population étudiée. La Figure 16 montre deux tracés représentatifs de

séries de SNIP, l'une réalisée par un patient fatigable, l'autre effectuée par un patient non fatigable.

Significativité clinique des résultats des SNIP répétés

Les séries de SNIP permettent d'identifier 16 patients atteints de SLA dont les muscles respiratoires sont fatigables. On n'identifie aucune caractéristique clinique significativement associée à cette fatigabilité : l'âge, le statut neurologique ou la gravité de l'insuffisance diaphragmatique n'influencent pas ΔP_{pic} SNIP 1-10 et Δ MRR SNIP 1-10, reflets de l'endurance des muscles respiratoires (Tableaux 6 et 7).

On constate un lien entre la force et l'endurance des muscles respiratoires : plus la force des muscles respiratoires est altérée et moins on est susceptible de mettre en évidence leur fatigabilité (Tableaux 6 et 8, Figure 17).

Les différentes façons de mesurer l'endurance des muscles respiratoires (VMM, série de SNIP et de P_{iMAX}) donnent des résultats parfois contradictoires (Tableaux 6 et 8, Figure 17): on n'a jamais mis en évidence de lien entre les résultats de la VMM et l'évolution de la P_{pic} ou de la MRR au cours des SNIP. Par contre, les deux indices de fatigabilité mesuré au cours des séries de SNIP, ΔP_{pic} SNIP 1-10 et Δ MRR SNIP 1-10, sont fortement corrélés. De même, si une cinétique à la baisse est constatée au cours des séries de SNIP, la même tendance est observée au cours des P_{iMAX} répétés.

Validation des SNIP répétés pour évaluer la fatigue des muscles respiratoires chez les patients atteints de SLA (population 2)

Le Tableau 9 illustre l'évolution de la pression trans-diaphragmatique développée par une contraction maximale bilatérale involontaire du diaphragme obtenue par une stimulation phrénique magnétique cervicale avant et après la réalisation d'une série de 10 SNIP susceptible d'induire une fatigue des muscles respiratoires chez les patients atteints de SLA. Dans ce groupe, porteur d'une insuffisance respiratoire moindre, seulement 2/8 patients

(patients n°5 et n°6) présentent une chute significative de la pression au pic et de la MRR au cours de la série de 10 SNIP. Les patients n°5 et n°6 ont une chute de P_{pic} et MRR alors que la P_{twitch} est identique avant et après les SNIP répétés. Au contraire, la P_{twitch} chute de plus de 10% après la série de SNIP chez les patients n°2, n°7 et n°8 alors que l'analyse des SNIP ne laissait pas présager de fatigabilité des muscles respiratoires. L'absence de corrélation entre le résultat des séries de SNIP et des mesures consécutives de P_{twitch} remet en cause l'intérêt de cette manœuvre (Tableau 10).

Discussion

Cette étude objective la grande difficulté pour les patients atteints de SLA à réaliser les mesures d'endurance recommandées comme la VMM et des séries de P_{iMAX} . Au contraire, 90% des patients atteints de SLA atteints de faiblesse diaphragmatique sont capables d'effectuer une série de 10 SNIP. La réalisation d'une simple procédure standard comme un SNIP à un rythme soutenu peut provoquer une chute de la pression maximale (P_{pic}) et de la vitesse de relaxation (MRR et MRR/P_{pic}). Les SNIP répétés pourraient suffire à induire une fatigue musculaire. Toutefois, l'évaluation de l'endurance par les séries de SNIP peut différer des autres méthodes. Par ailleurs, ces résultats quel que soit l'index d'endurance utilisé (P_{pic} , MRR et MRR/P_{pic} mesurés sur les courbes des 10 SNIP) ne sont pas corrélés aux caractéristiques cliniques (sévérité des atteintes neurologiques, délai depuis l'apparition des premiers symptômes, gravité de l'insuffisance respiratoire) ou à l'utilisation de la VNI (délai depuis la mise en route de la VNI, observance). Ces résultats remettent en cause l'intérêt de mesurer l'endurance des muscles respiratoires chez les patients atteints de SLA.

Evolution de la pression maximale (P_{pic}) au cours des séries de SNIP

Rares sont les travaux dans la littérature qui ont évalué le nombre optimal de SNIP pour mesurer la force des muscles respiratoires chez les patients neuromusculaires.

Fitting *et coll.* ont démontré chez 9 patients atteints de SLA que la meilleure valeur des 10 premiers SNIP était égale à 93%, en moyenne, de la plus haute valeur de P_{pic} sur 20 mesures

consécutives (182). Une seconde étude a évalué les résultats de 20 SNIP consécutifs chez 20 volontaires sains et 305 patients atteints de diverses maladies neuromusculaires ou restrictives (en majorité myotonie de Steinert, lésion médullaire et séquelles de polyomyélite) (183). Seulement 13% des participants n'arrivent à réaliser les 20 mesures. Le meilleur des 10 premiers SNIP était inférieur au meilleur SNIP qui survient entre le 11^{ème} et le 20^{ème} essai, en moyenne de 3.5 ± 7.7 cmH₂O.

Ces résultats évoquent un effet apprentissage qu'on n'observe pas dans ce travail. Effectivement, les protocoles de ces deux travaux n'imposent pas de rythme pour la réalisation des SNIP. Un intervalle d'au moins 30 secondes est même respecté entre chaque mesure. Un tel rythme n'est pas susceptible de provoquer une fatigue et par conséquent de faire chuter la pression maximale.

En effet, le rapport Temps effort / Temps total est un élément déterminant de l'endurance.

McKenzie et Gandevia ont décrit plusieurs protocoles d'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires basés sur des mesures répétées de la P_{iMAX} . En réalisant une série de 10 ou 18 P_{iMAX} d'une durée de 10 secondes espacées de 5 secondes (72, 155), c'est-à-dire en imposant un rapport Temps effort / Temps total à 0.67, on peut observer une fatigue respiratoire chez les sujet sains. La pression moyenne obtenue à la dernière contraction était de 87.3 % de la P_{iMAX} . En faisant le choix d'une série de 12 P_{iMAX} d'une durée de 15 secondes espacées de 15 secondes (71), c'est-à-dire en réduisant le rapport Temps effort / Temps total à 0.5, aucune chute de pression n'est observée au bout des 12 contractions. C'est la raison pour laquelle on a imposé aux patients atteints de SLA d'enchaîner les 10 reniflements et l'intervalle entre 2 SNIP reste inférieur à 500ms. On obtient ainsi un Temps effort / Temps total ≥ 0.5 .

Evolution de la vitesse de relaxation (MRR) au cours des séries de SNIP

La fiabilité de la MRR pour détecter précocement la fatigue des muscles respiratoires est maintenant clairement établie que la mesure soit effectuée sur des courbes de pression oesophagienne, buccale ou nasale. Pourtant, alors que la chute de pression maximale au

cours des séries de $P_{i_{MAX}}$ et SNIP évoque une fatigue des muscles respiratoires chez les patients atteints de SLA, notre travail ne retrouve pas de chute concomitante de la MRR. Les résultats sont encore moins convaincants lorsque la MRR est normalisée à la pression.

Plusieurs éléments peuvent expliquer ce résultat contradictoire.

La force des muscles et leur endurance semblent étroitement liées. Quand le quadriceps se contracte, la MRR augmente avec la force développée grâce à un recrutement spécifique des fibres rapides (184). Les muscles respiratoires présentent les mêmes caractéristiques (185-187). Mulvey *et coll.* (188) a comparé chez 5 sujets sains la MRR selon la P_{pic} atteinte. Les sujets sains réalisent des SNIP d'intensité croissante de 10 à 100% de la dépression maximale. Dans cette étude, la MRR augmentait avec l'augmentation de la P_{pic} . Dans notre travail, comme dans celui de Mador *et coll.* (65), il n'y a pas de lien entre la perte de force et la MRR. Toutefois, la majorité des P_{pic} des SNIP réalisés est supérieure à 60% de la pression maximale. A ce niveau d'activation, l'effet de la pression sur la MRR est mineur dans le quadriceps (184) comme dans les muscles respiratoires (188).

Plusieurs études suggèrent une grande variabilité interindividuelle de la MRR avec un chevauchement des valeurs retrouvées chez les sujets normaux et les sujets fatigués (65, 66). On ne sait comment évolue cette variabilité lorsque la faiblesse musculaire est plus prononcée. Or les SNIP réalisés dans cette étude sont largement inférieurs aux résultats publiés.

Le rationnel pour mesurer la MRR à partir des courbes de pression générées pendant un reniflement est basé sur l'assomption que la portion décroissante de la courbe de pression correspond à la phase de relaxation des muscles inspiratoires. La phase expiratoire doit être complètement passive. Même si un électromyogramme vérifie que l'expiration est passive, les travaux de Mador *et coll.* (65) et Koulouris *et coll.* (66) montrent que les variations de MRR sont incapables de détecter la fatigue si le SNIP est réalisé avec la narine contre-latérale occluse. Cela pourrait être dû à une activité musculaire post-inspiratoire, à un degré de raccourcissement musculaire différent ou à un recrutement différent des muscles inspiratoires. Dans ce travail, aucune consigne n'est donnée aux malades quant au volume pulmonaire auquel ils doivent réaliser les reniflements. Spontanément, toutes les

manœuvres sont débutées en fin d'expiration à la capacité résiduelle fonctionnelle. Il est peu probable que le volume pulmonaire, et donc le degré de raccourcissement musculaire, change de façon substantielle entre les SNIP. Par contre, en raison de la faiblesse diaphragmatique, la contribution relative des différents groupes musculaires à l'inspiration est modifiée et le recrutement des muscles abdominaux à l'expiration notamment pourrait diminuer la sensibilité de la MRR. La MRR est également influencée par le type de fibres musculaires mises en jeu. Une proportion plus importante de fibres musculaires de type 2 pourrait rendre les muscles plus vulnérable à la fatigue et accélérer leur relaxation. Or, le type de fibres musculaires qui composent les muscles respiratoires accessoires reste débattu. Selon une revue récente (86), leur composition serait proche de celle du diaphragme, jusqu'à 60% des fibres des muscles intercostaux internes et externes sont lentes. Par contre, les muscles des voies aériennes supérieures seraient plus riches en fibres rapides (189, 190).

La vitesse de relaxation est influencée par d'autres facteurs. Une étude in vitro (191) a montré que l'hypercapnie et l'hypoxie pouvaient directement influencer la relaxation musculaire. Dans un travail mené chez l'homme, les perturbations des échanges gazeux ne semblent pas modifier la MRR des muscles squelettiques (muscle quadriceps et muscle adducteur du pouce) (192) ou le diaphragme (193). Nos résultats n'ont pas mis en évidence de corrélation entre la $PaCO_2$ et la SpO_2 et les différents index d'endurance. La MRR est également sensible à l'état nutritionnel (77, 194). Les patients inclus ont un IMC médian normal à $22.9 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$.

La discordance qu'on observe entre la cinétique de la MRR et de la P_{pic} pourrait être liée à la survenue de différents types de fatigue au cours des séries de SNIP. En effet, la MRR reflète mieux la survenue d'une fatigue périphérique de haute fréquence. De plus, on peut faire l'extrapolation que les mesures répétées de SNIP, comme les mesures répétées de P_{iMAX} , ne sont pas appropriées pour détecter la fatigue de basse fréquence. Hautement dépendante de l'effort, la baisse progressive de la P_{1sec} au cours de ce test peut traduire un manque de motivation, une fatigue centrale ou une fatigue périphérique de haute fréquence. Mis ensemble, ces données suggèrent que des facteurs centraux, probablement secondaires à la perte de motoneurons corticaux et sous-corticaux (195, 196), auraient un rôle

prépondérant dans la survenue de la fatigue. Des données similaires ont été observées dans le muscle squelettique chez 7 patients atteints de SLA avant et après des dorsiflexions de la cheville isométriques, sous-maximales et intermittentes (197). Le lien entre fatigue et insuffisance respiratoire n'est pas univoque : l'apparition d'une fatigue centrale peut être interprétée comme un système de protection du système ventilatoire (198, 199). En autorisant un niveau de ventilation plus bas, la demande métabolique et le risque de lésions musculaires irréversibles diminuent, retardant la défaillance ventilatoire et limitant la dyspnée.

Sources potentielles de divergence entre les différentes mesures d'endurance

L'utilisation intermittente de la VNI, en mettant au repos transitoirement les muscles respiratoires, pourrait influencer les performances des MIED. Les données dans la littérature concernant l'influence de la ventilation mécanique sur les muscles respiratoires sont très contradictoires entre effet protecteur et impact délétère. Chez l'animal, la mise sous ventilation mécanique prévient l'apparition des lésions cellulaires et préserve les performances diaphragmatiques alors que les contraintes ventilatoires sont augmentées par un syndrome de détresse respiratoire aigu expérimental d'origine infectieuse (200). Chez les sujets sains entraînés, Babcock *et coll.* ont montré que la VNI en diminuant de 40 à 50% le travail respiratoire pendant l'effort prévient l'apparition d'une fatigue diaphragmatique : dans le groupe en ventilation spontanée pendant l'effort, la P_{twitch} chute de $20.3 \pm 3.1\%$ alors qu'elle ne varie pas significativement dans le groupe VNI (201). Au contraire, La VNI nocturne pourrait avoir des effets délétères inattendus. Chez le rat, des lésions diaphragmatiques et une diminution de sa capacité à générer de la force sont observées après de courtes durées de ventilation mécanique contrôlée, dès 12 à 24 heures (202-205). L'impact délétère de la ventilation continue a également été démontré dans les mêmes délais chez l'homme (206).

La dysfonction diaphragmatique d'apparition progressive impose aux MIED un exercice qu'on peut rapprocher d'un entraînement mais le rôle de l'exercice dans la SLA reste controversé. Concernant les muscles squelettiques, un exercice d'intensité modérée serait

bénéfique en améliorant le score ALS-FRS (207) tandis qu'un exercice d'intensité trop élevée peut être délétère (208). Concernant l'entraînement des muscles respiratoires, l'effet bénéfique de protocoles basés l'utilisation régulière (séances d'environ 30 minutes par jour pendant 2 mois) d'une charge réglée à 30% de la P_{iMAX} a été prouvé dans différentes maladies neurologiques (myasthénie (209), myopathie de Duchenne et amyotrophie spinale de type 3 (210)). Plusieurs travaux similaires menés entre 1987 et 2009 (154, 211-214) sur de faibles effectifs de patients atteints de SLA montrent que cette technique n'a pas d'effets délétères mais n'apportent pas de preuves convaincantes de son efficacité tandis qu'une étude plus récente qui a inclus 26 patients atteints de SLA sans atteinte respiratoire et utilisé une charge inspiratoire réglée à 30-40% de la P_{iMAX} (215) a montré une amélioration de la force mesurée par SNIP et de l'endurance mesurée par VMM.

Limites de l'étude

La principale limite de l'étude est la petite taille de sa population et son caractère hétérogène avec des stades de gravité très différents de l'insuffisance diaphragmatique.

On a effectivement été amené à inclure huit patients RespiStim SLA, à un stade très précoce de l'insuffisance diaphragmatique, avant toute indication à une assistance ventilatoire nocturne, car c'étaient les seuls patients chez qui l'on pouvait vérifier par une mesure de P_{twitch} avant et après la manœuvre que les séries de SNIP étaient bien susceptibles d'induire une fatigue. On ne peut effectivement pas considérer l'électrophysiologie diaphragmatique et l'insertion indispensable de ballonnets gastriques et œsophagiens comme un soin courant qu'on aurait pu proposer à toute la population incluse. Par ailleurs, un calcul de puissance pour déterminer l'effectif nécessaire était également difficile car il n'y a pas de seuil définissant le pourcentage de chute de P_{pic} et de MRR au cours des séries de SNIP pour définir la fatigue des muscles respiratoires. Le seuil de 10% a été choisi arbitrairement. Chez des volontaires sains, la variabilité de la MRR pour un même patient évalué à trois reprises, trois jours différents est de seulement 3% (181). La variabilité de la MRR chez des patients intubés qui réussissent leur épreuve de sevrage ventilatoire était de moins de 10% contrairement à ceux qui échouaient qui était à 45% (79).

En conclusion, l'étude AccessEndurance confirme que les tests d'endurance classiques (VMM et $P_{i_{MAX}}$ répétés) ne sont pas adaptés aux patients SLA avec faiblesse diaphragmatique alors que 90% d'entre eux effectuent avec succès une série de 10 SNIP. La simple répétition à un rythme très soutenu de sniff tests suffit à initier le processus de fatigue comme en témoigne la baisse de la force des muscles respiratoires au cours de la manœuvre (chute significative de P_{pic} entre SNIP1 et SNIP 10). Pourtant, on ne peut retenir les SNIP répétés comme la manœuvre fatigante de référence pour évaluer l'endurance des muscles respiratoires chez les patients atteints de SLA au stade de l'insuffisance diaphragmatique pour deux principales raisons : 1/il n'y a pas de corrélation nette entre le résultat des séries de SNIP et les autres tests d'endurance et, de façon plus inquiétante, la fatigabilité pendant la série de SNIP ne s'accompagne d'une chute de la P_{twitch} mesurée avant et après les 10 SNIP alors que la P_{twitch} est la méthode de référence d'évaluation de la force diaphragmatique 2/nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien entre le résultat des séries de SNIP et plusieurs caractéristiques des malades (sévérité des atteintes neurologiques et respiratoires, utilisation de la VNI) . L'ensemble de nos résultats ne permet pas de valider l'intérêt des séries de SNIP. Incapables d'identifier la fatigue des muscles respiratoires, nous avons dû finalement interrompre le protocole AccessEndurance et nous recherchons des moyens plus fiables de mettre en évidence une adaptation structurale des MIED. Nous les envisagerons en détail en conclusion.

Les résultats de notre étude remettent aussi en cause l'intérêt d'évaluer l'endurance des muscles respiratoires. L'efficacité de la VNI chez les patients atteints de SLA ne semble pas passer par une amélioration de l'endurance. D'ailleurs, si la fatigue est un mode de protection, il n'y a *a priori* pas de raison que la VNI ne l'influence.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients atteints de SLA au moment de l'inclusion

Paramètres	Population totale (n=48)	Population 1 (n=40)	Population 2 (n=8)
Données anthropométriques			
Age (années)	65 [56-72,7]	68 [60-73]	50,5 [38,5-56]*
IMC (kg.m ⁻²)	22,94 [19,38-25,76]	22,9 [19,6-25,5]	23,2 [18,8-29,1]
Evaluation neurologique			
Score ALS-FRS-R (/48)	26 [19-33]	26 [19-31,75]	34 [24-36]*
Score de Norris bulbaire (/39)	36 [30-38]	36 [26-38]	37 [36-39]
Délai depuis les 1 ^{ers} symptômes neurologiques (mois)	28 [19-60]	27 [18-63]	32 [25-72]
Délai depuis initiation de la VNI (mois)	ND	2,5 [0-9,5]	ND
Evaluation respiratoire			
CVF assis (% de la norme)	54 [39-65,5]	50 [37,5-61]	67,5 [56,2-81,5]
CVF couché (% de la norme)	48,5 [32-64,5]	45 [30,2-58]	65 [56,5-68,7]
PaCO ₂ en VS (mmHg)	45 [41-49]	47 [42,2-51]	35 [33-41]
Temps passé avec SpO ₂ < 90% en VS (% du temps d'enregistrement)	7 [0,2-29,2]	19 [4-53]	0 [0-1]
Efficacité de la VNI			
PaCO ₂ après 1h sous VNI	ND	43 [37-45,5]	ND
Temps passé avec SpO ₂ < 90% sous VNI (% du temps d'enregistrement)	ND	1 [0-2]	ND
Volume courant moyen	ND	418 [369-512]	ND
Observance (heures par jour)	ND	8 [6-9]	ND

Abréviations :

Population 1 : patients atteints de SLA porteurs d'une insuffisance diaphragmatique sévère au stade de la VNI

Population 2 : patients atteints de SLA porteur d'une insuffisance diaphragmatique débutante sans critère de mise en route d'une VNI inclus dans le protocole de recherche RespiSTIM-SLA

ALS-FRS-R, Amyotrophic Lateral Sclerosis - Functional Rating Scale-Revised ; CVF, capacité vitale forcée ; IMC, indice de masse corporelle ; PaCO₂, pression artérielle partielle en dioxyde de carbone; SpO₂, saturation périphérique en oxygène ; VNI, ventilation non-invasive ; VS, ventilation spontanée en air ambiant.

Les résultats sont présentés : médiane [1^{er} quartile-3^{ème} quartile].

*, p<0.05 (test de Mann et Whitney comparant population 1 et 2).

Tableau 4 : Caractéristiques des patients atteints de SLA selon qu'ils ont réussi ou non à réaliser les tests d'endurance des muscles respiratoires par ventilation maximale minute et série de Pi_{MAX}

	Réussite VMM	Echec VMM	p	Réussite Pi _{MAX}	Echec Pi _{MAX}	p
Effectif	14	9		15	25	
Données anthropométriques						
Age (années)	63.5 [57;70.5]	71 [66.5;83]*	0.04	62 [56;72]	68.5 [60.2;72.5]	0.303
IMC (kg.m ⁻²)	23.5 [21.3;26]	22.6 [18.9;25.5]	0.244	23.2 [20.3;26.8]	22.9 [19.5;25.3]	0.453
Evaluation neurologique						
Score ALS-FRS-R (/48)	26.5 [17.7;30.2]	25 [12.5;27]	0.312	27 [22;34]	23.5 [13.2;29.5]	0.09
Score de Norris bulbaire (/39)	38 [32.7;39]	26 [8.5;35.5]	0.140	37 [35;39]	28.5 [18.5;36.5]	0.004
Délai depuis les 1 ^{ers} symptômes neurologiques (mois)	41.2 [26.7;65.5]	26 [14.2;55.2]	0.166	35.5 [23.5;64]	27.2 [16;48.4]	0.593
Evaluation respiratoire						
CVF assis (% de la norme)	55 [40.5;62.7]	47 [26.7;71.7]	0.516	56 [45;67]	45 [27;57]	0.115
CVF couché (% de la norme)	45 [33;62.5]	33.5 [22.5;50.5]	0.292	51 [45;66]	36 [23;57]	0.108
PaCO ₂ en VS (mmHg)	46.5 [41;47.2]	49 [44;56]	0.136	47 [44;48]	45.5 [42.2;54]	1
Temps avec SpO ₂ < 90% en VS (% du temps d'enregistrement)	20 [4;74]	5.5 [0;39.2]	0.420	26 [7;74]	7 [0;30]	0.156
VMM						
Nombre de tests réussis (n,%)				8 (57)	6 (46)	0.123
VMM (l.min-1)	54.5 [46.5;72]			54.5 [40;72]	48 [25.5;61.5]	0.327
VMM (% de la théorique)	51.5 [40.5;60]			50.5 [35;61.5]	42 [24;59]	0.307
Série de SNIP						
Nombre de tests réussis (n, %)	14 (100)			15 (100)	21 (84)	0.278
Nombre de patients fatigables	8 (57)			9 (60)	5 (24)	0.026
P _{pic} SNIP 1	23.1 [19.9;37.2]	12.5 [3.9;23.6]	0.08	29.4 [21.7;36.7]	20.8 [10.7;24.1]*	0.012
Δ P _{pic} SNIP 1-10	-7.1 [-12.9;-3.1]	-1.4 [-4.4;0.1]*	0.04	-4.7 [-9.8;-0.1]	-1.2 [-5.1;0.4]	0.241
MRR SNIP 1	0.41 [0.33;0.63]	0.12 [0.06;0.12]*	0.001	0.36 [0.16;0.61]	0.34 [0.12;0.47]	0.581
Δ MRR SNIP 1-10	-0.09 [-0.24;0.01]	0 [-0.03;0.02]	0.112	-0.05 [-0.19;0.01]	-0.01 [-0.09;0.02]	0.358
Série de Pi_{MAX}						
Nombre de tests réussis	8 (57)	2 (22)	0.197			
P _{1sec} Pi _{MAX} 1	56,7 [44,4;77,6]	29,3 [14,7;43,9]	0.121	53.1 [40.9;69.3]		
Δ P _{1sec} Pi _{MAX} 1-10	-5,1 [-12,6;-0,4]	2,6 [2,1;3,2]	0.083	-2.9 [-11.8;0.6]		
MRR Pi _{MAX} 1	0,15 [0,07;0,20]	0,09 [0,05;0,14]	0,358	0.14 [0.05;0.20]		
Δ MRR Pi _{MAX} 1-10	-0,02 [-0,11;0,06]	-0,04 [-0,09;0]	1	-0.02 [-0.11;0.03]		

Abréviations :

ALS-FRS-R, Amyotrophic Lateral Sclerosis - Functional Rating Scale-Revised; CVF, capacité vitale forcée; IMC, indice de masse corporelle; MRR : vitesse maximale de relaxation ; P_{pic} : pression maximale développée au pic

au cours du reniflement ; $P_{1\text{sec}}$: pression moyenne développée pendant une seconde au plateau au cours de $P_{i\text{MAX}}$; PaCO_2 , pression artérielle partielle en dioxyde de carbone ; $P_{i\text{MAX}}$: Pression inspiratoire maximale mesurée à la bouche ; SNIP : Pression inspiratoire mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal ; SpO_2 , saturation périphérique en oxygène ; VMM : ventilation maximale minute ; VS, ventilation spontanée en air ambiant.

Les résultats sont présentés : médiane [1^{er} quartile-3^{ème} quartile].

*, $p < 0.05$ (test de Mann et Whitney comparant population échec et réussite).

Tableau 5 : Caractéristiques des muscles respiratoires chez les patients atteints de SLA

Paramètres	Population totale (n=48)	Population 1 (n=40)	Population 2 (n=8)
Série de SNIP			
Nombre de tests réussis	44	36	8
P _{pic} SNIP 1 (cmH ₂ O)	23.3 [15.5-31.7]	22.6 [14.6-29.8]	32.1 [30.1-38.5]
P _{pic} SNIP 10 (cmH ₂ O)	19.5 [13.4-28.8]	19.0 [13.1-23.1]*	29.8 [19.1-36.7]
MRR SNIP 1 (%.10ms ⁻¹)	0.41 [0.23-0.60]	0.41 [0.22-0.59]	0.57 [0.19-0.90]
MRR SNIP 10 (%.10ms ⁻¹)	0.35 [0.19-0.50]	0.34 [0.18-0.50]*	0.44 [0.23-0.66]
MRR/ P _{pic} SNIP 1 (%.10ms ⁻¹ .cmH ₂ O ⁻¹)	1.60 [0.96-2.04]	1.61 [1.01-2.14]	1.45 [0.60-2.01]
MRR/ P _{pic} SNIP 10 (%.10ms ⁻¹ .cmH ₂ O ⁻¹)	1.75 [0.93-2.26]	1.44 [0.92-2.21]	1.27 [0.56-1.69]
Mesure de la VMM			
Nombre de tests réussis	ND	14	ND
VMM (l/min)	ND	54.5 [46.5-72]	ND
VMM (% de la norme)	ND	51.5 [40.5-60]	ND
Série de Pi_{MAX}			
Nombre de tests réussis	ND	15	ND
P _{1sec} Pi _{MAX} 1	ND	53.1 [40.9-69.3]	ND
P _{1sec} Pi _{MAX} 10	ND	43.5 [31.4-70.5]*	ND
MRR Pi _{MAX} 1 (%.10ms ⁻¹)	ND	0.14 [0.05-0.20]	ND
MRR Pi _{MAX} 10 (%.10ms ⁻¹)	ND	0.11 [0.07-0.16]	ND
MRR/ P _{pic} Pi _{MAX} 1 (%.10ms ⁻¹ .cmH ₂ O ⁻¹)	ND	0.42 [0.29-0.86]	ND
MRR/ P _{pic} Pi _{MAX} 10 (%.10ms ⁻¹ .cmH ₂ O ⁻¹)	ND	0.33 [0.32-0.56]	ND

Abréviations :

Population 1 : patients atteints de SLA porteurs d'une insuffisance diaphragmatique sévère au stade de la VNI

Population 2 : patients atteints de SLA porteur d'une insuffisance diaphragmatique débutante sans critères de mise en route d'une VNI inclus dans le protocole de recherche RespiSTIM-SLA

MRR : vitesse maximale de relaxation ; P_{pic} : pression maximale développée au pic au cours du reniflement ; P_{1sec} : pression moyenne développée pendant une seconde au plateau au cours de Pi_{MAX} ; Pi_{MAX} : Pression inspiratoire maximale mesurée à la bouche ; SNIP : Pression inspiratoire mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal ; VMM : ventilation maximale minute.

Les résultats sont présentés : médiane [1^{er} quartile-3^{ème} quartile].

*, p<0.05 (test des rangs signés de Wilcoxon comparant mesure 1 et 10).

Tableau 6 : Caractéristiques des patients atteints de SLA selon qu'on met en évidence ou non une fatigabilité des muscles respiratoires au cours des séries de SNIP

	Patients fatigables (ΔP_{pic} SNIP 1-10 et Δ MRR SNIP 1-10 >10%)	Patients non fatigables (ΔP_{pic} SNIP 1-10 et Δ MRR SNIP 1-10 <10%)	p
Effectif	16	32	
Données anthropométriques			
Age (années)	67.5 [57.7;72.7]	63.5 [53.5;72.5]	0.48
IMC (kg.m ⁻²)	22.6 [20.3;25.2]	22.9 [18.9;25.8]	0.98
Evaluation neurologique			
Score ALS-FRS-R (/48)	25 [19;31]	28 [19.5;33.7]	0.89
Score de Norris bulbaire (/39)	37 [34;39]	35.5 [26.2;38]	0.09
Délai depuis les 1 ^{ers} symptômes neurologiques (mois)	38 [24.4;68.7]	26 [16.6;48.4]	0.13
Evaluation respiratoire			
CVF assis (% de la norme)	54 [45;66.5]	54 [35.5;64]	0.77
CVF couché (% de la norme)	55.5 [38.5;67]	45 [30.7;63.5]	0.51
PaCO ₂ en VS (mmHg)	44 [41;47]	45 [41;51]	0.84
Temps avec SpO ₂ < 90% en VS (% du temps d'enregistrement)	13.5 [3.7;26.7]	4 [0;45]	0.45
Efficacité de la VNI			
PaCO ₂ après 1h sous VNI (mmHg)	42 [36;45.5]	44 [39;46.5]	0.18
Temps avec SpO ₂ <90% sous VNI (% du temps d'enregistrement)	0 [0;1]	1 [0;6.2]	0.31
Volume courant moyen	435 [374;510]	405 [369;562]	0.74
Observance (heures par jour)	8 [7;9]	7 [6;9]	0.54
VMM	56 [37.2;64]	48 [40.5;67]	0.75
Série de SNIP			
P _{pic} SNIP 1	25.9 [19.5;35.9]	23 [14.4;30.4]	0.17
Δ P _{pic} SNIP 1-10	-6.2 [-13.4;-4.5]	-0.5 [-3.2;1.7]	<0.001
MRR SNIP 1	0.54 [0.29;0.83]	0.38 [0.20;0.51]	0.12
Δ MRR SNIP 1-10	-0.05 [-0.26;-0.02]	-0.01 [-0.11;0.05]	0.04
MRR/ P _{pic} SNIP 1	1.73 [1.05;2.19]	1.24 [0.55;2]	0.22
Δ MRR/ P _{pic} SNIP 1-10	-0.07 [-0.41;0.31]	0.08 [-0.42;0.68]	0.57
Série de Pi_{MAX}			
P _{1sec} Pi _{MAX} 1	50.1 [33.6;56.7]	81.8 [54.5;87.8]	0.02
Δ P _{1sec} Pi _{MAX} 1-10	-7.3 [-13.1;-2.3]	0.1 [-6.5;6.3]	0.11
MRR Pi _{MAX} 1	0.14 [0.05;0.21]	0.17 [0.09;0.2]	0.54
Δ MRR Pi _{MAX} 1-10	-0.02 [-0.08;0.05]	-0.09 [-0.12;0.07]	0.51
MRR/ P _{pic} Pi _{MAX} 1	0.43 [0.37;0.78]	0.30 [0.22;0.89]	0.35
Δ MRR/ P _{pic} Pi _{MAX} 1-10	0.01 [-0.23;0.05]	0.03 [-0.33;0.05]	1

Abréviations :

ALS-FRS-R, Amyotrophic Lateral Sclerosis - Functional Rating Scale-Revised; CVF, capacité vitale forcée; IMC, indice de masse corporelle; MRR : vitesse maximale de relaxation ; P_{pic} : pression maximale développée au pic au cours du reniflement ; P_{1sec} : pression moyenne développée pendant une seconde au plateau au cours de Pi_{MAX} ; PaCO₂, pression artérielle partielle en dioxyde de carbone ; Pi_{MAX} : Pression inspiratoire maximale mesurée à la bouche ; SNIP : Pression inspiratoire mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal ; SpO₂, saturation périphérique en oxygène ; VMM : ventilation maximale minute ; VS, ventilation spontanée en air ambiant.

Les résultats sont présentés : médiane [1^{er} quartile-3^{ème} quartile].

*, p<0.05 (test de Mann et Whitney comparant population fatigable et non fatigable).

Tableau 7 : Corrélation entre les résultats des séries de SNIP et les caractéristiques cliniques des patients atteints de SLA

	ΔP_{pic} SNIP 1-10		ΔMRR SNIP 1-10		$\Delta MRR/ P_{pic}$ SNIP 1-10	
	r	p	r	p	r	p
Données anthropométriques						
Age (années)	-0.266	0.079	0.114	0.462	0.019	0.899
IMC (kg.m ⁻²)	-0.170	0.276	-0.271	0.079	-0.122	0.437
Evaluation neurologique						
Score ALS-FRS-R (/48)	0.091	0.559	-0.335	0.028	-0.400	0.007
Score de Norris bulbaire (/39)	-0.098	0.532	-0.300	0.049	-0.442	0.003
Délai depuis les 1 ^{ers} symptômes neurologiques (mois)	0.213	0.165	-0.027	0.892	0.101	0.513
Evaluation respiratoire						
CVF assis (% de la norme)	-0.218	0.160	-0.128	0.412	-0.059	0.704
CVF couché (% de la norme)	-0.216	0.194	-0.255	0.123	-0.239	0.149
PaCO ₂ en VS (mmHg)	0.236	0.128	0.004	0.980	0.150	0.339
Temps avec SpO ₂ <90% en VS (% du temps d'enregistrement)	0.121	0.509	-0.276	0.126	-0.310	0.084
Efficacité de la VNI						
PaCO ₂ après 1h sous VNI (mmHg)	0.503	0.004	0.081	0.671	-0.221	0.239
Temps avec SpO ₂ <90% sous VNI (% du temps d'enregistrement)	0.227	0.246	0.069	0.727	-0.177	0.367
Observance (heures par jour)	-0.179	0.327	-0.077	0.676	0.113	0.536

Abréviations :

ALS-FRS-R, Amyotrophic Lateral Sclerosis - Functional Rating Scale-Revised ; CVF, capacité vitale forcée ; IMC, indice de masse corporelle ; P_{pic} : pression maximale développée au pic au cours du reniflement ; PaCO₂, pression artérielle partielle en dioxyde de carbone; SNIP : Pression inspiratoire mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal ; SpO₂, saturation périphérique en oxygène ; VNI, ventilation non-invasive ; VS, ventilation spontanée en air ambiant.

Tableau 8 : Corrélation entre les résultats des séries de SNIP et des autres mesures de force et d'endurance des muscles respiratoires (ventilation maximale minute et série de $P_{i_{MAX}}$)

	ΔP_{pic} SNIP 1-10		ΔMRR SNIP 1-10		$\Delta MRR/P_{pic}$ SNIP 1-10	
	r	p	r	p	r	p
VMM	-0.248	0.308	-0.107	0.662	-0.198	0.417
Série de SNIP						
P_{pic} SNIP 1	-0.553	<0.001	-0.339	0.024	-0.182	0.237
ΔP_{pic} SNIP 1-10			0.351	0.019	-0.089	0.564
MRR SNIP 1	-0.390	0.012	-0.816	<0.001	-0.694	<0.001
ΔMRR SNIP 1-10	0.351	0.019				
MRR/ P_{pic} SNIP 1	0.101	0.513	-0.192	0.211	-0.589	<0.001
$\Delta MRR/P_{pic}$ SNIP 1-10	-0.089	0.564				
Série de $P_{i_{MAX}}$						
P_{1sec} $P_{i_{MAX}}$ 1	0.037	0.892	-0.131	0.628	-0.179	0.508
ΔP_{1sec} $P_{i_{MAX}}$ 1-10	0.709	0.002	0.680	0.003	0.391	0.134
MRR $P_{i_{MAX}}$ 1	-0.385	0.174	0.289	0.316	0.241	0.406
ΔMRR $P_{i_{MAX}}$ 1-10	0.354	0.214	-0.181	0.537	-0.204	0.485
MRR/ P_{pic} $P_{i_{MAX}}$ 1	0.081	0.782	0.321	0.263	0.283	0.327
$\Delta MRR/P_{pic}$ $P_{i_{MAX}}$ 1-10	-0.430	0.125	-0.385	0.174	-0.133	0.650

Abréviations :

MRR : vitesse maximale de relaxation ; P_{pic} : pression maximale développée au pic au cours du reniflement ; P_{1sec} : pression moyenne développée pendant une seconde au plateau au cours de $P_{i_{MAX}}$; $PaCO_2$, pression artérielle partielle en dioxyde de carbone ; $P_{i_{MAX}}$: Pression inspiratoire maximale mesurée à la bouche ; SNIP : Pression inspiratoire mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal ; VMM : ventilation maximale minute.

Tableau 9 : Mesure de la pression trans-diaphragmatique au cours d'une stimulation phrénique magnétique cervicale avant et après réalisation d'une série de 10 SNIP chez les 8 premiers malades SLA inclus dans le protocole RespiStim SLA

	P_{pic} SNIP 1 (cmH ₂ O)	ΔP_{pic} SNIP 1-10 (%)	MRR SNIP 1 (%.10ms ⁻¹)	Δ MRR SNIP 1-10 (%)	MRR/ P_{pic} SNIP 1 (%.10ms ⁻¹ .cmH ₂ O ⁻¹)	Δ MRR/ P_{pic} SNIP 1-10 (%)	P_{twitch} pré-SNIP (cmH ₂ O)	ΔP_{twitch} pré-post SNIP (%)
Patient 1	39.0	-8.3	0.48	-2.1	1.24	+5.6	9.3	+45.4
Patient 2	29.9	--0.6	0.15	+40.0	0.52	+34.6	18.6	-14.4
Patient 3	45.9	+8.3	0.46	-17.4	1.01	-24.7	22.6	+5.8
Patient 4	30.4	-4.5	0.93	-60.2	3.05	-55.1	9.5	+12.8
Patient 5	14.4	-31.9	0.21	-18.2	1.45	-5.1	13.2	-3.6
Patient 6	37.1	-57.7	0.83	-33.7	2.24	-2.54	5.8	-3.4
Patient 7	31.1	-3.4	0.15	+193.3	0.48	+208.3	19.9	-14.3
Patient 8	33.1	+12.1	0.02	+100.0	0.01	+83.3	19.5	-28.5

Abréviations :

MRR : vitesse maximale de relaxation ; P_{pic} : pression maximale développée au pic au cours du reniflement ; P_{twitch} : pression transdiaphragmatique en réponse à la stimulation magnétique phrénique cervicale ; SNIP : Pression inspiratoire mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal.

Tableau 10 : Corrélation entre les résultats des séries de SNIP et pression transdiaphragmatique

	P _{twitch} pré-SNIP		Δ P _{twitch} pré-post SNIP	
	r	p	r	p
P _{pic} SNIP 1	0.278	0.505	0.304	0.464
Δ P _{pic} SNIP 1-10	0.806	0.015	-0.713	0.04
MRR SNIP 1	-0.721	0.043	0.652	0.07
Δ MRR SNIP 1-10	0.480	0.228	-0.672	0.06
MRR/ P _{pic} SNIP 1	-0.771	0.025	0.594	0.121
Δ MRR/ P _{pic} SNIP 1-10	0.408	0.315	-0.616	0.104

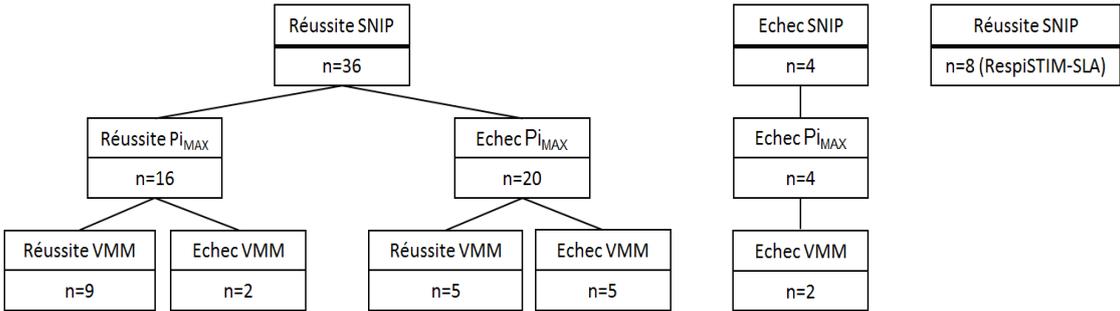
Abréviations :

MRR : vitesse maximale de relaxation ; P_{pic} : pression maximale développée au pic au cours du reniflement ;

P_{twitch} : pression transdiaphragmatique en réponse à la stimulation magnétique phrénique

cervicale ; SNIP : Pression inspiratoire mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal.

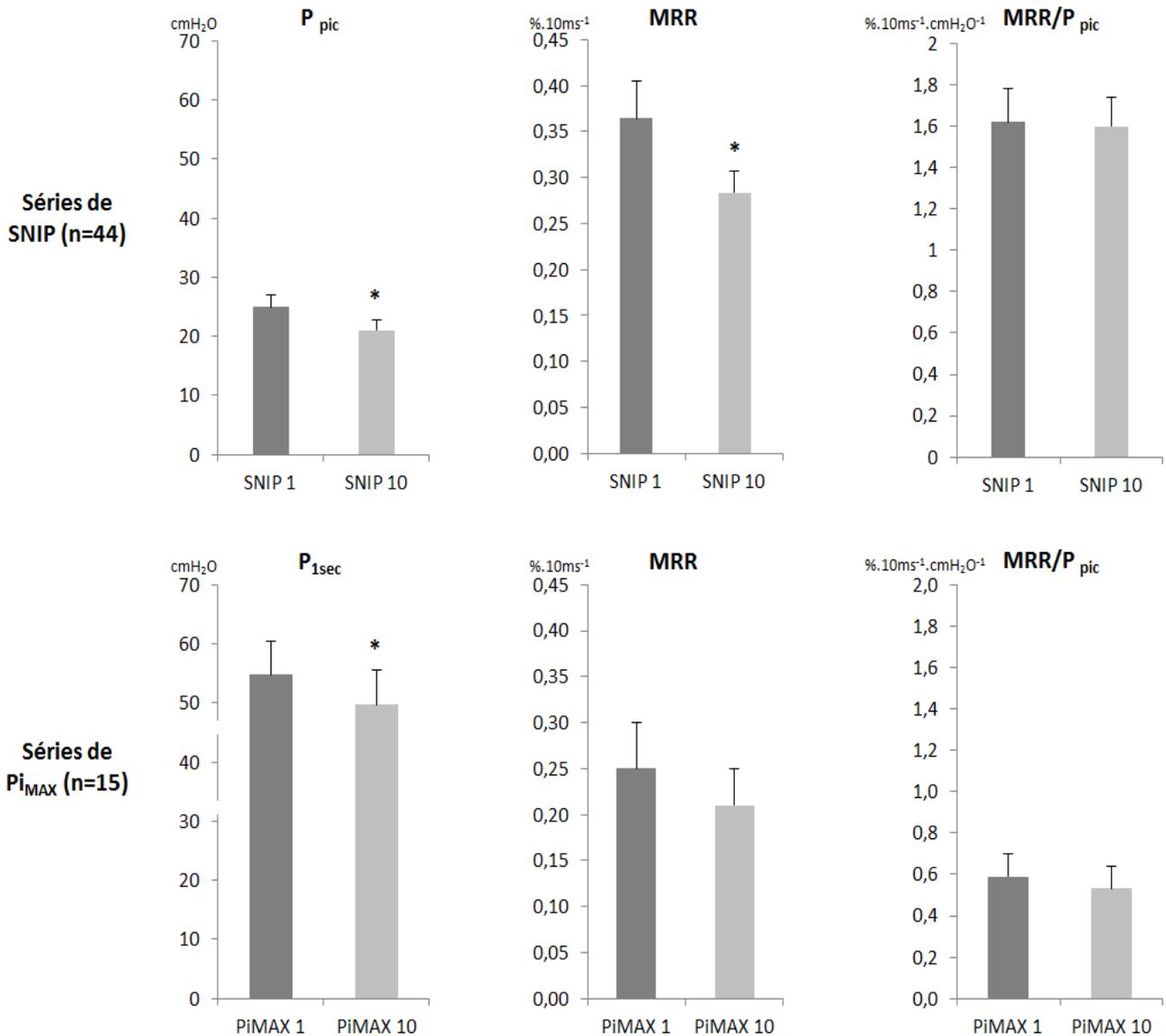
Figure 13 : Faisabilité des mesures d'endurance des muscles respiratoires chez les patients atteints de SLA



Abréviations :

VMM : ventilation maximale minute ; $P_{i_{MAX}}$: pression inspiratoire maximale mesurée à la bouche ; SNIP : pression inspiratoire mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal.

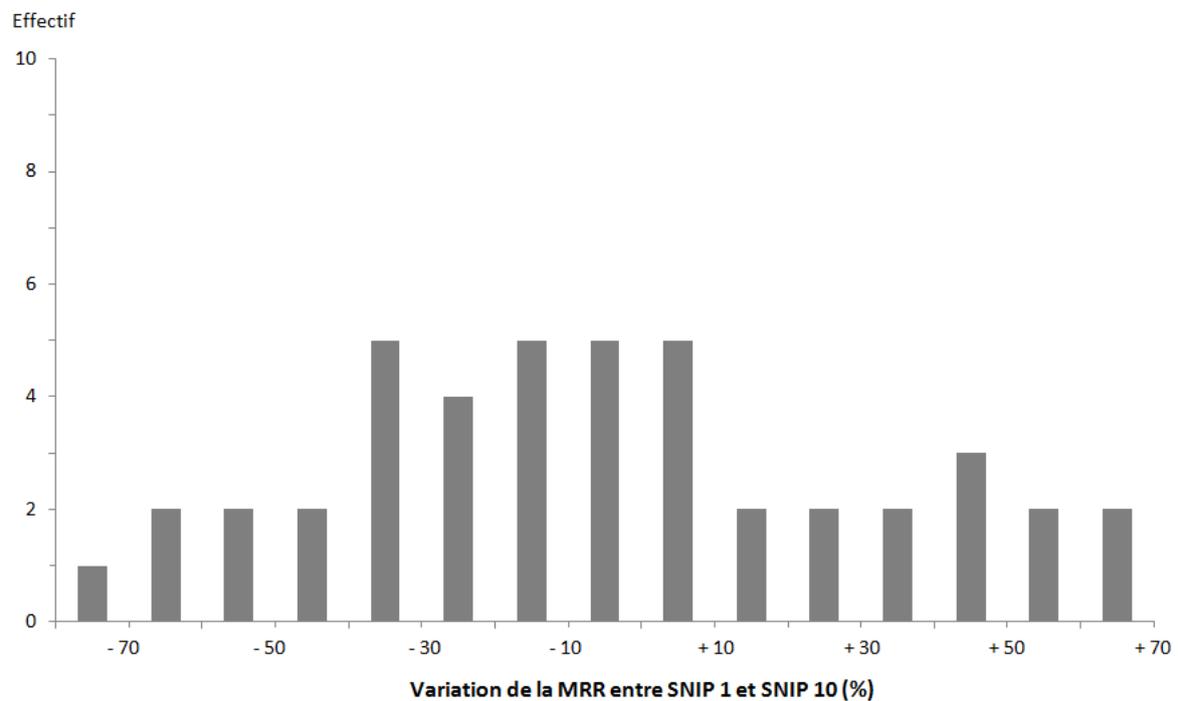
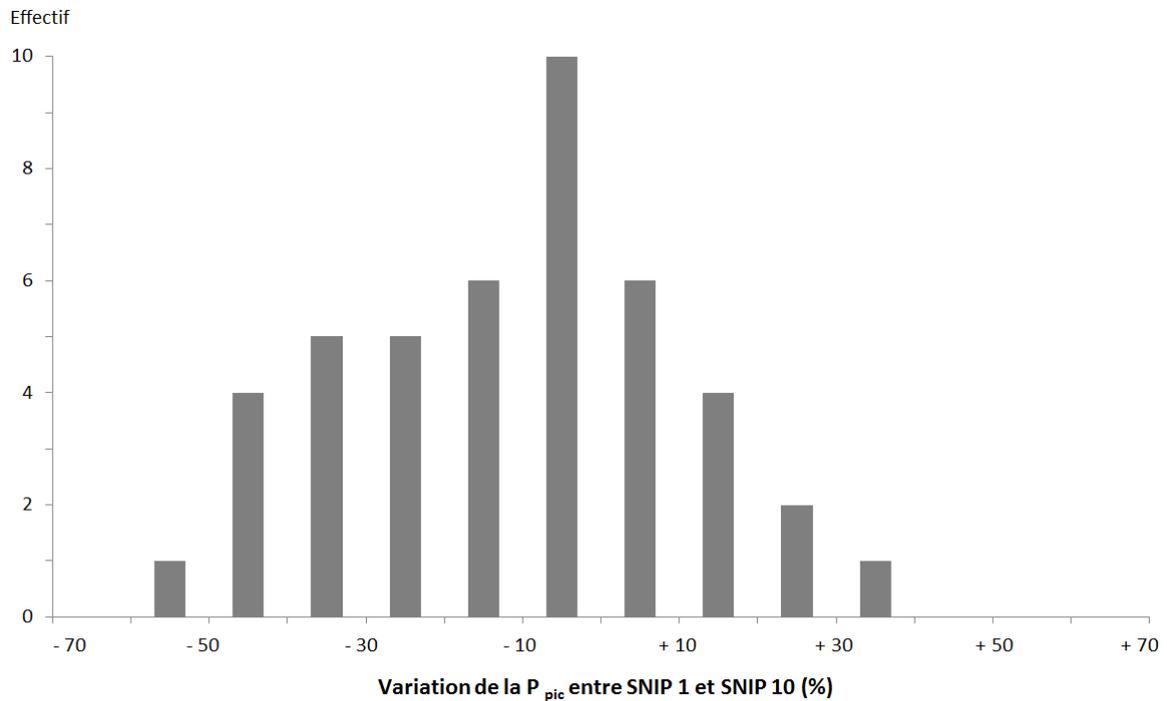
Figure 14 : Evolution de la pression et de la vitesse de relaxation maximales au cours des séries de SNIP (n=44) et de P_{iMAX} (n=15)



Abréviations :

MRR : vitesse de relaxation maximale ; P_{pic} : pression maximale développée au pic au cours du reniflement ; P_{1sec} : pression moyenne développée pendant une seconde au plateau au cours de P_{iMAX} ; P_{iMAX} : pression au pic au cours du reniflement ; SNIP : pression inspiratoire mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal..

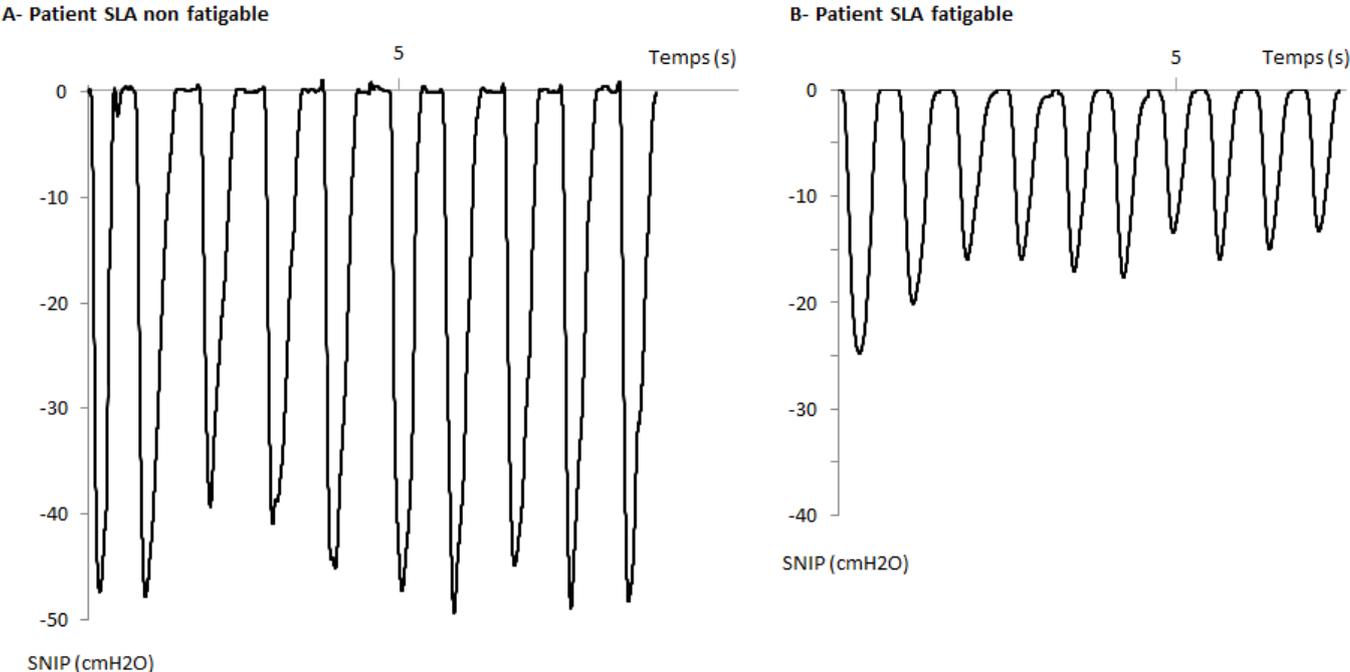
Figure 15 : Répartition dans la population (n=44) de l'évolution de la pression et de la vitesse de relaxation maximales au cours des séries de SNIP



Abréviations :

MRR : vitesse de relaxation maximale ; P_{pic} : pression maximale développée au pic au cours du reniflement ;
 SNIP : pression inspiratoire mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal.

Figure 16 : Tracés représentatifs de séries de SNIP effectués à droite par un patient SLA considéré comme non fatigable, à gauche par un patient SLA considéré comme fatigable

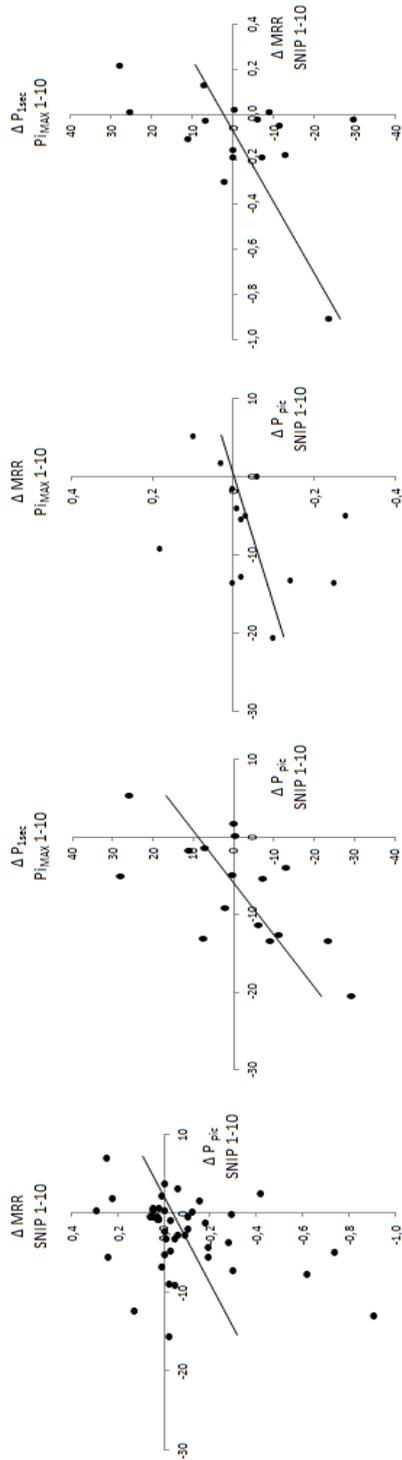


Abréviations :

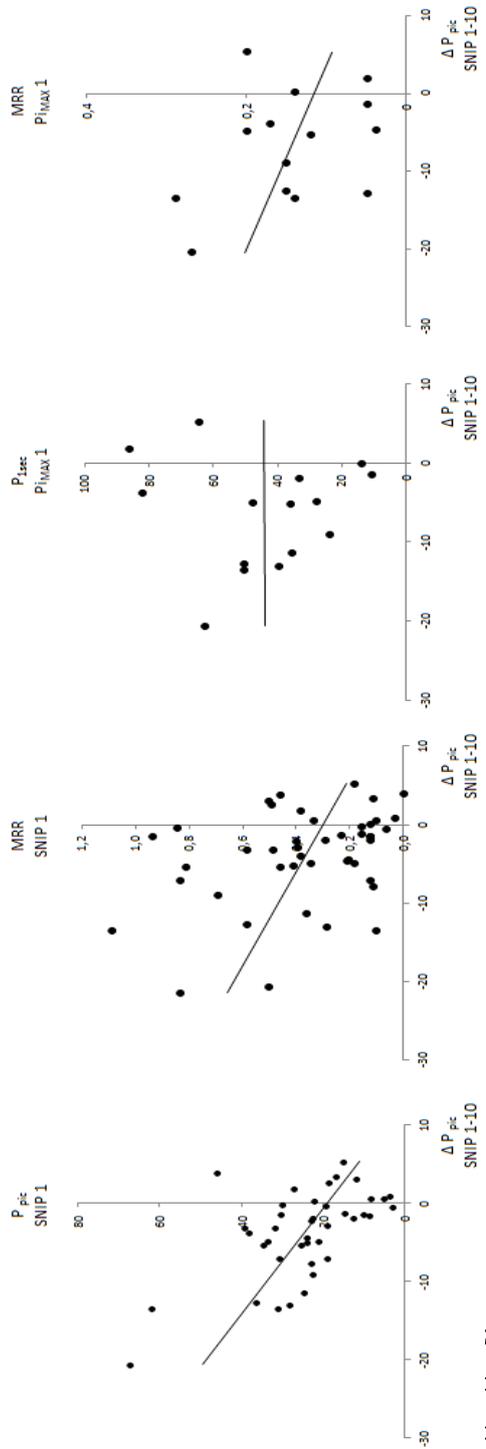
SNIP : pression inspiratoire mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal.

Figure 17 : Corrélation entre les résultats des séries de SNIP et l'endurance (A) puis la force (B) des muscles respiratoires

A- Corrélation entre les différentes mesures de l'endurance des muscles respiratoires effectuées au cours de séries de SNIP et de P_{iMAX} maximal.



B- Corrélation entre ΔP_{pic} SNIP 1-10, reflet de l'endurance des muscles respiratoires et différentes mesures de leur force



ETUDE 3 : AccessPPI

Bases théoriques

La SLA est une maladie neurodégénérative caractérisée par une perte inexorable des premier et second neurones moteurs. Au cours de l'évolution, il apparaît une insuffisance respiratoire restrictive dont le mécanisme principal est une dysfonction diaphragmatique secondaire à la dégénérescence progressive des motoneurones phréniques (41, 101).

La faiblesse diaphragmatique est associée à une hyperactivité des MIED en ventilation de repos (41) dont la contraction inspiratoire se traduit cliniquement par un pouls inspiratoire (42) et physiologiquement par une capacité paradoxale à générer des pressions intra-thoraciques efficaces à l'inspiration (43). Ce phénomène peut être interprété comme un mécanisme compensateur dans le maintien d'une ventilation alvéolaire adéquate. Pendant le sommeil, l'hypoventilation alvéolaire s'aggrave alors que l'activité des MIED diminue (101). On peut supposer que le recrutement des MIED à l'éveil dépend d'une contribution corticale à la commande ventilatoire. Par ailleurs, la faiblesse diaphragmatique et le recrutement des MIED est probablement un déterminant important de la dyspnée, fréquemment ressentie par les patients atteints de SLA. Dans un travail en cours de finalisation (Annexe 10, manuscrit en cours de finalisation), sur une série de plus de 500 patients atteints de SLA, la dyspnée est présente chez la quasi-totalité des malades au moment de l'instauration de la ventilation mécanique. Le lien entre activité des MIED et dyspnée a ainsi été observé chez les sujets sains inspirant contre une charge résistive (128) et chez les patients sous ventilation mécanique sub-optimale (216).

Une activité corticale en lien avec la respiration a été mise en évidence sous la forme d'un potentiel pré-moteur, appelé potentiel pré-inspiratoire (PPI), c'est-à-dire d'une déflexion vers le haut de la ligne de base (appelée par convention négativité) précédant de 1 à 2.5 secondes le début mécanique de l'inspiration (118, 119). La présence de PPI a été documentée dans différentes conditions expérimentales où le système respiratoire est contraint par une charge mécanique. Les PPI prennent naissance dans le cortex pré-moteur et notamment dans l'AMS (116).

Hypothèse

Le désavantage mécanique auquel les patients atteints de SLA avec une dysfonction diaphragmatique sont confrontés pourrait s'apparenter à une charge inspiratoire et mettre en jeu les mêmes adaptations corticales. Nous avons donc formulé l'hypothèse que les aires corticales pré-motrices sont activées en ventilation spontanée chez le patient SLA au stade de l'insuffisance respiratoire avec une hyperactivité compensatrice des MIED, cette activation se traduisant par la présence d'un PPI. La VNI en rétablissant l'équilibre entre la charge et la capacité du système neuro-musculaire respiratoire ferait disparaître les PPI. Nous avons également recherché si l'activité corticale était susceptible de moduler la perception de la dyspnée par les patients.

Méthodologie

Quatorze hommes (âge : 63 [57-66] ans, IMC : 22.1 [20.7-24.6] kg.m⁻²) atteints d'une SLA probable ou certaine selon les critères de l'El Escorial (score ALSFRS-R : 21 [14-23], score de Norris bulbaire : 37 [35-37]) ont participé à cette étude. Ils souffrent aussi d'une insuffisance diaphragmatique sévère comme en témoignent la gravité du syndrome restrictif (CV : 45 [29.25-62.5] % de la norme) et la présence de désaturations nocturnes en ventilation spontanée (temps passé avec une SpO₂ < 90 % : 26 [7-80.75] % du temps d'enregistrement).

L'activité encéphalographique est recueillie et traitée selon la procédure précédemment décrite dans le chapitre Méthodes. Les malades sont enregistrés dans deux conditions d'environ 30 minutes : en ventilation spontanée puis sous VNI après raccordement à leur ventilateur de domicile. On a utilisé les réglages habituels pour garantir le meilleur confort ventilatoire possible en dehors de la fréquence respiratoire qu'on a augmenté de +2/min. Ainsi, la majorité des cycles respiratoires sont contrôlés (déclenchés par la machine et non par le patient) tout en restant synchrones. L'activité cérébrale avant l'inspiration est étudiée et la présence d'un PPI est retenue par une simple analyse visuelle par trois lecteurs entraînés. L'activité électromyographique du muscle scalène droit a été recueillie et quantifiée selon la méthodologie décrite.

L'intensité de l'inconfort respiratoire pendant les deux conditions est recueillie grâce au questionnaire MDP.

Résultats

Un PPI a pu être détecté en ventilation spontanée chez 8 patients sur 14 (57 %)(groupe PPI+). Sous VNI, l'activité pré-motrice disparaît chez 6 patients sur 8 tandis qu'elle diminue significativement chez les 2 patients restants (diminution de l'amplitude, de l'aire et de la pente du PPI). A l'inverse, aucun PPI n'a été observé quelle que soit la condition chez les 6 autres patients (groupe PPI-)(Figures 18 et 19).

Les patients PPI- ont une forme plus avancée de SLA (Tableau 11) : le déficit moteur spinal et l'insuffisance respiratoire sont plus sévères. De plus, l'utilisation diurne de la VNI est prolongée sans qu'un niveau différent d'hypercapnie diurne ne soit susceptible d'introduire un biais.

L'activité électromyographique du muscle scalène est quasi complètement inhibée sous VNI. En ventilation spontanée, l'activité électromyographique du scalène tend à être plus forte dans le groupe PPI+ (Tableau 12).

Les patients rapportent une dyspnée intense en ventilation spontanée et les descripteurs les plus utilisés sont *soif d'air* et *travail/effort inspiratoire* (Figure 20). Les composantes sensorielles de la dyspnée sont presque complètement soulagées par la VNI. Les patients PPI- ont une plainte bien moindre de dyspnée (Tableau 13).

Il existe une corrélation positive entre l'intensité de l'inconfort respiratoire et l'activité électromyographique du scalène. Ce lien est absent chez les patients PPI- (Tableau 14).

Conclusion

Cette étude montre, dans une population très homogène, que l'hyperactivité des MIED destinée à compenser l'insuffisance diaphragmatique dans la SLA pourrait trouver sa source dans le cortex pré-moteur.

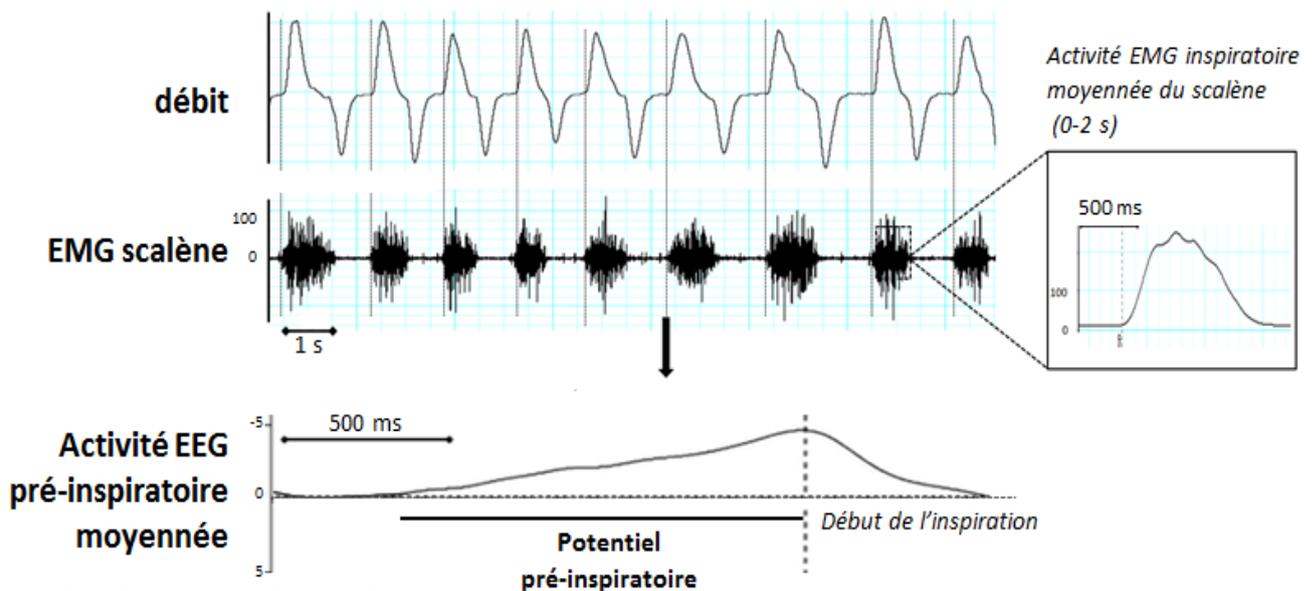
De tels résultats apportent un éclairage physiopathologique important. Pour la première fois, les résultats d'une étude clinique suggèrent que l'activité corticale des aires pré-motrices influence la perception de la dyspnée.

Figure 18 : Tracé représentatif de l'activité électroencéphalographique pré-inspiratoire et de l'activité électromyographique du muscle scalène enregistrées chez deux patients en ventilation spontanée (1A et 2A) puis sous ventilation non-invasive (1B et 2B).

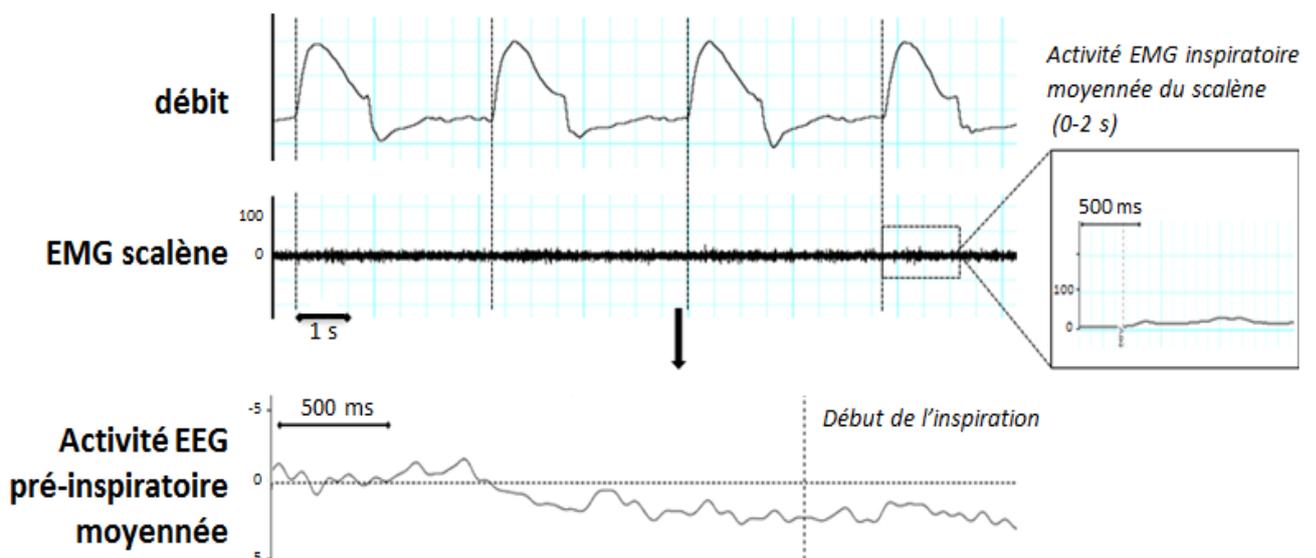
Une activité phasique du muscle scalène est bien visible en ventilation spontanée, elle est illustrée par son enveloppe dans l'encart à droite. Cette activité inspiratoire disparaît quasi complètement sous ventilation non-invasive. Notez la chute de la fréquence respiratoire sous ventilation non-invasive.

Un potentiel pré-inspiratoire n'est présent que chez le premier patient en ventilation spontanée (1A).

1A. Ventilation spontanée



1B. Ventilation non-invasive



2A. Ventilation spontanée



2B. Ventilation non-invasive

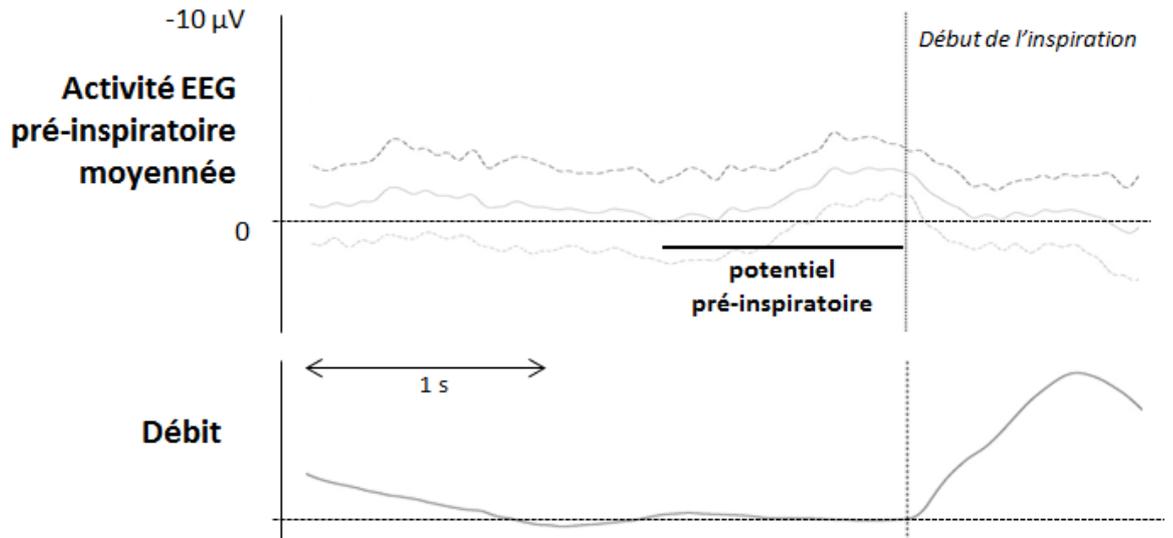


Figure 19 : Moyennage de l'activité électro-encéphalographique chez les 8 patients avec un potentiel pré-inspiratoire (groupe PPI+)(A et B) et chez les 6 patients sans potentiel pré-inspiratoire (groupe PPI-)(C et D).

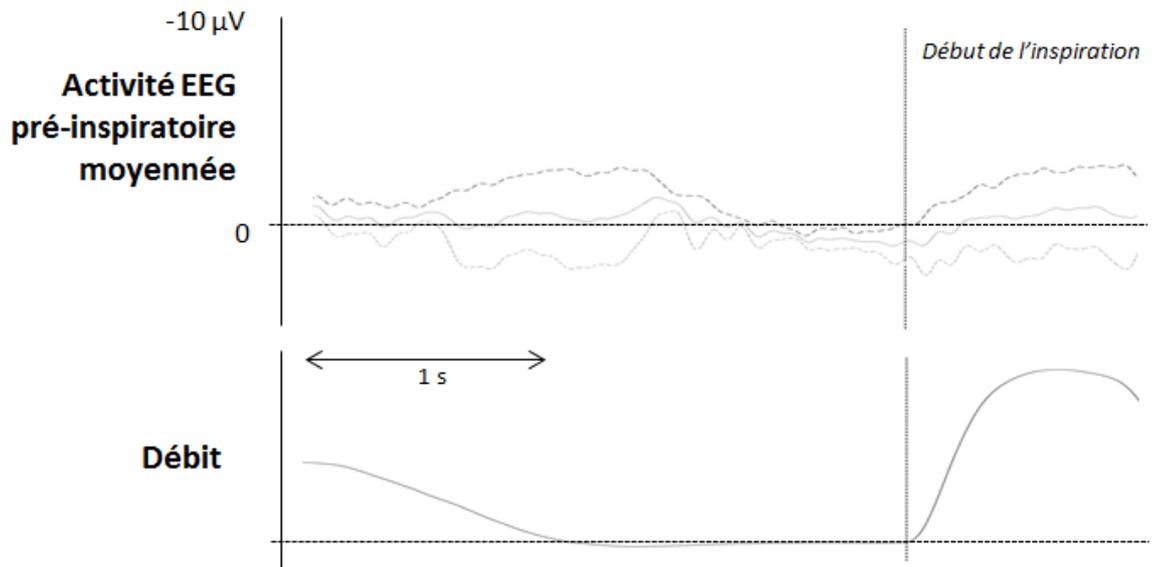
En haut figure le signal de débit, en bas le signal électro-encéphalographique.

Patients PPI+

A. Ventilation spontanée

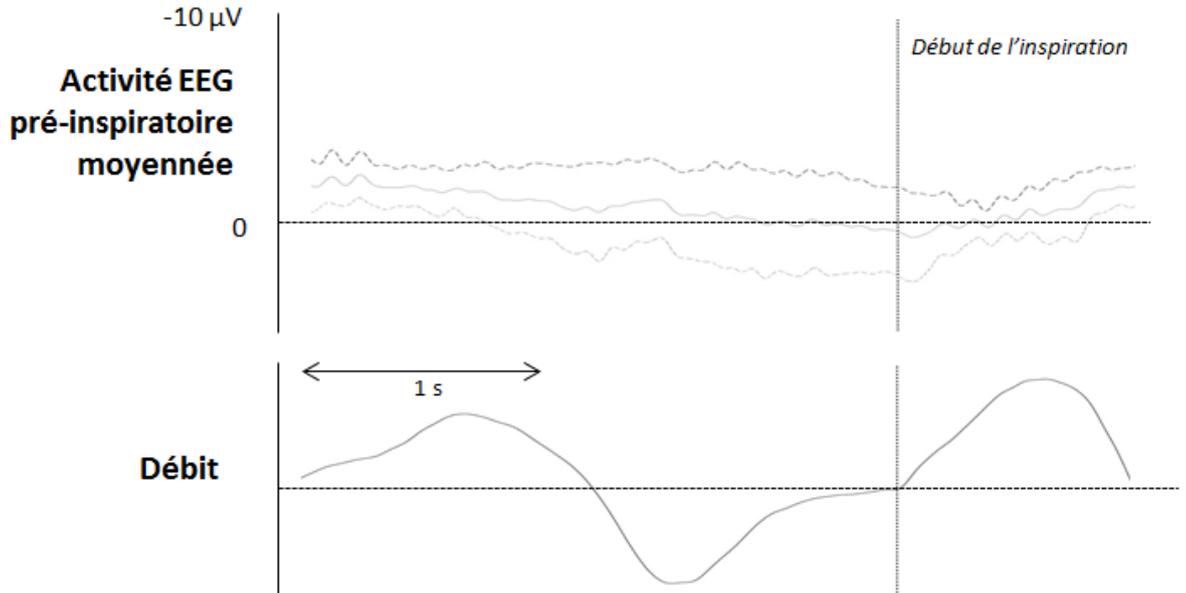


B. Ventilation non-invasive



Patients PPI-

C. Ventilation spontanée



D. Ventilation non-invasive

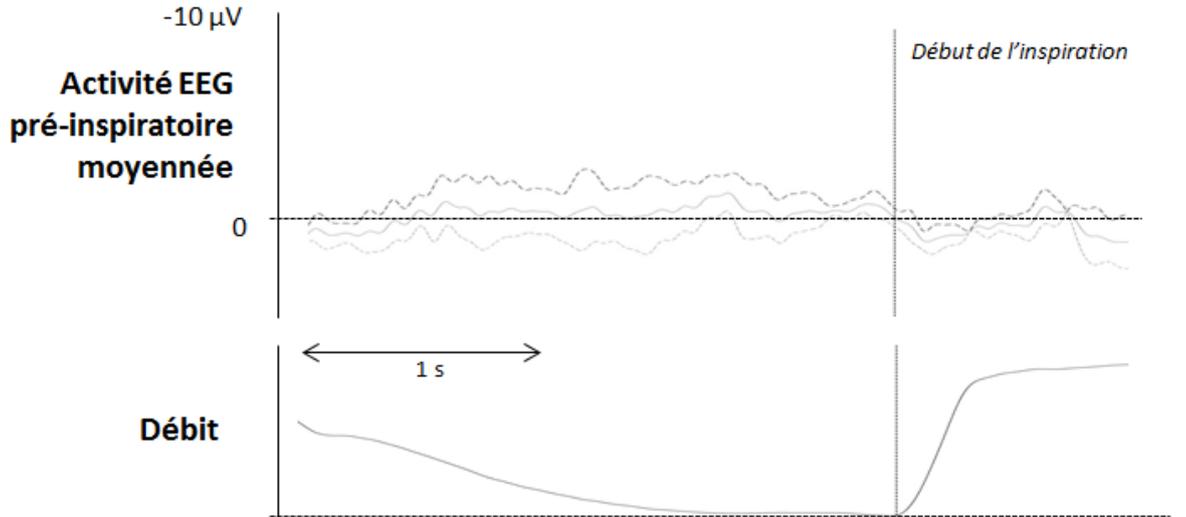
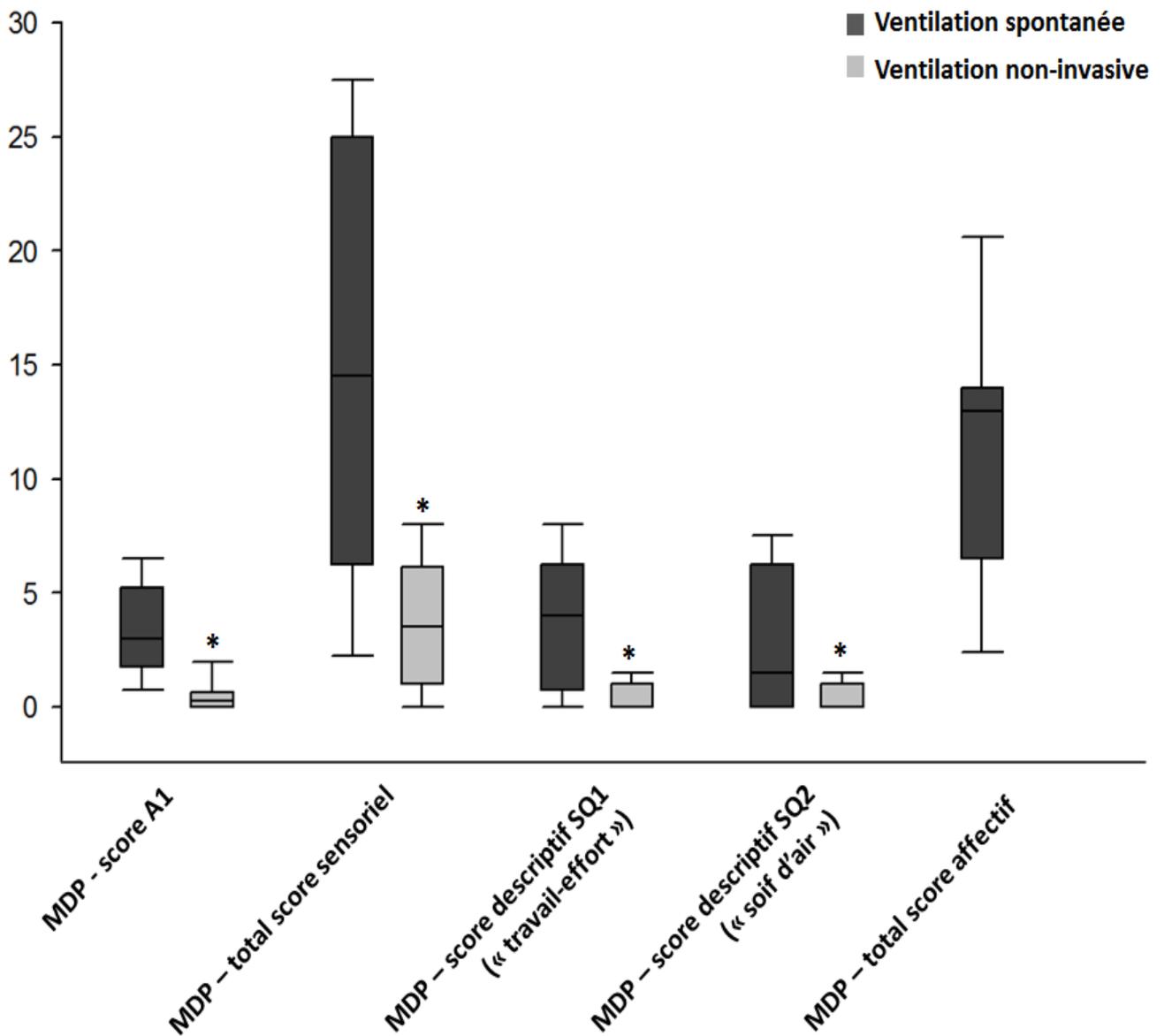


Figure 20 : Dyspnée évaluée par l'échelle *Multidimensional Dyspnea Profile* (selon Banzett 2015) en ventilation spontanée (gris foncé) et sous ventilation non-invasive (gris clair)



Les rectangles représentent la distribution des valeurs du MDP entre le 25^{ème} et le 75^{ème} percentile. Les lignes continues figurant dans les rectangles représentent les médianes. Les barres représentent les 10^{ème} et 90^{ème} percentiles respectivement.

Abréviations: A1, composante affective immédiate du score MDP ; SQ, descriptif sensoriel

Tableau 11 : Caractéristiques des patients atteints de SLA inclus dans l'étude

Paramètres	Population complète (n=14)	Présence d'un potentiel pré- inspiratoire (n=8)	Absence d'un potentiel pré- inspiratoire (n=6)	p
Données anthropométriques				
Age (ans)	63 [57-66]	62 [55,5-67,5]	64 [57-66]	0,852
IMC (kg.m ⁻²)	22.14 [20.75-24.62]	21,78 [20,70-23,16]	25,11 [22,05-30,76]	0,081
Evaluation neurologique				
Score ALSFRS-R (/48)	21 [14-23]	22,5 [20,5-23,5]	13,5 [13-20]*	0,043
Score de Norris bulbaire (/39)	37 [35-37.25]	37 [35-37,5]	35 [25,75-37,25]	0,284
Délai depuis les 1ers symptômes neurologiques (mois)	44 [25-53]	28,5 [24-44]	53 [49-71]*	0,013
Délai depuis l'initiation de la VNI (mois)	11 [6-23]	9 [5,5-21,5]	14 [7-48]	0,414
Evaluation respiratoire				
CV en position assise (% de la norme)	45 [29.25-62.5]	50 [36-66]	36 [29-39]	0,194
CV en position allongée (% de la norme)	35.5 [31-48]	38 [32,25-60]	25 [19,75-34,75]	0,117
Pi _{MAX} (% de la norme)	24.5 [14-32.5]	32 [22,25-39,5]	8 [4,25-21,5]	0,143
SNIP (% de la norme)	20.5 [16-34.5]	34 [21,75-38,5]	12 [6-18]*	0,036
Score MRC	4 [3-4]	4 [3.5-4]	3.5 [3-4]	0.782
Efficacité de la VNI				
PaCO ₂ en ventilation spontanée (mmHg)	44 [42-49]	47,5 [43-49,5]	43 [42-44]	0,345
PaCO ₂ sous VNI après une heure (mmHg)	39 [36-41]	38 [36-42]	39 [36-40,5]	0,762
Temps passé avec SpO ₂ < 90% sous VNI (% du temps d'enregistrement)	0 [0-7.75]	1 [0-5,75]	2 [0-10]	0,628
Volume courant (ml)	512.5 [440-640]	520 [410-615]	502.5 [440-640]	1.000
Observance (heures par jour)	11.5 [8-16]	8 [7,5-12,5]	15 [12-18]*	0,049

Abréviations: ALS-FRS-R, Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale révisée; CV, capacité vitale; IMC, indice de masse corporelle; PaCO₂, pression partielle artérielle en dioxyde de carbone; Pi_{MAX}, pression inspiratoire maximale mesurée à la bouche; SNIP, pression inspiratoire mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement maximal; SpO₂, saturation périphérique en oxygène; VNI, ventilation non-invasive.

Tableau 12 : Activité électromyographique du muscle scalène

	Population complète (n=14)	Présence d'un potentiel pré-inspiratoire (PIP+) (n=8)	Absence d'un potentiel pré-inspiratoire (PIP-) (n=6)	p (PIP+ vs. PIP-)
EMG_{MAX} (mV)				
Ventilation spontanée (VS)	12.3 [6.1-18.9]	13.8 [8.6-28.1]	5.7 [3.1-11.9]	0.065
Ventilation non-invasive (VNI)	1.2 [0.6-5.6]	1.6 [0.7-5.8]	0.6 [0.4-3.4]	0.106
p (VS vs. VNI)	<0.001	0.016	0.063	
EMG_{AUC} * fR (mV².min)				
Ventilation spontanée (VS)	3.17 10 ⁵ [1.02 10 ⁵ -4.40 10 ⁵]	3.41 10 ⁵ [2.21 10 ⁵ -7.15 10 ⁵]	1.03 10 ⁵ [0.61 10 ⁵ -2.85 10 ⁵]	<0.001
Ventilation non-invasive (VNI)	2.07 10 ⁴ [6.13 10 ⁴ -7.02 10 ⁴]	2.52 10 ⁴ [1.35 10 ⁴ -8.89 10 ⁴]	6.44 10 ⁴ [5.91 10 ⁴ -2.44 10 ⁴]	0.202
p (VS vs. VNI)	<0.001	0.016	0.063	

Abréviations: EMG_{AUC}, aire sous la courbe d'activité électromyographique moyennée du muscle scalène multipliée par la fréquence respiratoire

Tableau 13 : Inconfort respiratoire évalué par l'échelle *Multidimensional Dyspnea Profile* en ventilation spontanée puis sous ventilation non-invasive en fonction de l'activité corticale pré-inspiratoire

	Population complète (n=14)	Présence d'un potentiel pré-inspiratoire (PIP+) (n=8)	Absence d'un potentiel pré-inspiratoire (PIP-) (n=6)	p (PIP+ vs. PIP-)
Score A1 (/10)				
Ventilation spontanée (VS)	3 [1.75-5.25]	5 [3-6]	1.5 [0.875-2.75]	0.008
Ventilation non-invasive (VNI)	0.25 [0-0.625]	0.25 [0-0.5]	0.25 [0-1.25]	0.852
p (VS vs. VNI)	<0.001	0.008	0.031	
SQ1- Travail ou effort musculaire (/10)				
Ventilation spontanée (VS)	4 [0.75-6.25]	4.5 [4-7.75]	0.5 [0-3.75]	0.013
Ventilation non-invasive (VNI)	0 [0-1]	0.5 [0-1]	0 [0-0.25]	0.282
p (VS vs. VNI)	<0.001	0.008	0.250	
SQ2- Soif d'air (/10)				
Ventilation spontanée (VS)	1.5 [0-6.25]	6 [2.5-7]	0 [0-1]	0.001
Ventilation non-invasive (VNI)	0 [0-1]	0.5 [0-1]	0 [0-0]	0.142
p (VS vs. VNI)	0.002	0.008	0.500	
Score sensoriel (/60)				
Ventilation spontanée (VS)	14.5 [6.25-25]	21 [14.25-26.5]	5.5 [2.375-12.25]	0.013
Ventilation non-invasive (VNI)	3.5 [1-6.125]	3.5 [1.25-5.625]	3 [0.75-6.875]	1
p (VS vs. VNI)	<0.001	0.008	0.031	
Score émotionnel (/50)				
Ventilation spontanée (VS)	13 [6.5-14]	13 [7.75-18.5]	11 [6.5-12.5]	0.354
Ventilation non-invasive (VNI)	ND	ND	ND	ND
p (VS vs. VNI)	ND	ND	ND	

Abréviations: SQ, qualités sensorielles

Tableau 14 : Corrélation entre inconfort respiratoire et activité électromyographique en fonction de l'activité corticale pré-inspiratoire

Population globale (n=14)	EMG _{max} en VS		EMG _{max} VS-VNI		EMG _{AUC} en VS		EMG _{AUC} VS-VNI	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Dyspnée								
Score A1 en VS	0,520	0,068	0,497	0,100	0.519	0.069	0.454	0.139
Score A1 VS-VNI	0,629	0,022	0,628	0,029	0.638	0.019	0.601	0.039
Score sensoriel VS-VNI	0,422	0,152	0,421	0,173	0.453	0.120	0.412	0.183

Présence d'un potentiel pré-inspiratoire (n=8)	EMG _{max} en VS		EMG _{max} VS-VNI		EMG _{AUC} en VS		EMG _{AUC} VS-VNI	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Dyspnée								
Score A1 en VS	0,447	0,267	0,414	0,355	0.444	0.270	0.413	0.357
Score A1 VS-VNI	0,536	0,171	0,562	0,189	0.562	0.147	0.580	0.172
Score sensoriel VS-VNI	0,186	0,659	0.224	0.630	0.260	0.534	0.265	0.565

Absence d'un potentiel pré-inspiratoire (n=6)	EMG _{max} en VS		EMG _{max} VS-VNI		EMG _{AUC} en VS		EMG _{AUC} VS-VNI	
	r	p	r	P	r	p	R	p
Dyspnée								
Score A1 en VS	-0,196	0,752	-0,006	0,993	-0.177	0.775	-0.148	0.812
Score A1 VS-VNI	0.070	0,704	-0,107	0,864	-0.222	0.720	-0.180	0.771
Score sensoriel VS-VNI	-0,022	0,972	0.051	0.936	0.037	0.953	0.078	0.900

Abréviations: EMG_{AUC}, aire sous l'activité électromyographique moyennée du muscle scalène; EMG_{max}, amplitude au pic de l'activité électromyographique moyennée du muscle scalène; VNI, ventilation non-invasive; VS, ventilation spontanée.

Title

Respiratory-related cortical activity in amyotrophic lateral sclerosis with respiratory failure.

Short-title

Cortical drive to breathe in ALS

Authors

Marjolaine GEORGES^{1,2,3}, Elise MORAVIEC^{1,2}, Mathieu RAUX^{1,2,4}, Jésus GONALEZ-BERMEJO^{1,2,3}, Pierre-François PRADAT⁵, Thomas SIMILOWSKI^{1,2,3*}, Capucine MORELOT-PANZINI^{1,2,3*}

* both last authors

Affiliations

1 - Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, UMRS1158 Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, Paris, France

2 - AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Pneumologie et Réanimation Médicale (*Département "R3S"*), Paris, France

3. Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire, Dijon, France

4. AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Département d'Anesthésie et Réanimation, Paris, France

5. - AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Neurologie, Paris, France

Conflicts of interests - Fundings

The authors have no conflict of interest relevant to this work to disclose, financial or otherwise.

The study was supported by public funding, including a "*Legs Poix*" grant from the "*Chancellerie de l'Université de Paris*", grant ANR-11-EMMA-030-01 from "*Agence Nationale de la Recherche*", and the French Government "*Investissement d'Avenir ANR-10-AIHU 06*" programme .

Correspondence

Capucine MORELOT-PANZINI

Service de Pneumologie et Réanimation Médicale (*Département "R3S"*)

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix

47-83 Bd de l'Hôpital

75651 Paris Cedex 13

Phone:33 1 42 16 77 71

Fax: 33 1 70 24 72 82

E-mail: capucine.morelot@psl.aphp.fr

Respiratory-related cortical activity in amyotrophic lateral sclerosis with respiratory failure

Journal:	<i>Brain</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	<p>Georges, Marjolaine; Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1158 "Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique"</p> <p>Morawiec, Elise; Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR S 1158 "Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique"</p> <p>Raux, Mathieu; Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR S 1158 "Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique"</p> <p>GONZALEZ-BERMEJO, Jésus; Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de Pneumologie et Réanimation</p> <p>Pradat, Pierre-Francois</p> <p>SIMILOWSKI, Thomas; Service de Pneumologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Laboratoire de Physiopathologie Respiratoire, Unité de Réanimation</p> <p>MORELOT-PANZINI, Capucine; Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de Pneumologie et Réanimation</p>
Subject category:	Neurodegeneration – cellular and molecular
To search keyword list, use whole or part words followed by an *:	<p>Amyotrophic lateral sclerosis < NEURODEGENERATION: CELLULAR AND MOLECULAR, Plasticity < SYSTEMS/DEVELOPMENT/PHYSIOLOGY, EMG < NEUROMUSCULAR DISEASES, Cortical plasticity < CNS INJURY AND STROKE, EEG < EPILEPSY AND SLEEP</p>

SCHOLARONE™
 Manuscripts

Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterised by progressive loss of upper and lower motor neurons, resulting in muscle wasting. Involvement of respiratory motor neurons in the degenerative process leads to respiratory muscle weakness, which markedly impairs quality of life due to sleep-related respiratory disorders and dyspnoea (Bourke, Shaw et al. 2001). Respiratory failure is a prominent cause of ALS-related death (Gil, Funalot et al. 2008; Gordon, Salachas et al. 2012).

In this context, diaphragm weakness is an important clinical feature of ALS-related respiratory insufficiency (Arnulf, Similowski et al. 2000; Similowski, Attali et al. 2000). It is responsible for dyspnoea (Similowski, Attali et al. 2000) that is most likely accentuated by abnormally intense inspiratory neck muscle recruitment (Attali, Mehiri et al. 1997; Similowski, Attali et al. 2000), in line with observations during inspiratory loading experiments (Chiti, Biondi et al. 2008) and in mechanically ventilated patients (Schmidt, Kindler et al. 2013). Inspiratory neck muscle recruitment in patients with diaphragm weakness is interpreted as a compensatory mechanism for the imbalance between reduced diaphragm strength and the mechanical impedance of the respiratory system. Indeed, hypoventilation occurs when inspiratory neck muscle activity decreases, as during sleep (Arnulf, Similowski et al. 2000). It can therefore be hypothesized that inspiratory muscle recruitment during wakefulness proceeds from a cortical contribution to the neural drive to breathe, and that this contribution would be lost during sleep.

A cortical contribution to the neural drive to breathe has been documented in healthy subjects in response to experimental inspiratory loading. The corresponding respiratory-related cortical activation can be identified by functional magnetic resonance imaging (Raux, Tyvaert et al. 2013) or electroencephalographically in the form of motor potentials preceded by slow premotor potentials (pre-inspiratory potentials)(Raux, Ray et al. 2007; Raux, Straus et al. 2007). These pre-inspiratory potentials resemble the movement preparation potentials that originate in premotor cortical areas, including the supplementary motor area (SMA) (Ball, Schreiber et al. 1999). The same electroencephalographic approach has demonstrated a cortical

drive to breathe during wakefulness in patients with severe forms of obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) (Launois, Attali et al. 2015). This phenomenon may help to explain why such patients do not experience obstructive apnoeas when awake, despite increased upper airway resistance and collapsibility ("natural" inspiratory loads).

The present study was therefore conducted to test the hypothesis that ALS patients who have reached the stage of respiratory failure and who exhibit compensatory inspiratory neck muscle activity during resting breathing would also exhibit respiratory-related cortical activity. Three predictions were derived from this main hypothesis. Firstly, we predicted that a putative respiratory-related cortical activity would translate into pre-inspiratory potentials because of the similarity between ALS-related diaphragm weakness and an inspiratory loading paradigm and, symmetrically, that noninvasive ventilation (NIV) would suppress these potentials. Secondly, we expected heterogeneous findings among patients because of the ALS-related degeneration of cortical structures as a possible confounding factor. Thirdly, we assumed that a putative respiratory-related would interfere with dyspnoea.

Methods

Patients

This study was conducted in the home mechanical ventilation unit of the respiratory medicine department of a 1600-bed tertiary university hospital. This unit is part of the local reference ALS multidisciplinary centre. The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and was part of an experimental programme approved by the appropriate French regulatory and ethical authority (*Comité de Protection des Personnes Ile-de-France 6, La Pitié-Salpêtrière, Paris*). Patients received detailed information about the methods used and provided their written consent to participate. The exact purpose of the study was explained after completion of the study to ensure that participants were as naive as possible and to avoid possible bias.

Inclusion criteria were: 1) a probable or certain diagnosis of ALS according to the revised El Escorial criteria (Brooks, Miller et al. 2000) overt respiratory failure with

clear recruitment of inspiratory neck muscles during quiet breathing at least when supine; 3) previously established noninvasive ventilation.

Exclusion criteria were: 1) coexistence of any other respiratory diagnosis; 2) cumulative tobacco consumption in excess of 10 pack-years; 3) history of acute respiratory symptoms during the past 6 weeks; 4) gross cognitive impairment; 5) end-stage disease.

Given the exploratory nature of the study, no statistical power calculation was performed and a convenience sample of 14 patients was studied (Table 1). Two patients had an initial bulbar form of ALS and one had an initial respiratory form. All patients received riluzole 50mg twice daily. None were gastrostomised. NIV settings were: positive inspiratory pressure: 17 [14-20] cmH₂O, positive expiratory pressure: 8 [4-10] cmH₂O, back-up respiratory rate: 14[12-16] bpm.

Experimental protocol

Patients were studied in a sitting position that provided full support to the back, arms, neck and head. During the entire experiment, they watched a movie to distract their attention from the experimental set-up and from their breathing. They were instructed to relax, but to keep their eyes open in order to avoid any risk of falling asleep and to minimise eye movements.

Recordings were first performed during spontaneous room air breathing and then on NIV (Stellar[®], ResMed, Bella Vista, Australia; spontaneous-timed pressure support mode). The average experimental duration was 1 hour.

Measurements

Ventilatory variables

During spontaneous breathing, airflow was recorded through a nasal cannula connected to a ± 2 cmH₂O linear differential pressure transducer (DP-45-18; Validyne, Northridge, CA, USA). On NIV, the subjects breathed through a facemask (QuattroFX, ResMed, Bella Vista, Australia) connected to their ventilator and attached in series to a low resistance pneumotachograph connected to a ± 2 cmH₂O linear differential pressure transducer (DP-45-18; Validyne, Northridge, CA, USA) to measure ventilatory flow. Airway pressure was measured with a ± 140 cmH₂O differential pressure transducer (DP 15-32; Validyne, Northridge, CA, USA).

Dyspnoea

Dyspnoea was evaluated using the French version of the Multidimensional Dyspnoea Profile (MDP) (Banzett, O'Donnell et al. 2015). This questionnaire comprises 11 items. One item (A1) assesses the unpleasantness of dyspnoea on a 0-10 visual analogue scale (from "neutral" to "unbearable"). Five items assess the sensory dimension of dyspnoea in terms of quality and intensity (0-10). Five items assess the affective dimension of dyspnoea, also in terms of quality and intensity (0-10). We calculated an "immediate perception domain" score (S) as the sum of A1 intensity and the intensities of the 5 sensory descriptors, and an "emotional response domain" score (A2) as the sum of the 5 emotional descriptors (Meek, Banzett et al. 2012; Banzett, O'Donnell et al. 2015).

Electroencephalographic activity

Electroencephalographic activity (EEG) was recorded using active surface electrodes placed at scalp positions Fp1, Fpz, Fp2, F3, Fz, F4, Fcz, C3, Cz, C4, P3, P4 on the basis of the international 10-20 Electrode Placement System using a 12-electrode cap installed after application of a conductive gel (EasyCap, Brain Products GmbH, Germany). Electrode impedances were monitored and maintained below kOhms. The EEG signal was digitised at 2000 Hz and recorded using V-Amp software (Brain Products GmbH, Germany) and filtered (0.01-5 Hz). EEG data were stored for off-line analysis.

Surface electromyographic recordings of inspiratory neck muscles

Surface recordings of the EMG activity of the right scalene muscle were obtained with a pair of silver cup electrodes placed over the anatomical landmark of the middle scalene, 2 cm above the clavicle. The EMG signal was fed to an amplifier (Neuropack electromyography, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) with a 2 kHz sampling rate and was filtered between 20 and 3000 Hz. EEGs were digitised at 2Hz and stored for off-line analysis (Chart version 7.0, AD Instruments, Hastings, UK).

Signal processing

Electroencephalographic data

Offline, EEG signals were referenced to the average of the electrodes. The EEG was split into 3s epochs extending from 2.5 s before to 0.5 s after the onset of inspiration

as determined from the flow trace. Based on previous experiments (Raux, Tremoureaux et al. 2010), we have determined that approximately 80 epochs must be averaged in order to clearly identify pre-inspiratory potentials, which requires the recording of approximately 120 epochs to account for rejection criteria. The EEG recording therefore lasted at least 120 breaths at the end of the steady-state period. All epochs exhibiting EEG artifacts, spurious EEG activity exceeding 20% of the baseline background signal or intense EOG activity were discarded (median rejection rate: 38% [28-46]). On the averaged tracings, a slow negative shift starting between 2 and 0.5 s before inspiration was identified as pre-motor activity based on visual inspection by two observers blinded to the recording condition. Discrepancies were resolved by a third observer, also blinded to the recording condition. When a pre-inspiratory potential was considered to be present, its slope, amplitude and area under the curve were determined. Finally, patients were grouped according to the presence or absence of pre-inspiratory potentials during spontaneous breathing, and a point-by-point ensemble averaging procedure was conducted among these groups.

Electromyographic data

The root mean square of the scalene muscle electromyogram, reflecting the electrical energy spent by muscle contraction, was calculated numerically using fixed 1 ms windows. For each condition, in each subject, the beginning of inspiration were identified from the flow signal. The continuous EMG RMS signal was truncated into as many epochs as there were inspiratory efforts, each period starting 1s before the beginning of the corresponding inspiratory effort and ceasing 2s after and therefore containing the full inspiratory-related EMG activity (Hug, Raux et al. 2006; Hug, Raux et al. 2011). A set of 70 to 80 EMG epochs were then ensemble averaged, resulting in a mean EMG RMS envelope that was used for subsequent analysis (Hug, Raux et al. 2006; Hug, Raux et al. 2011). The averaged EMG RMS was used to measure the maximum EMG activity (EMG_{max}), the EMG area under the curve (EMG_{AUC}), and the $EMG_{AUC} * \text{respiratory rate product}$ ($EMG_{AUC} * f_B$).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SigmaStat software (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA). As data distributions were generally non-normal (Kolmogorov-Smirnov test), data are therefore summarised as median and interquartile range, and

nonparametric tests were used. The occurrence of pre-inspiratory potentials during spontaneous breathing and NIV were compared using Fisher's exact test. Spontaneous breathing and NIV were compared in terms of the presence of pre-inspiratory potentials by a Wilcoxon signed rank test. Patients exhibiting pre-inspiratory potentials and those not exhibiting pre-inspiratory potentials were compared by a Mann-Whitney U-test. The relationship between dyspnoea ratings and scalene EMG values was examined using Spearman's correlation. Comparisons were considered significant for p values less than 0.05.

Results

Respiratory-related EEG activity

Pre-inspiratory potentials (PIPs) were present in the Cz derivation in 8 patients during spontaneous resting breathing (PIP+) and absent in the remaining 6 patients (Figures 1-3). Only 2 of these 8 patients still exhibited PIPs on NIV ($p=0.046$, odds ratio=7.4 [1.0-92.8])(Figure 1, Figure 3). Persistent PIPs had reduced amplitudes (2.13 μ V during spontaneous breathing *versus* 1.43 μ V on NIV in one case; 5.51 vs 1.45 μ V in the other case). The area under the averaged EEG activity curve was also reduced (1601 vs 798 μ V² and 3627 vs 865 μ V², respectively), as was the slope of the PIPs (0.0024 vs 0.0015 μ V.s⁻¹ and 0.0016 vs 0.0008 μ V.s⁻¹, respectively).

Scalene EMG activity

Phasic inspiratory activity was clearly visible in almost all EMG recordings during spontaneous breathing (13 out of 14 patients; electrical interferences prevented analysis in one case)(Figure 1, Figure 2). Scalene EMG activity was completely or almost completely abolished on NIV (Figure 1, Table 2) in all patients, including the two patients who exhibited a pre-inspiratory potential during spontaneous breathing and in whom NIV was not associated with complete disappearance of this potential.

Dyspnoea

Ratings of the MDP components are described in Figure 4. The patients reported intense dyspnoea during spontaneous breathing, "air hunger" and "work or effort" being the sensory descriptors most frequently used, and "anxiety" being the affective descriptor most frequently used. Noninvasive ventilation almost completely relieved dyspnoea (Figure 4, Table 3). Of note, and to our surprise, most patients considered

it pointless to answer the "affective" questions after NIV, hence the absence of pre-post data for these items (Figure 4).

In the overall study population, a significant correlation was observed between the NIV-related decrease in the A1 score of the MDP and the corresponding decrease in the $EMG_{AUC} * fB$ product (Figure 5). No other correlation was observed between any of the dyspnoea scores (and their changes) and scalene EMG activity (and its changes).

Comparison of patients with and without PIP during resting breathing

Patients who did not exhibit any pre-inspiratory potentials during spontaneous breathing had a more advanced form of ALS (Table 1). They had significantly longer disease duration and lower ALS-FRS-R scores, significantly lower sniff nasal inspiratory pressures, and they used NIV for longer daily durations.

Patients who exhibited a pre-inspiratory potential during spontaneous breathing had higher $EMG_{AUC} * fB$ values (a descriptor of the intensity of the drive to breathe)(Table 2).

These patients reported higher sensory dyspnoea ratings during spontaneous breathing, both for aggregated scores and "air hunger" and "work or effort" items considered separately. Emotional dyspnoea ratings were not significantly different between the two categories of patients (Table 3).

Discussion

In line with our general working hypothesis, this study shows that some ALS-patients with respiratory failure exhibit respiratory-related cortical activity.

First prediction: analogy with inspiratory loading and pre-inspiratory potentials

Resting ventilation is normally under the control of automatic neural activities originating in brainstem groups of neurons (Feldman, Del Negro et al. 2013) that project onto respiratory spinal motor neurons. Cortical networks that also project onto respiratory spinal motor neurons allow disruption of ventilatory automatism during voluntary apnoea (McKay, Adams et al. 2008), voluntary breathing manoeuvres (Evans, Shea et al. 1999; Smejkal, Druga et al. 2000), or speech (Tremoureux, Raux et al. 2014). These networks comprise the supplementary motor area (SMA) (Sharshar, Ross et al. 2004). In awake humans, they exert a tonic excitatory activity

on respiratory spinal motor neurons: their inhibitory conditioning by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) depresses the excitability of the corticospinal pathway to the diaphragm (Laviolette, Nierat et al. 2013). Nevertheless, there is currently no discernible evidence of respiratory-related cortical activity during resting breathing in normal humans. Experimental studies have shown that such an activity becomes visible in response to an inspiratory constraint (Raux, Straus et al. 2007; Raux, Tyvaert et al. 2013) or an expiratory constraint (Morawiec, Raux et al. 2015). This activity involves a complex cortico-subcortical network encompassing the SMA (Raux, Tyvaert et al. 2013). To date, a cortical contribution to the neural drive to breathe during resting breathing has been observed in two disease settings. In patients with congenital central hypoventilation syndrome and defective automatic breathing control, who are characterised by life-threatening sleep-related hypoventilation, it has been postulated that this cortical drive to breathe contributes to explain maintenance of ventilation during wakefulness (Tremoureaux, Raux et al. 2014). In patients with severe forms of OSAS, it has been postulated that the cortical drive to breathe contributes to explain why apnoeas do not occur during wakefulness (Launois, Attali et al. 2015) despite increased upper airway resistance. Both these observations are compatible with the concept of cooperation between brainstem respiratory neurons and cortical networks to produce adequate ventilation. According to this model, diaphragm weakness would constitute the abnormality that needs to be compensated in ALS, as it results in the impossibility to produce adequate ventilation without recruiting inspiratory muscles other than the diaphragm. This hypothesis is supported by the fact that patients in the present study who exhibited pre-inspiratory potentials had higher inspiratory muscle activity than those who did not (Table 2). It is also supported by the fact that NIV abolished or markedly attenuated pre-inspiratory potentials when present (Figures 1-3): NIV is indeed a characteristic "external" means to correct the diaphragm weakness-related load-capacity imbalance {Muir, 2008 #79}. Of note, all patients exhibited inspiratory muscle recruitment, but only 8 out of 14 patients had pre-inspiratory potentials, which could mean that our EEG approach was insufficiently sensitive to detect pre-inspiratory potentials in some cases or that other cortical mechanisms were at play. It could also mean that cortico-subcortical cooperation is only one of the possible pathways for compensatory respiratory neuroplasticity in ALS. Other possible pathways could involve brainstem plasticity, allowing increased output of preserved medullary premotor neurons to

override the impact of decreased respiratory motor neuron numbers, or by "redistributing" the descending neural drive to extradiaphragmatic inspiratory muscles -neck muscles and intercostals- to compensate for the loss of phrenic motor neurons {Johnson, 2013 #81;Nichols, 2013 #82}.

Second prediction: heterogeneity among patients

Pre-inspiratory potentials were present in 8 of our patients and were absent in 6. Published studies have consistently reported the presence of pre-inspiratory potentials in some normal subjects during resting breathing. Pre-inspiratory potentials have been reported in less than 10% of cases (Raux, Ray et al. 2007; Raux, Straus et al. 2007; Raux, Tremoureaux et al. 2010; Tremoureaux, Raux et al. 2010; Jutand, Tremoureaux et al. 2012; Tremoureaux, Raux et al. 2014; Tremoureaux, Raux et al. 2014; Morawiec, Raux et al. 2015) and have been interpreted as a spurious finding (subjects focusing on their respiratory activity during the experiments, with consequent premotor and motor activation similar to that described for imagined movement (Jankelowitz and Colebatch 2002). This type of issue is unlikely to explain our observations because the majority of our patients presented pre-inspiratory potentials, and because of the dynamics of the respiratory-related cortical activity on NIV.

Those patients who did not exhibit pre-inspiratory potentials had more severe motor impairment, a longer disease duration, and a more severe respiratory muscle weakness (Table 1). In these patients, the lack of respiratory-related cortical activity could be due to disease progression resulting in loss of previous neuroplasticity mechanisms. Abnormal recruitment of non-primary motor regions, including the SMA, has been described in ALS patients during manual tasks (Kew, Leigh et al. 1993; Konrad, Henningsen et al. 2002; Han and Ma 2006; Konrad, Jansen et al. 2006; Cosottini, Pesaresi et al. 2012). These changes have been interpreted as compensatory of motor neurones loss, at both the cortical and subcortical levels (Konrad, Henningsen et al. 2002; Konrad, Jansen et al. 2006). However, it has been shown that these changes are not observed in patients with advanced disease compared to patients with less severe forms (Mohammadi, Kollwe et al. 2011), which has in turn been interpreted as being due to motor neuron loss. Similarly, electrophysiological substrates of movement preparation are altered in patients with

advanced ALS (Thorns, Wieringa et al. 2010), and premotor potentials are more severely attenuated in ALS patients with intense spasticity (Westphal, Heinemann et al. 1998).

Our patients without pre-inspiratory potentials also used NIV for longer daily durations (Table 1). Mechanical ventilation has been shown to acutely depress diaphragm motor cortex excitability in healthy subjects (Sharshar, Ross et al. 2004) and in patients with chronic obstructive pulmonary disease (Hopkinson, Sharshar et al. 2012). It can therefore be postulated that NIV itself had a long-term inhibitory effect on respiratory-related cortical activity in our patients.

Third prediction: interference with dyspnoea

Figure 5 depicts a correlation between the intensity of the NIV-induced relief in dyspnoea (A1 score of the multidimensional dyspnoea profile) and the magnitude of the NIV-induced decrease in the EMG activity as recorded by the neck surface electrodes, indicating a relationship between dyspnoea and inspiratory neck muscle activity that is expected in line with experimental (Chiti, Biondi et al. 2008) and clinical (Schmidt, Kindler et al. 2013) data. This relationship is mostly driven by data obtained in patients exhibiting pre-inspiratory potentials. These patients experienced more severe dyspnoea than those without pre-inspiratory potentials (Table 3) although their respiratory muscle strength was less severely altered (Table 1), supporting the idea that respiratory-related premotor and motor activity may be one of the determinants of dyspnoea, a concept that has already been proposed on the basis of experimental studies of inspiratory (Raux, Straus et al. 2007) and expiratory (Morawiec, Raux et al. 2015) loading. The present data would appear to be the first published data to suggest such a relationship in the clinical setting of dyspnoea. One possible interpretation of this relationship could be based on the "corollary discharge" theory of dyspnoea proposed by Lansing et al. (Lansing, Gracely et al. 2009), and involving an imbalance between the global motor respiratory output as "copied" to the cerebral cortex and respiratory afferents. In this perspective, it is interesting to note that the SMA, that is most likely involved in the genesis of pre-inspiratory potentials (Ball, Schreiber et al. 1999; Raux, Tyvaert et al. 2013), receives respiratory afferents (Logie, Colrain et al. 1998) and is involved in the prediction of the sensory consequences of movement (Makoshi, Krolczak et al. 2011). Another possible interpretation of the relationship between dyspnoea and respiratory-related activation of the SMA could involve connections between the SMA and the limbic cortex

(Hoffstaedter, Grefkes et al. 2014) that also receives respiratory afferents (Straus, Zelter et al. 1997) and is markedly implicated in the pathogenesis of inspiratory loading-related dyspnoea, particularly the insula (Peiffer, Poline et al. 2001). Of note, the increased activation of cortical areas involved in movement preparation that has been described in ALS during manual tasks and interpreted as resulting from compensatory neuroplasticity (see above) (Kew, Leigh et al. 1993; Konrad, Henningsen et al. 2002; Han and Ma 2006; Konrad, Jansen et al. 2006; Cosottini, Pesaresi et al. 2012) has been associated with increased activity in the anterior insula (Kew, Leigh et al. 1993).

Study limitations

The main limitations of this study are the small size of the population and its very specific nature (ALS patients with overt respiratory failure). We acknowledge that this limitation may limit the generalisability of our results. Further studies of the cortical contribution to the neural drive to breathe need to be conducted in patients with earlier forms of ALS and longitudinal studies are necessary to provide a relevant picture and to more clearly understand how this phenomenon can explain certain features of ALS-related respiratory failure, and whether these findings can have prognostic or practical implications (e.g. to guide NIV management). Meanwhile, we believe that our results have proof of concept value and can be hypothesis-generating.

Perspectives

This study provides novel information about breathing control in ALS-related respiratory failure, as it demonstrates a cortical contribution to the neural drive to breathe in some patients, and suggests that this contribution plays a role in the pathogenesis of dyspnoea. In view of the cortical connectivity breakdown that is associated with sleep (Massimini, Ferrarelli et al. 2005), these results appear highly relevant to the respiratory-related alterations in sleep quality that are typical of ALS. They could also open innovative research avenues regarding ALS-related cognitive impairment. Firstly, certain forms of ALS-related cognitive impairment have recently been related to functional abnormalities within the dorsomedial and dorsolateral prefrontal cortices and in the SMA (Carluer, Mondou et al. 2015) with altered

amygdala-supplementary motor area connectivity (Passamonti, Fera et al. 2013). Secondly, a relationship between cognitive and executive performances and respiratory-related cortical activity and connectivity has been documented in a patient with congenital central hypoventilation who exhibited pre-inspiratory potentials during wakefulness (Tremoureux, Raux et al. 2014) and who obtained better results on psychometric testing during mechanical ventilation than during spontaneous breathing (Sharman, Gallea et al. 2014). The need to mobilise the SMA in order to maintain ventilation may not only accentuate dyspnoea, but may also more severely interfere with cognitive performances in the presence of pre-existing ALS-related SMA dysfunction. It would therefore be interesting to assess the effects of NIV on cognitive performance.

References

- Arnulf, I., T. Similowski, et al. (2000). "Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis." Am J Respir Crit Care Med **161**(3 Pt 1): 849-856.
- Attali, V., S. Mehiri, et al. (1997). "Influence of neck muscles on mouth pressure response to cervical magnetic stimulation." Am J Respir Crit Care Med **156**(2 Pt 1): 509-514.
- Ball, T., A. Schreiber, et al. (1999). "The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI." Neuroimage **10**(6): 682-694.
- Banzett, R. B., C. R. O'Donnell, et al. (2015). "Multidimensional Dyspnea Profile: an instrument for clinical and laboratory research." Eur Respir J **45**(6): 1681-1691.
- Bourke, S. C., P. J. Shaw, et al. (2001). "Respiratory function vs sleep-disordered breathing as predictors of QOL in ALS." Neurology **57**(11): 2040-2044.
- Brooks, B. R., R. G. Miller, et al. (2000). "El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis." Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord **1**(5): 293-299.
- Carluer, L., A. Mondou, et al. (2015). "Neural substrate of cognitive theory of mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis." Cortex **65**: 19-30.

- Chiti, L., G. Biondi, et al. (2008). "Scalene muscle activity during progressive inspiratory loading under pressure support ventilation in normal humans." Respir Physiol Neurobiol **164**(3): 441-448.
- Cosottini, M., I. Pesaresi, et al. (2012). "Structural and functional evaluation of cortical motor areas in Amyotrophic Lateral Sclerosis." Exp Neurol **234**(1): 169-180.
- Evans, K. C., S. A. Shea, et al. (1999). "Functional MRI localisation of central nervous system regions associated with volitional inspiration in humans." J Physiol **520 Pt 2**: 383-392.
- Feldman, J. L., C. A. Del Negro, et al. (2013). "Understanding the rhythm of breathing: so near, yet so far." Annu Rev Physiol **75**: 423-452.
- Gil, J., B. Funalot, et al. (2008). "Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study." Eur J Neurol **15**(11): 1245-1251.
- Gordon, P. H., F. Salachas, et al. (2012). "Improving survival in a large French ALS center cohort." J Neurol **259**(9): 1788-1792.
- Han, J. and L. Ma (2006). "Functional magnetic resonance imaging study of the brain in patients with amyotrophic lateral sclerosis." Chin Med Sci J **21**(4): 228-233.
- Hoffstaedter, F., C. Grefkes, et al. (2014). "The role of anterior midcingulate cortex in cognitive motor control: evidence from functional connectivity analyses." Hum Brain Mapp **35**(6): 2741-2753.
- Hopkinson, N. S., T. Sharshar, et al. (2012). "The effect of acute non-invasive ventilation on corticospinal pathways to the respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease." Respir Physiol Neurobiol **183**(1): 41-47.
- Hug, F., M. Raux, et al. (2011). "Surface EMG to assess and quantify upper airway dilators activity during non-invasive ventilation." Respir Physiol Neurobiol **178**(2): 341-345.
- Hug, F., M. Raux, et al. (2006). "Optimized analysis of surface electromyograms of the scalenes during quiet breathing in humans." Respir Physiol Neurobiol **150**(1): 75-81.
- Jankelowitz, S. K. and J. G. Colebatch (2002). "Movement-related potentials associated with self-paced, cued and imagined arm movements." Exp Brain Res **147**(1): 98-107.

- Jutand, L., L. Tremoureaux, et al. (2012). "Ventilatory response to exercise does not evidence electroencephalographical respiratory-related activation of the cortical premotor circuitry in healthy humans." Acta Physiol (Oxf) **205**(3): 356-362.
- Kew, J. J., P. N. Leigh, et al. (1993). "Cortical function in amyotrophic lateral sclerosis. A positron emission tomography study." Brain **116 (Pt 3)**: 655-680.
- Konrad, C., H. Henningsen, et al. (2002). "Pattern of cortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study." Exp Brain Res **143**(1): 51-56.
- Konrad, C., A. Jansen, et al. (2006). "Subcortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis." Exp Brain Res **172**(3): 361-369.
- Lansing, R. W., R. H. Gracely, et al. (2009). "The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses." Respir Physiol Neurobiol **167**(1): 53-60.
- Launois, C., V. Attali, et al. (2015). "Cortical Drive to Breathe during Wakefulness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome." Sleep.
- Lavolette, L., M. C. Nierat, et al. (2013). "The supplementary motor area exerts a tonic excitatory influence on corticospinal projections to phrenic motoneurons in awake humans." PLoS One **8**(4): e62258.
- Logie, S. T., I. M. Colrain, et al. (1998). "Source dipole analysis of the early components of the RREP." Brain Topogr **11**(2): 153-164.
- Makoshi, Z., G. Kroliczak, et al. (2011). "Human supplementary motor area contribution to predictive motor planning." J Mot Behav **43**(4): 303-309.
- Massimini, M., F. Ferrarelli, et al. (2005). "Breakdown of cortical effective connectivity during sleep." Science **309**(5744): 2228-2232.
- McKay, L. C., L. Adams, et al. (2008). "A bilateral cortico-bulbar network associated with breath holding in humans, determined by functional magnetic resonance imaging." Neuroimage **40**(4): 1824-1832.
- Meek, P. M., R. Banzett, et al. (2012). "Reliability and validity of the multidimensional dyspnea profile." Chest **141**(6): 1546-1553.
- Mohammadi, B., K. Kollwe, et al. (2011). "Functional neuroimaging at different disease stages reveals distinct phases of neuroplastic changes in amyotrophic lateral sclerosis." Hum Brain Mapp **32**(5): 750-758.

- Morawiec, E., M. Raux, et al. (2015). "Expiratory load compensation is associated with electroencephalographic premotor potentials in humans." J Appl Physiol (1985) **118**(8): 1023-1030.
- Passamonti, L., F. Fera, et al. (2013). "Dysfunctions within limbic-motor networks in amyotrophic lateral sclerosis." Neurobiol Aging **34**(11): 2499-2509.
- Peiffer, C., J. B. Poline, et al. (2001). "Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea." Am J Respir Crit Care Med **163**(4): 951-957.
- Raux, M., P. Ray, et al. (2007). "Cerebral cortex activation during experimentally induced ventilator fighting in normal humans receiving noninvasive mechanical ventilation." Anesthesiology **107**(5): 746-755.
- Raux, M., C. Straus, et al. (2007). "Electroencephalographic evidence for pre-motor cortex activation during inspiratory loading in humans." J Physiol **578**(Pt 2): 569-578.
- Raux, M., L. Tremoureaux, et al. (2010). "Simplified recording technique for the identification of inspiratory premotor potentials in humans." Respir Physiol Neurobiol **171**(1): 67-70.
- Raux, M., L. Tyvaert, et al. (2013). "Functional magnetic resonance imaging suggests automatization of the cortical response to inspiratory threshold loading in humans." Respir Physiol Neurobiol **189**(3): 571-580.
- Schmidt, M., F. Kindler, et al. (2013). "Dyspnea and surface inspiratory electromyograms in mechanically ventilated patients." Intensive Care Med **39**(8): 1368-1376.
- Sharman, M., C. Gallea, et al. (2014). "The cerebral cost of breathing: an FMRI case-study in congenital central hypoventilation syndrome." PLoS One **9**(9): e107850.
- Sharshar, T., E. T. Ross, et al. (2004). "Depression of diaphragm motor cortex excitability during mechanical ventilation." J Appl Physiol (1985) **97**(1): 3-10.
- Similowski, T., V. Attali, et al. (2000). "Diaphragmatic dysfunction and dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis." Eur Respir J **15**(2): 332-337.
- Smejkal, V., R. Druga, et al. (2000). "Brain activation during volitional control of breathing." Physiol Res **49**(6): 659-663.
- Straus, C., M. Zelter, et al. (1997). "Putative projection of phrenic afferents to the limbic cortex in humans studied with cerebral-evoked potentials." J Appl Physiol (1985) **82**(2): 480-490.

- Thorns, J., B. M. Wieringa, et al. (2010). "Movement initiation and inhibition are impaired in amyotrophic lateral sclerosis." Exp Neurol **224**(2): 389-394.
- Tremoureaux, L., M. Raux, et al. (2014). "Does the supplementary motor area keep patients with Ondine's curse syndrome breathing while awake?" PLoS One **9**(1): e84534.
- Tremoureaux, L., M. Raux, et al. (2010). "Sustained preinspiratory cortical potentials during prolonged inspiratory threshold loading in humans." J Appl Physiol (1985) **108**(5): 1127-1133.
- Tremoureaux, L., M. Raux, et al. (2014). "Electroencephalographic evidence for a respiratory-related cortical activity specific of the preparation of prephonatory breaths." Respir Physiol Neurobiol **204**: 64-70.
- Westphal, K. P., H. A. Heinemann, et al. (1998). "Bereitschaftspotential in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): lower amplitudes in patients with hyperreflexia (spasticity)." Acta Neurol Scand **98**(1): 15-21.

Table 1. Patient characteristics at the time of the study.

	Overall population (n=14)	Presence of pre-inspiratory potentials (n=8)	Absence of pre-inspiratory potentials (n=6)	p
Anthropometric data				
Age (years)	63 [57-66]	62 [55.5-67.5]	64 [57-66]	0.852
Body mass index (kg/m ²)	22.14 [20.75-24.62]	21.78 [20.70-23.16]	25.11 [22.05-30.76]	0.081
Neurological assessment				
ALS-FRS-R score (/48)	21 [14-23]	22.5 [20.5-23.5]	13.5 [13-20]*	0.043
Norris bulbar score (/39)	37 [35-37.25]	37 [35-37.5]	35 [25.75-37.25]	0.284
Time since onset of first neurological symptoms (months)	44 [25-53]	28.5 [24-44]	53 [49-71]*	0.013
Time since initiation of NIV (months)	11 [6-23]	9 [5.5-21.5]	14 [7-48]	0.414
Respiratory assessment				
Sitting forced vital capacity (% predicted)	45 [29.25-62.5]	50 [36-66]	36 [29-39]	0.194
Supine forced vital capacity (% predicted)	35.5 [31-48]	38 [32.25-60]	25 [19.75-34.75]	0.117
Maximal inspiratory pressure (P _{IMAX}) (% predicted)	24.5 [14-32.5]	32 [22.25-39.5]	8 [4.25-21.5]	0.143
Sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) (% predicted)	20.5 [16-34.5]	34 [21.75-38.5]	12 [6-18]*	0.036
Modified medical research council (mMRC) dyspnoea scale	4 [3-4]	4 [3.5-4]	3.5 [3-4]	0.762
Efficacy of noninvasive ventilation (NIV)				
Morning PaCO ₂ during spontaneous breathing	44 [42-49]	47.5 [43-49.5]	43 [42-44]	0.345
Morning PaCO ₂ after 1h of noninvasive ventilation	39 [36-41]	38 [36-42]	39 [36-40.5]	0.762
Night time spent with SpO ₂ < 90% on NIV (% of recording)	0 [0-7.75]	1 [0-5.75]	2 [0-10]	0.628
Tidal volume	512.5 [440-640]	520 [410-615]	502.5 [440-640]	1.000
Hours on NIV per day	11.5 [8-16]	8 [7.5-12.5]	15 [12-18]*	0.049

ALS-FRS-R, Amyotrophic Lateral Sclerosis - Functional Rating Scale-Revised; PaCO₂, arterial carbon dioxide tension; SpO₂, transcutaneous pulsed oxygen saturation. Forced vital capacity was measured in sitting and supine positions with an EasyOne[®] ultrasound spirometer, NDD Medical Technologies, Andover, MA, USA. Inspiratory muscle strength was evaluated by measuring the maximal inspiratory

pressure at the mouth ($P_{i_{MAX}}$) and at the nostril (sniff nasal inspiratory pressure, SNIP) using a Micro-RPM® digital manometer (Micro Medical, Chatham, Kent, UK).

Table 2. Scalene muscle electromyographic data.

	Overall population (n=14)	Presence of pre-inspiratory potentials (PIP+) (n=8)	Absence of pre-inspiratory potentials (PIP-) (n=6)	p (PIP+ vs. PIP-)
EMG_{MAX} (mV)				
Spontaneous breathing (SB)	12.3 [6.1-18.9]	13.8 [8.6-28.1]	5.7 [3.1-11.9]	0.065
Noninvasive ventilation (NIV)	1.2 [0.6-5.6]	1.6 [0.7-5.8]	0.6 [0.4-3.4]	0.106
p (SB vs. NIV)	<0.001	0.016	0.063	
EMG_{AUC} * f_B (mV².min)				
Spontaneous breathing (SB)	3.17 10 ⁵ [1.02 10 ⁵ -4.40 10 ⁵]	3.41 10 ⁵ [2.21 10 ⁵ -7.15 10 ⁵]	1.03 10 ⁵ [0.61 10 ⁵ -2.85 10 ⁵]	<0.001
Noninvasive ventilation (NIV)	2.07 10 ⁴ [6.13 10 ⁴ -7.02 10 ⁴]	2.52 10 ⁴ [1.35 10 ⁴ -8.89 10 ⁴]	6.44 10 ⁴ [5.91 10 ⁴ -2.44 10 ⁴]	0.202
p (SB vs. NIV)	<0.001	0.016	0.063	

EMG_{MAX}, peak value of the averaged scalene muscle electromyographic activity ;

EMG_{AUC} * f_B: area under the curve of the averaged scalene muscle electromyographic activity multiplied by respiratory frequency.

Table 3. Results of Multidimensional Dyspnoea Profile during spontaneous breathing and NIV according to the pre-inspiratory cortical activity

	Overall Population (n=14)	Presence of pre-inspiratory potentials (PIP+) (n=8)	Absence of pre-inspiratory potentials (PIP-) (n=6)	p (PIP+ vs. PIP-)
A1 Score (/10)				
Spontaneous breathing (SB)	3 [1.75-5.25]	5 [3-6]	1.5 [0.875-2.75]	0.008
Noninvasive ventilation (NIV)	0.25 [0-0.625]	0.25 [0-0.5]	0.25 [0-1.25]	0.852
p (SB vs. NIV)	<0.001	0.008	0.031	
SQ1- Muscle work or effort (/10)				
Spontaneous breathing (SB)	4 [0.75-6.25]	4.5 [4-7.75]	0.5 [0-3.75]	0.013
Noninvasive ventilation (NIV)	0 [0-1]	0.5 [0-1]	0 [0-0.25]	0.282
p (SB vs. NIV)	<0.001	0.008	0.250	
SQ2- Air hunger (/10)				
Spontaneous breathing (SB)	1.5 [0-6.25]	6 [2.5-7]	0 [0-1]	0.001
Noninvasive ventilation (NIV)	0 [0-1]	0.5 [0-1]	0 [0-0]	0.142
p (SB vs. NIV)	0.002	0.008	0.500	
Sensory Score (/60)				
Spontaneous breathing (SB)	14.5 [6.25-25]	21 [14.25-26.5]	5.5 [2.375-12.25]	0.013
Noninvasive ventilation (NIV)	3.5 [1-6.125]	3.5 [1.25-5.625]	3 [0.75-6.875]	1
p (SB vs. NIV)	<0.001	0.008	0.031	
Emotional Response Score (/50)				
Spontaneous breathing (SB)	13 [6.5-14]	13 [7.75-18.5]	11 [6.5-12.5]	0.354
Noninvasive ventilation (NIV)	ND	ND	ND	ND
p (SB vs. NIV)	ND	ND	ND	

SQ, Sensory Qualities

Legends to figures

Figure 1. Scalene electromyogram (EMG) and electroencephalographic (EEG) detection of respiratory-related cortical activity in the form of pre-inspiratory potentials in one patient with amyotrophic lateral sclerosis exhibiting this type of activity during spontaneous breathing (1A) and noninvasive ventilation (1B). A strong phasic scalene EMG activity is clearly visible during spontaneous breathing, giving rise to a well-defined inspiratory envelope (right insert). This activity almost completely disappears on noninvasive ventilation. The inspiratory time-locked averaging of the EEG signal indicates a clearly visible pre-inspiratory potential during spontaneous breathing, while this type of potential is not observed during noninvasive ventilation. Note the dramatic decrease in respiratory frequency between spontaneous breathing and noninvasive ventilation.

Figure 2. Scalene electromyogram (EMG) and electroencephalographic (EEG) detection of respiratory-related cortical activity in the form of pre-inspiratory potentials in one patient with amyotrophic lateral sclerosis not exhibiting this type of activity during spontaneous breathing (2A) and noninvasive ventilation (2B). A phasic scalene EMG activity is visible during spontaneous breathing, giving rise to a small inspiratory envelope (right insert). This activity almost completely disappears on noninvasive ventilation. The inspiratory time-locked averaging of the EEG signal does not reveal any visible pre-inspiratory potential during either spontaneous breathing or noninvasive ventilation.

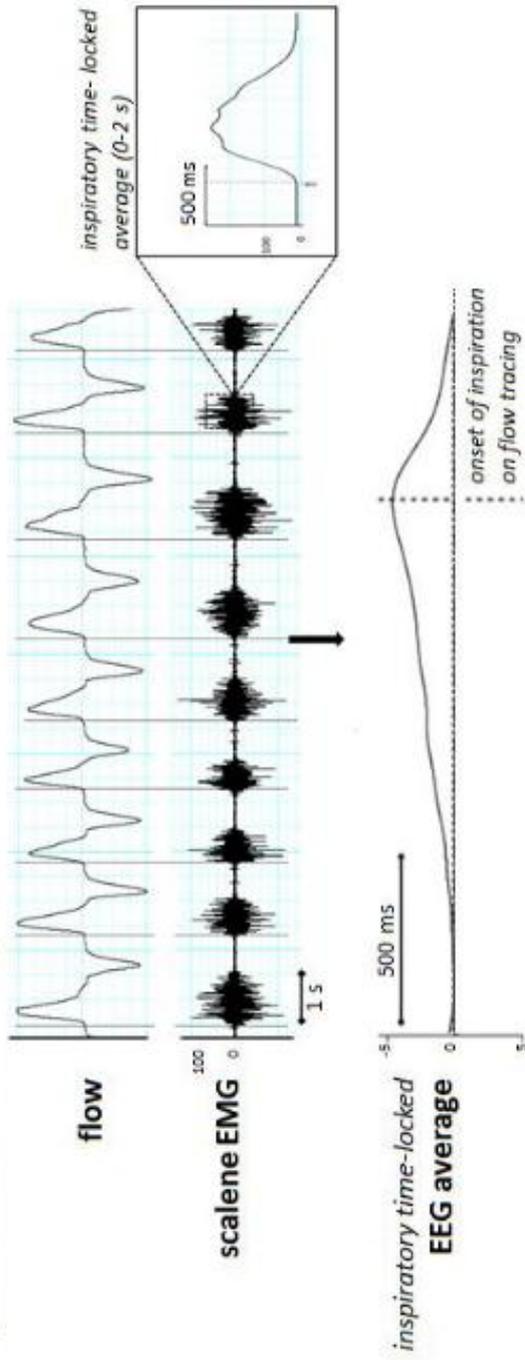
Figure 3. Ensemble averaging of the electroencephalographic (EEG) recordings obtained in the 8 patients exhibiting pre-inspiratory potentials based on analysis of individual recordings (panel A; top: flow signal; bottom: EEG signal) and in the 6 patients not exhibiting pre-inspiratory potentials (panel B; top: flow signal; bottom: EEG signal).

Figure 4. Assessment of dyspnoea using the Multidimensional Dyspnoea Profile (MDP), during spontaneous breathing (dark grey) and noninvasive ventilation (pale grey). The boxes delineate the 25-75th percentile range with indication of the median within the boxes, and the lower and upper horizontal bars correspond to the 10th and 90th percentiles, respectively. A1, immediate affective component of the score; SQ, sensory quality. For details see methods and Banzett et al., 2015 {Banzett, 2015 #1}.

Figure 5. Correlation between the intensity of the NIV-induced relief of dyspnoea (A1 score of the Multidimensional Dyspnoea Profile) and the magnitude of the NIV-induced decrease in scalene EMG activity as recorded by the neck surface electrode. SB, spontaneous breathing; NIV, noninvasive ventilation; SB-NIV, difference between the two conditions; $EMG_{AUC/min}$, area under the scalene EMG envelope after signal processing (see "methods" for details). The white dots correspond to patients exhibiting a pre-inspiratory potential during spontaneous breathing; the black dots correspond to patients not exhibiting a pre-inspiratory potential during spontaneous breathing.

Figure 1

A. spontaneous breathing



B. non invasive ventilation

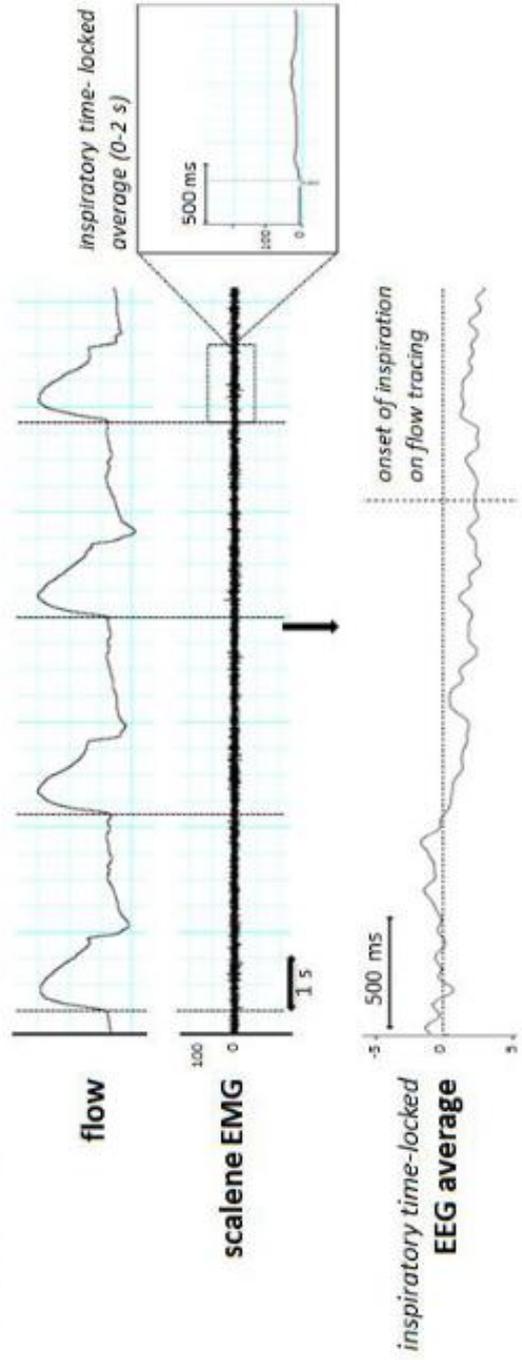
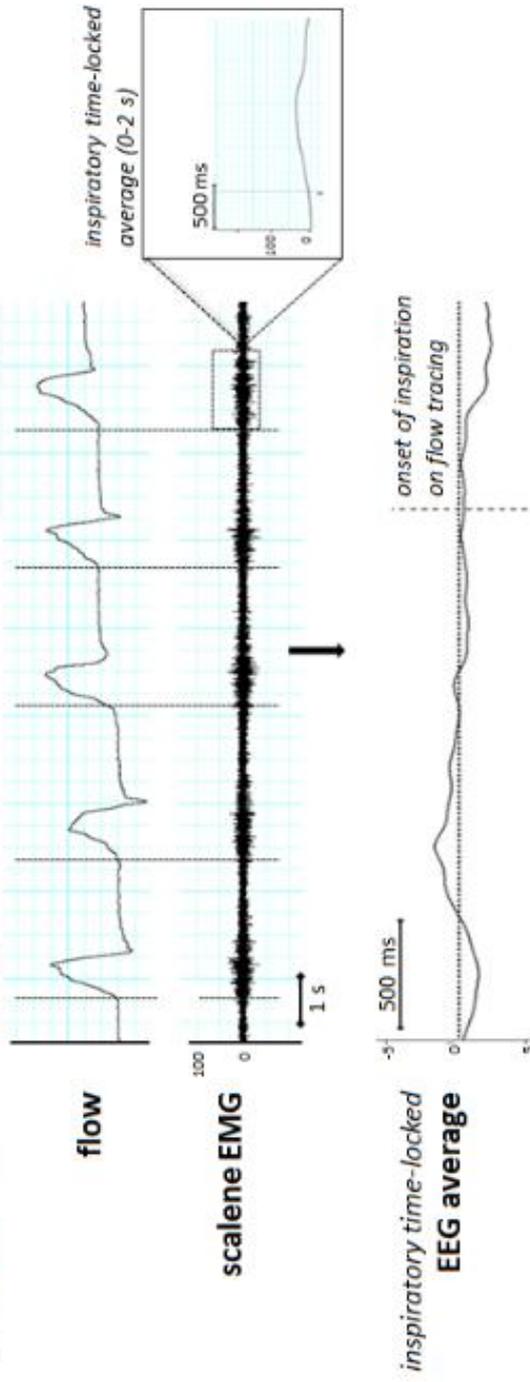


Figure 2

A. spontaneous breathing



B. non invasive ventilation

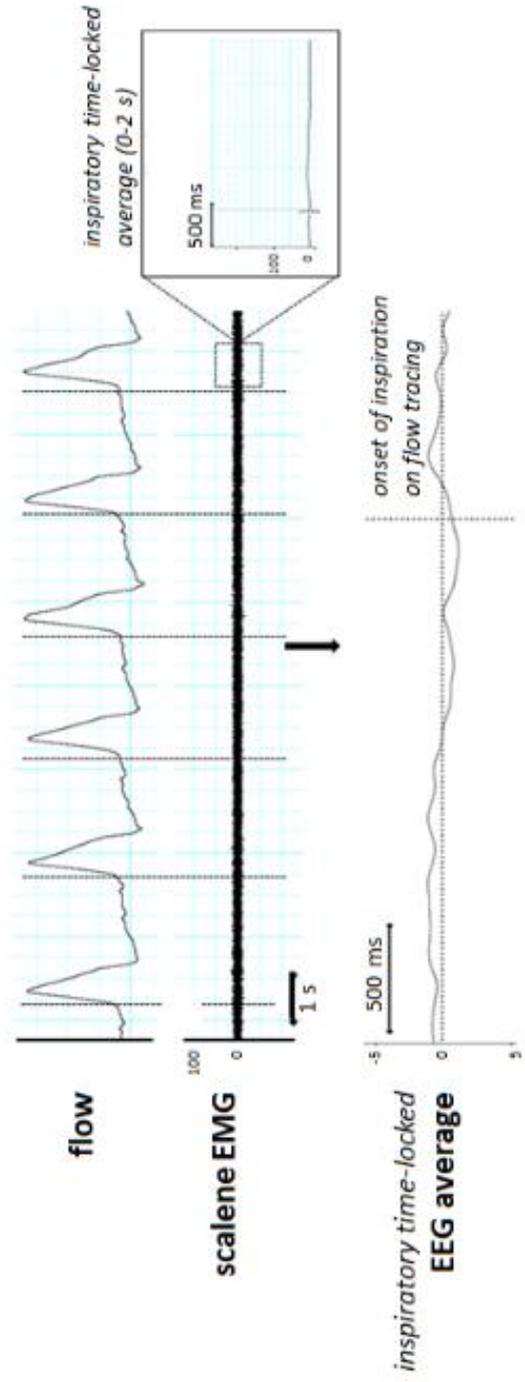
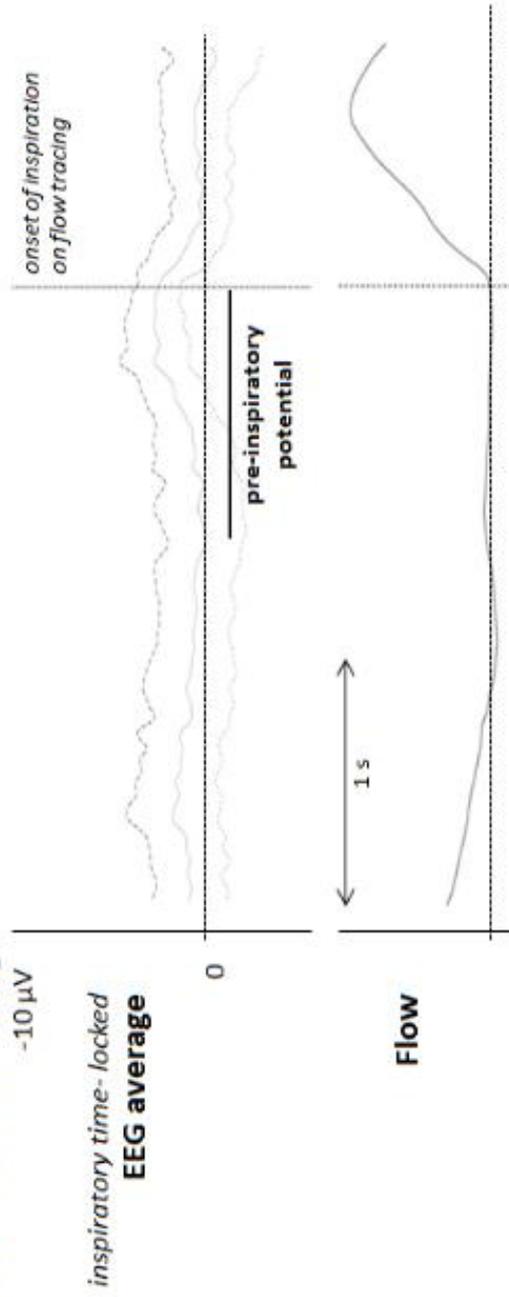


Figure 3 PPI+

A. spontaneous breathing



B. non invasive ventilation

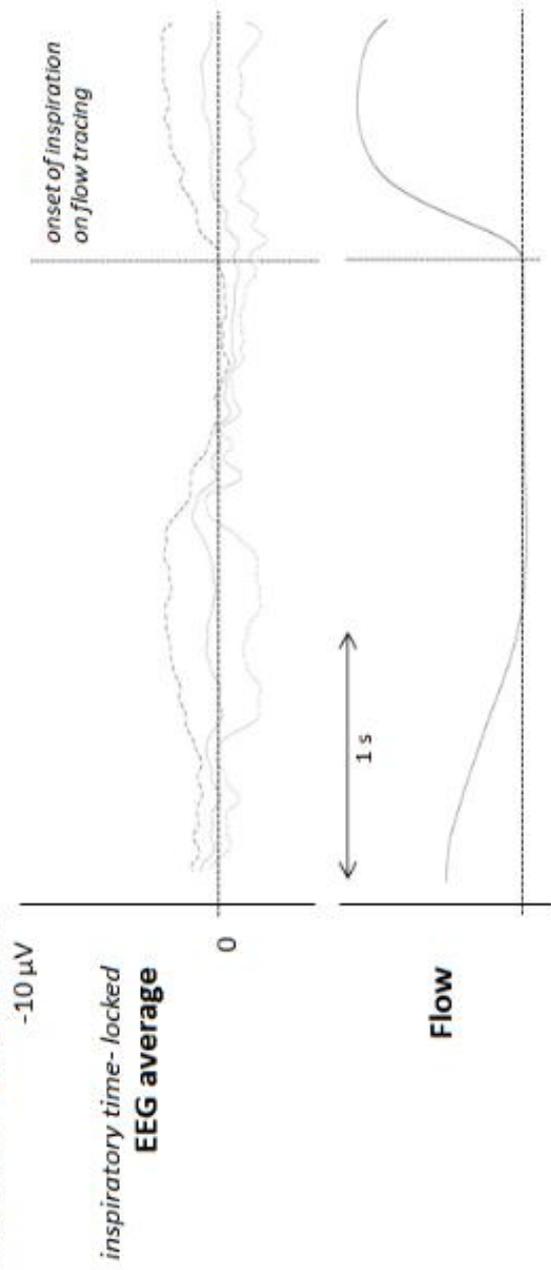
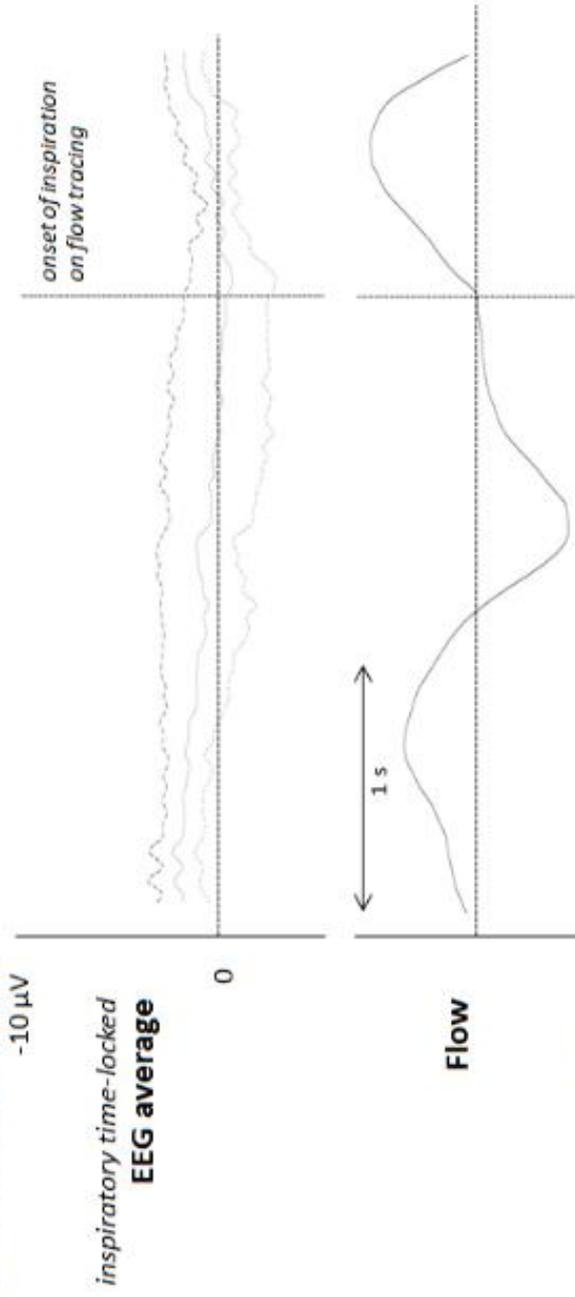


Figure 3 PPI-

A. spontaneous breathing



B. non invasive ventilation

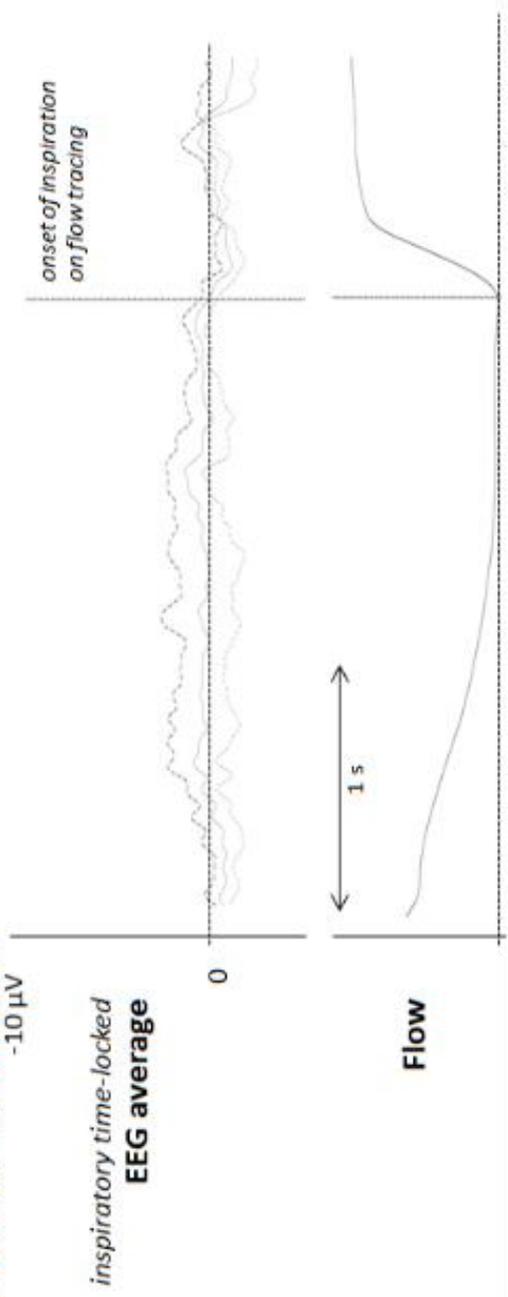


Figure 4

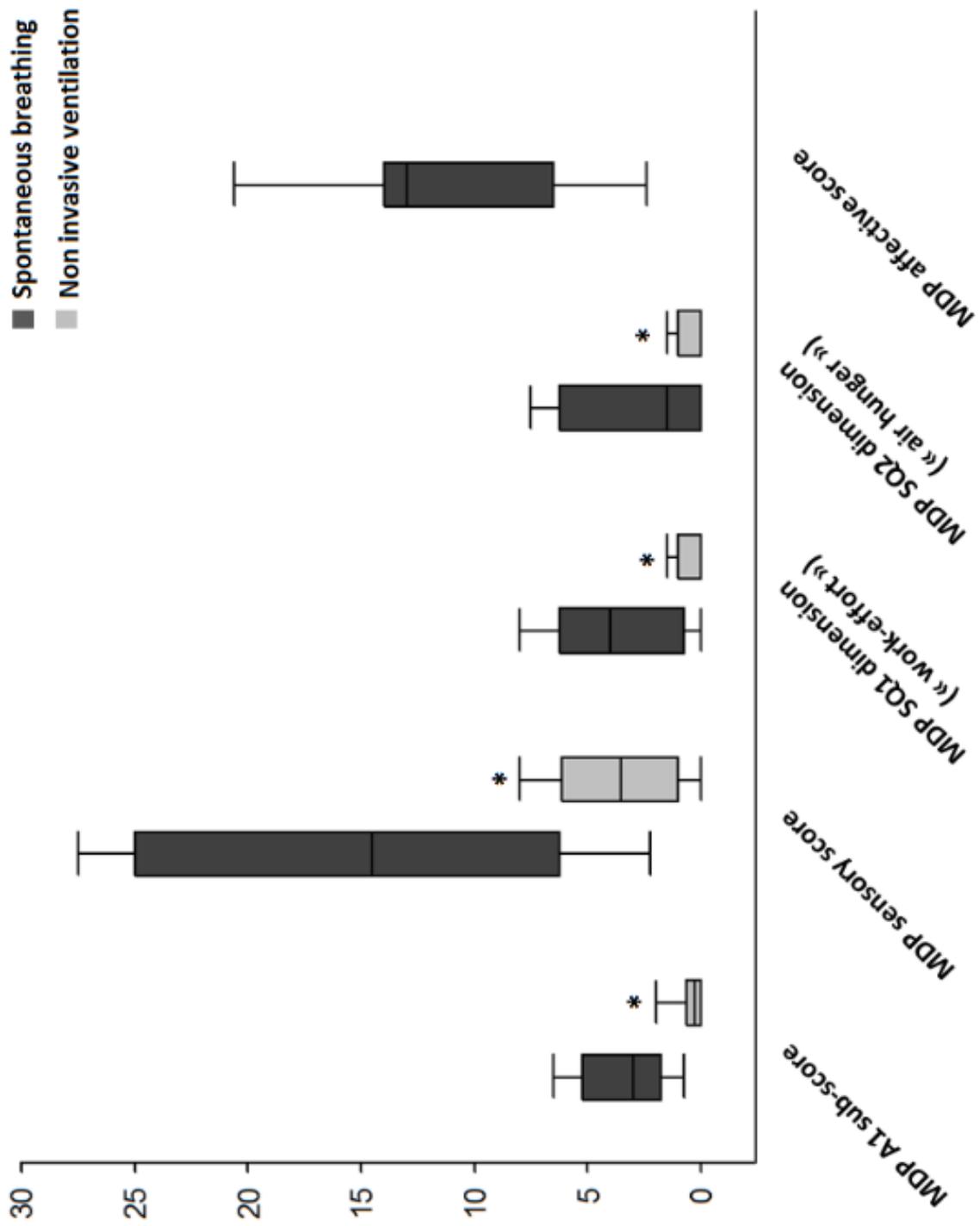
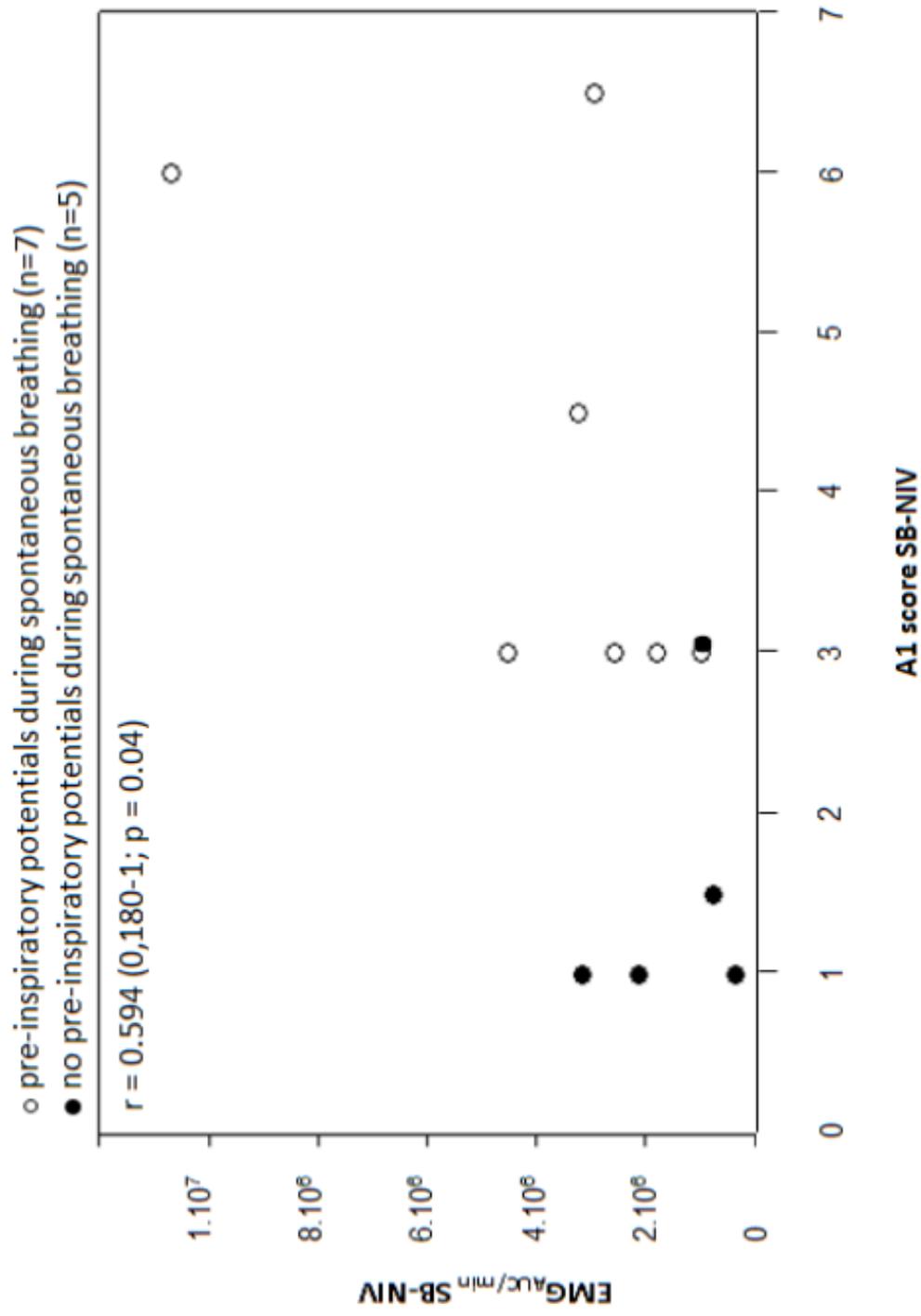


Figure 5



CONCLUSION

Il est mis en avant dans ce travail la capacité d'adaptation des MIED à la charge imposée par la dysfonction diaphragmatique, y compris dans une maladie neurodégénérative.

La première partie, *AccessMétabolisme*, montre que la dépense énergétique diminue de 78[27-186]kcal/24h soit 7[2-14]% sous ventilation non-invasive. La seconde partie, *AccessEndurance*, confirme que la difficulté à démontrer une modification de l'endurance des MIED. En effet, les mesures d'endurance comme la VMM (39% d'échec) et des séries de Pi_{MAX} (60% d'échec) ne sont pas adaptées aux patients atteints de SLA atteints de faiblesse diaphragmatique alors que 90% d'entre eux effectuent une série de 10 SNIP répétés, test que nous avons adapté. Même si la réalisation de cette procédure simple suffit à induire une fatigue dont les caractéristiques évoquent une fatigue centrale (la pression maximale chute alors que la vitesse de relaxation normalisée est conservée), ses résultats ne sont pas corrélés à la sévérité neurologique et respiratoire de la maladie ou à l'utilisation de la ventilation non-invasive. La troisième partie, *AccessPPI*, authentifie un potentiel pré-inspiratoire en ventilation spontanée chez 60 % des patients atteints de SLA, cette activité est similaire à la réponse corticale à une charge inspiratoire. L'activation du cortex pré-moteur influence l'activité des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques et la perception de la dyspnée. La ventilation non-invasive inhibe quasi-complètement l'activité corticale pré-inspiratoire.

La confirmation dans cette étude des capacités d'adaptation des MIED à la charge imposée par la dysfonction diaphragmatique, y compris dans cette maladie neurodégénérative, ouvre une voie de recherche nouvelle pour comprendre la physiopathologie de l'atteinte du système neuromusculaire respiratoire dans la SLA ou pour étudier l'impact d'interventions thérapeutiques comme des protocole de renutrition ou de reconditionnement musculaire.

Perspectives de développement des recherches

1/La dépense énergétique liée à l'hyperactivité des MIED doit être confirmée

La DER de la population incluse dans le protocole *AcessMétabolisme* est 10% inférieure à la DER théorique selon l'équation de Harris et Bénédic (163). Ces résultats vont à l'encontre des études qui décrivent jusqu'à 67% des patients atteints de SLA comme hypermétaboliques (47-49), cet état restant identique au cours de l'évolution de la maladie (47). Mais le statut métabolique des patients atteints de SLA reste un sujet complexe. Nos patients ont une fonction respiratoire beaucoup plus altérée avec une CV moyenne à $42.7 \pm 5.9\%$ y compris dans les études longitudinales de Bouteloup *et coll.* (47) et de Kasarskis *et coll.* (59) où les dernières mesures de la DER sont effectuées alors que la CV reste supérieure à 50%. La DER a également été étudiée chez des patients atteints de SLA au stade de la ventilation mécanique. Pour Shimizu *et coll.* (60) et Siirala *et coll.* (177), elle est abaissée avec des résultats similaires à ceux observés par notre équipe dans la dystrophie musculaire de Duchenne (46). Au contraire, pour Sherman *et coll.* (51) et Ellis *et coll.* (164), la DER est augmentée. On n'a par ailleurs pas trouvé d'explications à l'hétérogénéité des effets de la VNI sur la DER chez nos patients. L'évolution de la DER sous VNI n'est pas corrélée aux données anthropométriques, neurologiques ou respiratoires des malades.

Notre travail suggère que les difficultés à intégrer ces résultats et à connaître avec certitude le statut métabolique des patients atteints de SLA sont probablement liées à l'inclusion de malades à des stades très hétérogènes de dysfonction diaphragmatique. D'autres études prenant en compte précisément le statut respiratoire des malades sont donc indispensables pour confirmer le bénéfice clinique d'une réduction sous VNI de la dépense énergétique et pour élucider quels sont les déterminants de la baisse de la dépense énergétique sous VNI et notamment quelle population de malades en bénéficient.

Ces résultats complémentaires sont d'autant plus nécessaires que la confirmation d'une diminution de la dépense énergétique liée à la respiration sous VNI aurait d'importantes conséquences thérapeutiques.

Les travaux de Letchzin *et coll.* (217) suggèrent que la mise en place précoce de la VNI, dès que l'insuffisance diaphragmatique débute, améliore la survie : la survie médiane est de 2.7

ans dans le groupe VNI précoce dont la CV moyenne est de $74.3 \pm 10.1\%$ contre 1.8 ans dans le groupe VNI standard dont la CV moyenne est de $48.3 \pm 11.3\%$. Cette amélioration pourrait être due à un ralentissement du déclin sous VNI (218, 219). La diminution de la DER liée à la respiration sous VNI pourrait théoriquement contribuer au ralentissement du déclin de la fonction respiratoire. En contribuant à un meilleur équilibre nutritionnel, la VNI diminue l'impact de l'hypermétabolisme sur l'atrophie des muscles respiratoires. La corrélation que l'on retrouve entre DER, CV et $P_{i_{MAX}}$ (Tableau 2) corrobore cette hypothèse physiopathologique. Comme l'adhérence à la VNI nocturne risque d'être médiocre chez des patients asymptomatiques (220), des preuves solides sont indispensables avant d'élargir les critères pour initier la VNI. Un essai clinique randomisé contrôlé devrait apporter rapidement une réponse (clinicaltrials.gov NCT01641965).

La confirmation d'un lien entre DER et hyperactivité des MIED pourrait également justifier une prise en charge nutritionnelle plus précoce et plus agressive en proposant des régimes hypercaloriques \pm hyperprotéiques dès la phase initiale de la maladie avant que la dénutrition ne soit caractérisée (221). Comme les régimes ne sont pas soumis à une prescription médicale, de grandes précautions doivent être prises car tous les patients atteints de SLA sans discrimination peuvent avoir accès à ce type de conseils. Mais, chez les patients insuffisants respiratoires au stade terminal, une hypernutrition modérée peut aggraver l'hypercapnie et favoriser les épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë. C'est le cas notamment lorsque le glucose constitue la principale source énergétique (222, 223). Chez les patients aux performances respiratoires réduites, un apport excessif en glucides, nettement supérieurs à ceux actuellement recommandés de 3 à 6 g/kg/j, peut être la cause d'une hypercapnie aiguë.

2/ Les modifications de la fonction des MIED dépendent peut-être de modifications structurales

Les résultats de cette thèse confirment les possibilités d'adaptation des MIED qu'ils sont capables de mettre en jeu même dans une maladie dégénérative comme la sclérose latérale amyotrophique. Le protocole *AccessPPI* met notamment en évidence une plasticité de la commande ventilatoire destinés aux MIED afin qu'ils assument le travail inspiratoire du

diaphragme défaillant. Cependant, le protocole *AcessEndurance* n'a pas clairement révélé d'adaptation des propriétés mécaniques des MIED.

Nous pourrions mettre en œuvre d'autres techniques pour déterminer s'ils existent des remaniements de leur structure pour leur faire gagner en force et en endurance.

Une analyse histologique de la composition en fibres musculaires de type 1 et 2 des MIED devrait constituer la méthode de référence. Si les biopsies du muscle sterno-cléido-mastoïdien sont techniquement faisables par chirurgie, elles consistent à prélever un échantillon de grande taille (4cm³ environ) par rapport au volume total du muscle. Cette technique expose les patients à un risque important d'hématomes et de douleurs post-opératoires. Il existerait également une cicatrice cervicale indélébile. Nous avons donc décidé de ne pas poursuivre les recherches dans cette voie car le risque d'insuffisance respiratoire aiguë post-opératoire ne nous a pas paru acceptable. Par ailleurs, l'interprétation des résultats histologiques pourrait être délicate car en l'absence de données évolutives (prélèvement à un stade évolutif défini), il serait bien difficile de différencier les modifications bénéfiques compensatrices et les atteintes délétères secondaires à la SLA qui n'épargne *a priori* pas les MIED. Or, les anomalies histologiques des muscles respiratoires dans la SLA ne sont décrites dans la littérature. Des travaux menés récemment au sein du laboratoire devraient répondre à cette question. A l'occasion de l'implantation sous coelioscopie d'un stimulateur phrénique chez les patients participant au protocole *RespiStimSLA*, une technique novatrice de biopsie diaphragmatique a été développée et a permis de recueillir de nombreux échantillons musculaires dont les analyses sont en cours (224). De façon similaire, pour effectuer une analyse histologique des MIED, une technique innovante de prélèvement devra être mise au point. De récents travaux font état de micro-biopsies musculaires à l'aiguille, technique alternative développée pour les biopsies musculaires squelettiques (225). Cette technique permet à partir de 30 mg de tissu une analyse fiable de l'expression des isoformes des chaînes lourdes de myosine de type 1 et 2. Avec l'expérience et une amélioration du conditionnement tissulaire, certains prélèvements ainsi obtenus autorisent une analyse histologique d'une centaine de fibres musculaires.

Une approche non-invasive par spectro-IRM pourrait apporter des informations équivalentes. D'une part, les images IRM du muscle sterno-cléido-mastoidien, plus facile à étudier en raison de sa taille et de sa nette individualisation anatomique, recherche une fibrose musculaire ou une dégénérescence graisseuse qui pourrait être à l'origine d'une pseudo-hypertrophie, anomalie décrite dans une autre maladie neurodégénérative, la dystrophie musculaire de Duchenne (226). La technique de spectro-IRM, grâce à une antenne de surface permet d'acquérir à l'effort (en ventilation spontanée) puis au repos (sous ventilation non invasive) un spectre métabolique. Ses modifications permettent d'évaluer la composition en fibres musculaires 1 et 2. Cet examen non-invasif peut être effectué dans différentes conditions et à plusieurs stades évolutifs. Cette technique actuellement non employée va nécessiter une mise en place chez le volontaire sain.

3/ Les résultats du protocole AccessPPI apporte des éléments de compréhension supplémentaires de la physiologie du contrôle ventilatoire cortical et de la dyspnée

L'étude AccessPPI est à notre connaissance la première étude qui met en évidence dans une situation de dyspnée clinique un lien clair entre inconfort respiratoire et activité corticale pré inspiratoire. Un précédent travail du laboratoire laissait suggérer que la dyspnée était liée à la présence du PPI mais la corrélation était moins établie et il s'agissait alors d'une dyspnée expérimentale (118). L'activité EEG corticale influencerait le ressenti de la dyspnée.

Cette étude met également en évidence une corrélation entre l'intensité de l'inconfort respiratoire et les différents indices électromyographie que de l'activité des MIED. Ces résultats sont cohérents : au sein du laboratoire, une corrélation entre une dyspnée expérimentale d'origine mécanique et l'activité musculaire inspiratoire avait déjà été mise en évidence chez les sujets sains (128) et les patients hospitalisés en réanimation sous ventilation mécanique (216).

Ces résultats renforcent les données de la littérature déjà existante concernant le rôle de l'activité des MIED dans l'émergence de la dyspnée. Elles soulignent le rôle du cortex pré-moteur dans la genèse de la dyspnée et confirme le rôle de la décharge corollaire en provenance du cortex moteur dans la sensation d'*inspiratory work/effort* (132). En effet, pour assurer une ventilation alvéolaire adéquate, la faiblesse diaphragmatique est

compensée par l'activation des MIED. La perception d'une augmentation des efforts inspiratoires transmise par les afférences des MIED au cortex crée, via la décharge corollaire, la sensation de *work/effort*. Cette sensation est d'autant plus intense que l'aire motrice supplémentaire est active comme en témoigne la présence du PPI. Le soulagement quasi-complet de la dyspnée et en particulier de la sensation de *work/effort* sous VNI conforte cette théorie. En effet, la VNI, en rééquilibrant la balance charge-capacité, inhibe l'activité des MIED.

En réponse à la faiblesse des muscles respiratoires, la commande centrale augmente également. Ces mécanismes compensateurs sont cependant tenus en échec puisqu'en ventilation spontanée la PaCO₂ reste anormale dans le groupe des patients PPI+. L'adaptation de la commande centrale n'est pas récompensée. Un déséquilibre entre la copie de la commande centrale motrice et les réafférences de l'action des muscles respiratoires sur la ventilation apparaît et génère la sensation *d'air hunger* (130, 138). L'ensemble des informations impliquées dans la ventilation est intégré au niveau de l'AMS (227). Ce traitement des informations motrices et sensitives intervient avant même l'initiation du mouvement (133). Ceci pourrait être lié aux connections fonctionnelles qui existent entre système limbique et AMS (228). Le PPI pourrait ainsi être la traduction de l'augmentation du drive central mais aussi intégrer la décharge corollaire.

Le PPI pourrait être un élément essentiel dans l'émergence des événements nocturnes anormaux sous VNI qu'on observe fréquemment chez les patients atteints de SLA et qu'on a décrit en Annexe 9, manuscrit en préparation. Après correction des fuites, 49% des patients atteints de SLA présentent sous ventilation des événements associant obstruction des voies aériennes supérieures et diminution de la commande centrale, ce phénomène a un impact péjoratif sur la survie et sa résolution en adaptant les modalités de la ventilation mécanique est malheureusement difficile. L'émergence de ces anomalies est pour l'instant mal comprise et l'hypothèse d'une implication du contrôle ventilatoire cortical apporte un nouvel éclairage. Des travaux récents issus de notre laboratoire (125) montre qu'une activité corticale pré-inspiratoire augmente la commande destinée aux muscles des voies aériennes supérieures et participe au phénomène compensateur qui empêche la survenue d'apnées obstructives à l'éveil chez les patients apnéiques. La ventilation mécanique a un effet

inhibiteur sur l'activité corticale liée à la respiration (117, 229). La VNI, en diminuant la commande ventilatoire centrale, favoriserait l'instabilité des voies aériennes supérieures.

Implications cliniques potentielles

L'amélioration de la qualité de vie et de la survie des patients atteints de SLA sous VNI est maintenant bien établie, surtout en l'absence d'atteinte bulbaire. L'amélioration du pronostic est implicitement attribuée à la correction de l'hypoventilation alvéolaire et au soulagement de la dyspnée. La VNI pourrait également être bénéfique en réduisant la dépense énergétique et en inhibant l'activité pré-inspiratoire anormale de l'AMS.

1/L'activité corticale pré-inspiratoire pourra être une aide pour le pneumologue

La mise en évidence d'une activité corticale pré-inspiratoire permanente en ventilation spontanée pourrait être un outil utile pour déterminer le moment idéal pour initier la VNI. L'efficacité de la VNI étant par ailleurs un facteur pronostique, la disparition du PPI pourrait faire partie à l'avenir des critères de qualité de la VNI.

2/L'absence de potentiels pré-inspiratoire pourrait être un facteur péjoratif

La dysfonction diaphragmatique déséquilibre la balance entre la charge ventilatoire et les capacités du système neuromusculaire respiratoire ce qui active l'AMS et génère un PPI. Cependant, 43% des patients du protocole AccessPPI n'ont pas de PPI en ventilation spontanée. Ces patients présentent une forme plus évoluée de SLA (délai d'apparition des premiers symptômes neurologiques plus long) avec une atteinte neurologique et respiratoire plus prononcée avec un déficit musculaire spinal beaucoup plus sévère et un recours très prolongé à la VNI.

Cette absence d'activité corticale liée à la respiration pourrait d'une part être liée à une dégénérescence des motoneurones de l'AMS. Des travaux récents d'IRM fonctionnelle ont permis de localiser plusieurs sites corticaux où la matière grise est atrophiée. L'AMS au sein du cortex moteur serait concernée (230). En effet, les patients avec une SLA évoluée présenteraient une altération de la présentation du mouvement (231). Ceci est cohérent avec la réduction d'amplitude de potentiel pré moteur chez des patients atteints de SLA avec des signes centraux (spasticité) et donc des arguments en faveur d'une dégénérescence des motoneurones corticaux (232).

D'autre part, l'absence de PPI pourrait être secondaire à une utilisation prolongée de la VNI. Les travaux de Sharshar *et coll.* (117) et de Hopkinson *et coll.* (229) mettent en évidence un effet inhibiteur direct de la ventilation mécanique sur les projections diaphragmatiques au niveau du cortex moteur. Dans le cadre d'une utilisation prolongée de la VNI, son effet inhibiteur persisterait pendant la courte période de ventilation spontanée inhibant ainsi la genèse des PPI. Il y aurait un effet à rémanent de la VNI dépendant du temps d'utilisation.

La perte de cette compensation corticale à la défaillance musculaire respiratoire pourrait ainsi participer à la dépendance ventilatoire de ces patients et contribuer à la nécessité d'utiliser la VNI sur des périodes très prolongées.

Par ailleurs, les patients n'ayant pas de PPI en ventilation spontanée ont une plainte dyspnéique bien moindre. L'absence de PPI en ventilation spontanée en privant les malades d'un signal d'alarme pourrait être un facteur pronostique péjoratif. On peut imaginer que ce statut PPI expose à un plus grand risque d'insuffisance respiratoire aiguë par analogie au phénomène rencontré dans l'asthme (233-235).

3/La ventilation non-invasive pourrait interférer avec les fonctions cognitives des patients atteints de SLA

En dehors de la démence fronto-temporale dont le lien épidémiologique, anatomopathologique et génétique avec la SLA n'est plus à démontrer, 35 à 55 % des patients atteints de SLA présentent des modérés des fonctions cognitives et du

comportement. Les déficits les plus fréquemment rapportés concernent les fonctions exécutives (flexibilité mentale, élaboration d'un plan d'action, récupération active d'informations dans la mémoire et inhibition, c'est-à-dire suppression des cognitions et des actions inappropriées et résistance aux interférences d'information non-pertinente) (236, 237), le langage (fluence verbale réduite) (238, 239) et les troubles du comportement (irritabilité, apathie, dépression, anxiété ou désinhibition) (240, 241).

Le déficit de certaines fonctions exécutives observé dans la SLA a récemment été attribué à une atteinte préexistante du cortex préfrontal dorso-médial et dorso-latéral mais aussi de l'AMS (242). Un autre travail montre le lien entre les troubles émotionnels et une altération de la connexion entre l'AMS et l'amygdale (243).

Des travaux récents de notre laboratoire ont établi un lien entre les performances exécutives et l'activité corticale pré-inspiratoire dans le syndrome d'Ondine, maladie où le déficit congénital de la commande bulbaire est compensé par une activité corticale pré-inspiratoire permanente à l'éveil (127). Les patients atteints d'un syndrome d'Ondine obtiennent de meilleurs résultats dans les tâches cognitives impliquant les fonctions exécutives lorsque les tests psychométriques sont effectués sous VNI (244).

La mobilisation des ressources corticales pour maintenir une ventilation adéquate chez certains patients atteints de SLA pourrait donc interférer avec leurs performances cognitives. Un champ de recherche à l'avenir pourra explorer l'effet de la VNI sur les fonctions cognitives et comportementales des patients atteints de SLA.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. McDermott CJ, Shaw PJ. Diagnosis and management of motor neurone disease. *BMJ*. 2008 Mar 22;336(7645):658-62.
2. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain*. 1995 Jun;118 (Pt 3):707-19.
3. Lilienfeld DE, Perl DP. Projected neurodegenerative disease mortality among minorities in the United States, 1990-2040. *Neuroepidemiology*. 1994;13(4):179-86.
4. Gil J, Vazquez MC, Ketzoian C, Perna A, Marin B, Preux PM, et al. Prognosis of ALS: comparing data from the Limousin referral centre, France, and a Uruguayan population. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 Oct-Dec;10(5-6):355-60.
5. Iwasaki Y, Ikeda K, Ichikawa Y, Igarashi O, Kinoshita M. The diagnostic interval in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002 May;104(2):87-9.
6. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci*. 1994 Jul;124 Suppl:96-107.
7. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Mar 3;330(9):585-91.
8. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch Neurol*. 2000 Aug;57(8):1171-6.
9. Turner MR, Parton MJ, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A. Prolonged survival in motor neuron disease: a descriptive study of the King's database 1990-2002. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Jul;74(7):995-7.
10. Testa D, Lovati R, Ferrarini M, Salmoiraghi F, Filippini G. Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004 Dec;5(4):208-12.

11. Gordon PH, Salachas F, Bruneteau G, Pradat PF, Lacomblez L, Gonzalez-Bermejo J, et al. Improving survival in a large French ALS center cohort. *J Neurol*. 2012 Sep;259(9):1788-92.
12. Beghi E, Chio A, Couratier P, Esteban J, Hardiman O, Logroscino G, et al. The epidemiology and treatment of ALS: focus on the heterogeneity of the disease and critical appraisal of therapeutic trials. *Amyotroph Lateral Scler*. 2011 Jan;12(1):1-10.
13. Chio A, Mutani R, Mora G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology*. 2003 Dec 23;61(12):1826-7; author reply 7.
14. Lee JR, Annegers JF, Appel SH. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis and the effect of referral selection. *J Neurol Sci*. 1995 Oct;132(2):207-15.
15. Preux PM, Couratier P, Boutros-Toni F, Salle JY, Tabaraud F, Bernet-Bernady P, et al. Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Age and clinical form at onset are independent risk factors. *Neuroepidemiology*. 1996;15(3):153-60.
16. Louwse ES, Visser CE, Bossuyt PM, Weverling GJ. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *J Neurol Sci*. 1997 Oct;152 Suppl 1:S10-7.
17. del Aguila MA, Longstreth WT, Jr., McGuire V, Koepsell TD, van Belle G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology*. 2003 Mar 11;60(5):813-9.
18. Kimura F, Fujimura C, Ishida S, Nakajima H, Furutama D, Uehara H, et al. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):265-7.
19. Kollwe K, Mauss U, Krampfl K, Petri S, Dengler R, Mohammadi B. ALSFRS-R score and its ratio: a useful predictor for ALS-progression. *J Neurol Sci*. 2008 Dec 15;275(1-2):69-73.
20. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD001447.
21. Katzberg HD, Benatar M. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(1):CD004030.
22. Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. *Chest*. 2002 Jul;122(1):92-8.

23. Carosco JT, Mulvihill MN, Sterling R, Abrams B. Amyotrophic lateral sclerosis. Its natural history. *Neurol Clin.* 1987 Feb;5(1):1-8.
24. Gil J, Funalot B, Verschueren A, Danel-Brunaud V, Camu W, Vandenberghe N, et al. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol.* 2008 Nov;15(11):1245-51.
25. Bourke SC, Shaw PJ, Gibson GJ. Respiratory function vs sleep-disordered breathing as predictors of QOL in ALS. *Neurology.* 2001 Dec 11;57(11):2040-4.
26. Lechtzin N, Wiener CM, Clawson L, Chaudhry V, Diette GB. Hospitalization in amyotrophic lateral sclerosis: causes, costs, and outcomes. *Neurology.* 2001 Mar 27;56(6):753-7.
27. Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, Shaw PJ, Gibson GJ. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology.* 2003 Jul 22;61(2):171-7.
28. Gay PC, Westbrook PR, Daube JR, Litchy WJ, Windebank AJ, Iverson R. Effects of alterations in pulmonary function and sleep variables on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1991 Jul;66(7):686-94.
29. Sancho J, Servera E, Morelot-Panzini C, Salachas F, Similowski T, Gonzalez-Bermejo J. Non-invasive ventilation effectiveness and the effect of ventilatory mode on survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014 Mar;15(1-2):55-61.
30. Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, Mitsumoto H, Newman D, Sufit R, et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology.* 1999 Apr 22;52(7):1311-23.
31. Pautex S, Janssens JP, Vuagnat H, Conne P, Zulian GB. Management of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Swiss Med Wkly.* 2005 Oct 15;135(41-42):626-9.
32. Baydur A, Layne E, Aral H, Krishnareddy N, Topacio R, Frederick G, et al. Long term non-invasive ventilation in the community for patients with musculoskeletal disorders: 46 year experience and review. *Thorax.* 2000 Jan;55(1):4-11.
33. Annane D, Quera-Salva MA, Lofaso F, Vercken JB, Lesieur O, Fromageot C, et al. Mechanisms underlying effects of nocturnal ventilation on daytime blood gases in neuromuscular diseases. *Eur Respir J.* 1999 Jan;13(1):157-62.

34. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006 Feb;5(2):140-7.
35. Aboussouan LS, Khan SU, Meeker DP, Stelmach K, Mitsumoto H. Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Intern Med*. 1997 Sep 15;127(6):450-3.
36. Cazzolli PA, Oppenheimer EA. Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. *J Neurol Sci*. 1996 Aug;139 Suppl:123-8.
37. Pinto AC, Evangelista T, Carvalho M, Alves MA, Sales Luis ML. Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial. *J Neurol Sci*. 1995 May;129 Suppl:19-26.
38. Newsom-Davis IC, Lyall RA, Leigh PN, Moxham J, Goldstein LH. The effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Oct;71(4):482-7.
39. Consensus conference guidelines : Care of patients with amyotrophic lateral sclerosis2006; www.has-sante.fr.
40. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollewe K, Leigh PN, et al. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol*. 2005 Dec;12(12):921-38.
41. Similowski T, Attali V, Bensimon G, Salachas F, Mehiri S, Arnulf I, et al. Diaphragmatic dysfunction and dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J*. 2000 Feb;15(2):332-7.
42. Maitre B, Similowski T, Derenne JP. Physical examination of the adult patient with respiratory diseases: inspection and palpation. *Eur Respir J*. 1995 Sep;8(9):1584-93.
43. Attali V, Mehiri S, Straus C, Salachas F, Arnulf I, Meininger V, et al. Influence of neck muscles on mouth pressure response to cervical magnetic stimulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):509-14.
44. Zurlo F, Larson K, Bogardus C, Ravussin E. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *J Clin Invest*. 1990 Nov;86(5):1423-7.

45. Roussos C. CEJM. Compr Physiol 2011, Supplement 12: Handbook of Physiology, The Respiratory System, Mechanics of Breathing 1986. p. 481-509.
46. Gonzalez-Bermejo J, Lofaso F, Falaize L, Lejaille M, Raphael JC, Similowski T, et al. Resting energy expenditure in Duchenne patients using home mechanical ventilation. Eur Respir J. 2005 Apr;25(4):682-7.
47. Bouteloup C, Desport JC, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A, et al. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. J Neurol. 2009 Aug;256(8):1236-42.
48. Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufriere B, et al. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Am J Clin Nutr. 2001 Sep;74(3):328-34.
49. Desport JC, Torny F, Lacoste M, Preux PM, Couratier P. Hypermetabolism in ALS: correlations with clinical and paraclinical parameters. Neurodegener Dis. 2005;2(3-4):202-7.
50. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. Neurology. 1999 Sep 22;53(5):1059-63.
51. Sherman MS, Pillai A, Jackson A, Heiman-Patterson T. Standard equations are not accurate in assessing resting energy expenditure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004 Nov-Dec;28(6):442-6.
52. Borasio GD, Voltz R. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol. 1997 Oct;244 Suppl 4:S11-7.
53. Markus HS, Cox M, Tomkins AM. Raised resting energy expenditure in Parkinson's disease and its relationship to muscle rigidity. Clin Sci (Lond). 1992 Aug;83(2):199-204.
54. Ludolph AC, Hugon J, Dwivedi MP, Schaumburg HH, Spencer PS. Studies on the aetiology and pathogenesis of motor neuron diseases. 1. Lathyrism: clinical findings in established cases. Brain. 1987 Feb;110 (Pt 1):149-65.
55. Edwards IR, Star K, Kiuru A. Statins, neuromuscular degenerative disease and an amyotrophic lateral sclerosis-like syndrome: an analysis of individual case safety reports from vigibase. Drug Saf. 2007;30(6):515-25.
56. Hood DA. Mechanisms of exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. Appl Physiol Nutr Metab. 2009 Jun;34(3):465-72.

57. Funalot B, Desport JC, Sturtz F, Camu W, Couratier P. High metabolic level in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 Apr;10(2):113-7.
58. Beal MF. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta*. 1998 Aug 10;1366(1-2):211-23.
59. Kasarskis EJ, Berryman S, Vanderleest JG, Schneider AR, McClain CJ. Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *Am J Clin Nutr*. 1996 Jan;63(1):130-7.
60. Shimizu T, Hayashi H, Tanabe H. [Energy metabolism of ALS patients under mechanical ventilation and tube feeding]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1991 Mar;31(3):255-9.
61. Limousin N, Blasco H, Corcia P, Gordon PH, De Toffol B, Andres C, et al. Malnutrition at the time of diagnosis is associated with a shorter disease duration in ALS. *J Neurol Sci*. 2010 Oct 15;297(1-2):36-9.
62. Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M, et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jun;82(6):628-34.
63. Roussos C, Zakyntinos S. Fatigue of the respiratory muscles. *Intensive Care Med*. 1996 Feb;22(2):134-55.
64. Aubier M, Farkas G, De Troyer A, Mozes R, Roussos C. Detection of diaphragmatic fatigue in man by phrenic stimulation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981 Mar;50(3):538-44.
65. Mador MJ, Kufel TJ. Effect of inspiratory muscle fatigue on inspiratory muscle relaxation rates in healthy subjects. *Chest*. 1992 Dec;102(6):1767-73.
66. Koulouris N, Vianna LG, Mulvey DA, Green M, Moxham J. Maximal relaxation rates of esophageal, nose, and mouth pressures during a sniff reflect inspiratory muscle fatigue. *Am Rev Respir Dis*. 1989 May;139(5):1213-7.
67. Hamnegard CH, Wragg S, Kyroussis D, Mills GH, Polkey MI, Moran J, et al. Diaphragm fatigue following maximal ventilation in man. *Eur Respir J*. 1996 Feb;9(2):241-7.
68. Bai TR, Rabinovitch BJ, Pardy RL. Near-maximal voluntary hyperpnea and ventilatory muscle function. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984 Dec;57(6):1742-8.
69. Kyroussis D, Mills G, Hamnegard CH, Wragg S, Road J, Green M, et al. Inspiratory muscle relaxation rate assessed from sniff nasal pressure. *Thorax*. 1994 Nov;49(11):1127-33.

70. Esau SA, Bellemare F, Grassino A, Permutt S, Roussos C, Pardy RL. Changes in relaxation rate with diaphragmatic fatigue in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983 May;54(5):1353-60.
71. McKenzie DK, Gandevia SC. Strength and endurance of inspiratory, expiratory, and limb muscles in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Nov;134(5):999-1004.
72. McKenzie DK, Gandevia SC. Influence of muscle length on human inspiratory and limb muscle endurance. *Respir Physiol*. 1987 Feb;67(2):171-82.
73. Bye PT, Esau SA, Walley KR, Macklem PT, Pardy RL. Ventilatory muscles during exercise in air and oxygen in normal men. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984 Feb;56(2):464-71.
74. Pardy RL, Bye PT. Diaphragmatic fatigue in normoxia and hyperoxia. *J Appl Physiol* (1985). 1985 Mar;58(3):738-42.
75. McKenzie DK, Bigland-Ritchie B, Gorman RB, Gandevia SC. Central and peripheral fatigue of human diaphragm and limb muscles assessed by twitch interpolation. *J Physiol*. 1992 Aug;454:643-56.
76. Bellemare F, Bigland-Ritchie B. Assessment of human diaphragm strength and activation using phrenic nerve stimulation. *Respir Physiol*. 1984 Dec;58(3):263-77.
77. Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Jul;126(1):5-8.
78. Doekel RC, Jr., Zwillich CW, Scoggin CH, Kryger M, Weil JV. Clinical semi-starvation: depression of hypoxic ventilatory response. *N Engl J Med*. 1976 Aug 12;295(7):358-61.
79. Goldstone JC, Green M, Moxham J. Maximum relaxation rate of the diaphragm during weaning from mechanical ventilation. *Thorax*. 1994 Jan;49(1):54-60.
80. Wilson SH, Cooke NT, Moxham J, Spiro SG. Sternomastoid muscle function and fatigue in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Mar;129(3):460-4.
81. Kyroussis D, Polkey MI, Keilty SE, Mills GH, Hamnegard CH, Moxham J, et al. Exhaustive exercise slows inspiratory muscle relaxation rate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Feb;153(2):787-93.

82. Newell SZ, McKenzie DK, Gandevia SC. Inspiratory and skeletal muscle strength and endurance and diaphragmatic activation in patients with chronic airflow limitation. *Thorax*. 1989 Nov;44(11):903-12.
83. Keens TG, Krastins IR, Wannamaker EM, Levison H, Crozier DN, Bryan AC. Ventilatory muscle endurance training in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1977 Nov;116(5):853-60.
84. Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation? *Eur Respir J Suppl*. 2003 Nov;46:41s-51s.
85. Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare F. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med*. 1991 Sep 26;325(13):917-23.
86. Polla B, D'Antona G, Bottinelli R, Reggiani C. Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. *Thorax*. 2004 Sep;59(9):808-17.
87. Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Dec 1;166(11):1491-7.
88. Aldrich TK, Karpel JP, Uhrlass RM, Sparapani MA, Eramo D, Ferranti R. Weaning from mechanical ventilation: adjunctive use of inspiratory muscle resistive training. *Crit Care Med*. 1989 Feb;17(2):143-7.
89. de Lucas-Ramos P, de Miguel-Diez J, Santacruz-Siminiani A, Gonzalez-Moro JM, Buendia-Garcia MJ, Izquierdo-Alonso JL. Benefits at 1 year of nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med*. 2004 Oct;98(10):961-7.
90. Simonds AK, Parker RA, Branthwaite MA. The effect of intermittent positive-pressure hyperinflation in restrictive chest wall disease. *Respiration*. 1989;55(3):136-43.
91. Elliott MW, Mulvey DA, Moxham J, Green M, Branthwaite MA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur Respir J*. 1991 Oct;4(9):1044-52.

92. Barbe F, Quera-Salva MA, de Lattre J, Gajdos P, Agustí AG. Long-term effects of nasal intermittent positive-pressure ventilation on pulmonary function and sleep architecture in patients with neuromuscular diseases. *Chest*. 1996 Nov;110(5):1179-83.
93. Mellies U, Ragette R, Dohna Schwake C, Boehm H, Voit T, Teschler H. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Eur Respir J*. 2003 Oct;22(4):631-6.
94. Diaz O, Begin P, Andresen M, Prieto ME, Castillo C, Jorquera J, et al. Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. *Eur Respir J*. 2005 Dec;26(6):1016-23.
95. Prinianakis G, Delmastro M, Carlucci A, Ceriana P, Nava S. Effect of varying the pressurisation rate during noninvasive pressure support ventilation. *Eur Respir J*. 2004 Feb;23(2):314-20.
96. Fauroux B, Boule M, Lofaso F, Zerah F, Clement A, Harf A, et al. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: improved tolerance with nasal pressure support ventilation. *Pediatrics*. 1999 Mar;103(3):E32.
97. Piper AJ, Sullivan CE. Effects of long-term nocturnal nasal ventilation on spontaneous breathing during sleep in neuromuscular and chest wall disorders. *Eur Respir J*. 1996 Jul;9(7):1515-22.
98. 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 Sep;60(9):754-60.
99. Schonhofer B, Wallstein S, Wiese C, Kohler D. Noninvasive mechanical ventilation improves endurance performance in patients with chronic respiratory failure due to thoracic restriction. *Chest*. 2001 May;119(5):1371-8.
100. Goldstein RS, De Rosie JA, Avendano MA, Dolmage TE. Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscles. *Chest*. 1991 Feb;99(2):408-15.
101. Arnulf I, Similowski T, Salachas F, Garma L, Mehiri S, Attali V, et al. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Mar;161(3 Pt 1):849-56.
102. Foerster O. Motorische Felder und Bahnen. In: Bumke O FO, editor. *Handbuch der Neurology*. Berlin: Springer; 1936. p. 1-357.

103. Gandevia SC, Rothwell JC. Activation of the human diaphragm from the motor cortex. *J Physiol*. 1987 Mar;384:109-18.
104. Similowski T, Duguet A, Straus C, Attali V, Boisteanu D, Derenne JP. Assessment of the voluntary activation of the diaphragm using cervical and cortical magnetic stimulation. *Eur Respir J*. 1996 Jun;9(6):1224-31.
105. Ramsay SC, Adams L, Murphy K, Corfield DR, Grootoenk S, Bailey DL, et al. Regional cerebral blood flow during volitional expiration in man: a comparison with volitional inspiration. *J Physiol*. 1993 Feb;461:85-101.
106. Nakayama T, Fujii Y, Suzuki K, Kanazawa I, Nakada T. The primary motor area for voluntary diaphragmatic motion identified by high field fMRI. *J Neurol*. 2004 Jun;251(6):730-5.
107. Evans KC, Shea SA, Saykin AJ. Functional MRI localisation of central nervous system regions associated with volitional inspiration in humans. *J Physiol*. 1999 Oct 15;520 Pt 2:383-92.
108. Colebatch JG, Adams L, Murphy K, Martin AJ, Lammertsma AA, Tochon-Danguy HJ, et al. Regional cerebral blood flow during volitional breathing in man. *J Physiol*. 1991 Nov;443:91-103.
109. McKay LC, Evans KC, Frackowiak RS, Corfield DR. Neural correlates of voluntary breathing in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2003 Sep;95(3):1170-8.
110. Raux M, Tyvaert L, Ferreira M, Kindler F, Bardinet E, Karachi C, et al. Functional magnetic resonance imaging suggests automatization of the cortical response to inspiratory threshold loading in humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013 Dec 1;189(3):571-80.
111. Corfield DR, Murphy K, Guz A. Does the motor cortical control of the diaphragm 'bypass' the brain stem respiratory centres in man? *Respir Physiol*. 1998 Nov;114(2):109-17.
112. McKay LC, Adams L, Frackowiak RS, Corfield DR. A bilateral cortico-bulbar network associated with breath holding in humans, determined by functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2008 May 1;40(4):1824-32.
113. Smejkal V, Druga R, Tintera J. Brain activation during volitional control of breathing. *Physiol Res*. 2000;49(6):659-63.

114. Tremoureux L, Raux M, Ranohavimparany A, Morelot-Panzini C, Pouget P, Similowski T. Electroencephalographic evidence for a respiratory-related cortical activity specific of the preparation of prephonatory breaths. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014 Dec 1;204:64-70.
115. Macefield G, Gandevia SC. The cortical drive to human respiratory muscles in the awake state assessed by premotor cerebral potentials. *J Physiol*. 1991 Aug;439:545-58.
116. Ball T, Schreiber A, Feige B, Wagner M, Lucking CH, Kristeva-Feige R. The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI. *Neuroimage*. 1999 Dec;10(6):682-94.
117. Sharshar T, Ross ET, Hopkinson NS, Porcher R, Nickol AH, Jonville S, et al. Depression of diaphragm motor cortex excitability during mechanical ventilation. *J Appl Physiol* (1985). 2004 Jul;97(1):3-10.
118. Raux M, Ray P, Prella M, Duguet A, Demoule A, Similowski T. Cerebral cortex activation during experimentally induced ventilator fighting in normal humans receiving noninvasive mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 2007 Nov;107(5):746-55.
119. Raux M, Straus C, Redolfi S, Morelot-Panzini C, Couturier A, Hug F, et al. Electroencephalographic evidence for pre-motor cortex activation during inspiratory loading in humans. *J Physiol*. 2007 Jan 15;578(Pt 2):569-78.
120. Bates JA. Electrical activity of the cortex accompanying movement. *J Physiol*. 1951 Apr;113(2-3):240-57.
121. Tremoureux L, Raux M, Jutand L, Similowski T. Sustained preinspiratory cortical potentials during prolonged inspiratory threshold loading in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2010 May;108(5):1127-33.
122. Davenport PW, Friedman WA, Thompson FJ, Franzen O. Respiratory-related cortical potentials evoked by inspiratory occlusion in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1986 Jun;60(6):1843-8.
123. Revelette WR, Davenport PW. Effects of timing of inspiratory occlusion on cerebral evoked potentials in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1990 Jan;68(1):282-8.
124. Hammond CS, Gaeta H, Sapienza C, Davenport PW. Respiratory-related evoked potential elicited by expiratory occlusion. *J Appl Physiol* (1985). 1999 Aug;87(2):835-42.

125. Launois C, Attali V, Georges M, Raux M, Morawiec E, Rivals I, et al. Cortical Drive to Breathe during Wakefulness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*. 2015 Jun 22.
126. Bennett JR, Dunroy HM, Corfield DR, Hart N, Simonds AK, Polkey MI, et al. Respiratory muscle activity during REM sleep in patients with diaphragm paralysis. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):134-7.
127. Tremoureaux L, Raux M, Hudson AL, Ranohavimparany A, Straus C, Similowski T. Does the supplementary motor area keep patients with Ondine's curse syndrome breathing while awake? *PLoS One*. 2014;9(1):e84534.
128. Chiti L, Biondi G, Morelot-Panzini C, Raux M, Similowski T, Hug F. Scalene muscle activity during progressive inspiratory loading under pressure support ventilation in normal humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008 Dec 31;164(3):441-8.
129. Duiverman ML, de Boer EW, van Eykern LA, de Greef MH, Jansen DF, Wempe JB, et al. Respiratory muscle activity and dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009 Jun 30;167(2):195-200.
130. O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V, Casaburi R, Davenport PW, Gandevia SC, et al. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a roundtable. *Proc Am Thorac Soc*. 2007 May;4(2):145-68.
131. Morawiec E, Raux M, Kindler F, Laviolette L, Similowski T. Expiratory load compensation is associated with electroencephalographic premotor potentials in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 2015 Apr 15;118(8):1023-30.
132. Lansing RW, Gracely RH, Banzett RB. The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009 May 30;167(1):53-60.
133. Makoshi Z, Kroliczak G, van Donkelaar P. Human supplementary motor area contribution to predictive motor planning. *J Mot Behav*. 2011;43(4):303-9.
134. Haggard P, Whitford B. Supplementary motor area provides an efferent signal for sensory suppression. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2004 Mar;19(1):52-8.
135. Stock AK, Wascher E, Beste C. Differential effects of motor efference copies and proprioceptive information on response evaluation processes. *PLoS One*. 2013;8(4):e62335.

136. Orban de Xivry JJ, Criscimagna-Hemminger SE, Shadmehr R. Contributions of the motor cortex to adaptive control of reaching depend on the perturbation schedule. *Cereb Cortex*. 2011 Jul;21(7):1475-84.
137. Logie ST, Colrain IM, Webster KE. Source dipole analysis of the early components of the RREP. *Brain Topogr*. 1998 Winter;11(2):153-64.
138. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Feb 15;185(4):435-52.
139. Berlowitz DJ, Howard ME, Fiore JF, Jr., Vander Hoorn S, O'Donoghue FJ, Westlake J, et al. Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Apr 9.
140. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*. 1999 Oct 31;169(1-2):13-21.
141. A double-blind placebo-controlled clinical trial of subcutaneous recombinant human ciliary neurotrophic factor (rHCNTF) in amyotrophic lateral sclerosis. ALS CNTF Treatment Study Group. *Neurology*. 1996 May;46(5):1244-9.
142. Miller RG, Moore DH, 2nd, Gelinas DF, Dronsky V, Mendoza M, Barohn RJ, et al. Phase III randomized trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2001 Apr 10;56(7):843-8.
143. Norris FH, Jr., Calanchini PR, Fallat RJ, Panchari S, Jewett B. The administration of guanidine in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1974 Aug;24(8):721-8.
144. Bourke SC, McColl E, Shaw PJ, Gibson GJ. Validation of quality of life instruments in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004 Mar;5(1):55-60.
145. Benditt JO. Respiratory complications of amyotrophic lateral sclerosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002 Jun;23(3):239-47.
146. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Aug 15;166(4):518-624.

147. Carter R, Peavler M, Zinkgraf S, Williams J, Fields S. Predicting maximal exercise ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1987 Aug;92(2):253-9.
148. Cooper RA, Baldini FD, Langbein WE, Robertson RN, Bennett P, Monical S. Prediction of pulmonary function in wheelchair users. *Paraplegia*. 1993 Sep;31(9):560-70.
149. Martyn JB, Moreno RH, Pare PD, Pardy RL. Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading. *Am Rev Respir Dis*. 1987 Apr;135(4):919-23.
150. Weiner P, Azgad Y, Weiner M. Inspiratory muscle training during treatment with corticosteroids in humans. *Chest*. 1995 Apr;107(4):1041-4.
151. Morrison NJ, Fairbairn MS, Pardy RL. The effect of breathing frequency on inspiratory muscle endurance during incremental threshold loading. *Chest*. 1989 Jul;96(1):85-8.
152. Eastwood PR, Hillman DR, Finucane KE. Ventilatory responses to inspiratory threshold loading and role of muscle fatigue in task failure. *J Appl Physiol* (1985). 1994 Jan;76(1):185-95.
153. Berto MC, Filha SC, Camelier A, Rosa FW, de Souza Bulle Oliveira A, Jardim JR. Acute action of aminophylline in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2007 May;115(5):301-5.
154. Schiffman PL, Belsh JM. Effect of inspiratory resistance and theophylline on respiratory muscle strength in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Jun;139(6):1418-23.
155. Gandevia SC, McKenzie DK, Neering IR. Endurance properties of respiratory and limb muscles. *Respir Physiol*. 1983 Jul;53(1):47-61.
156. Esau SA, Bye PT, Pardy RL. Changes in rate of relaxation of sniffs with diaphragmatic fatigue in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983 Sep;55(3):731-5.
157. Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Arnol N, Meininger V, Kraoua S, Salachas F, et al. Prognostic value of efficiently correcting nocturnal desaturations after one month of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective monocentre observational cohort study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013 Sep;14(5-6):373-9.

158. Gonzalez-Bermejo J, Perrin C, Janssens JP, Pepin JL, Mroue G, Leger P, et al. Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation. *Thorax*. 2012 Jun;67(6):546-52.
159. Janssens JP, Borel JC, Pepin JL. Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation. *Thorax*. 2011 May;66(5):438-45.
160. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988 Mar;93(3):580-6.
161. Banzett RB, O'Donnell CR, Guilfoyle TE, Parshall MB, Schwartzstein RM, Meek PM, et al. Multidimensional Dyspnea Profile: an instrument for clinical and laboratory research. *Eur Respir J*. 2015 Jun;45(6):1681-91.
162. Meek PM, Banzett R, Parshall MB, Gracely RH, Schwartzstein RM, Lansing R. Reliability and validity of the multidimensional dyspnea profile. *Chest*. 2012 Jun;141(6):1546-53.
163. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1918 Dec;4(12):370-3.
164. Ellis AC, Rosenfeld J. Which equation best predicts energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis? *J Am Diet Assoc*. 2011 Nov;111(11):1680-7.
165. Weijs PJ. Hypermetabolism, is it real? The example of amyotrophic lateral sclerosis. *J Am Diet Assoc*. 2011 Nov;111(11):1670-3.
166. Siirala W, Noponen T, Olkkola KT, Vuori A, Koivisto M, Hurme S, et al. Validation of indirect calorimetry for measurement of energy expenditure in healthy volunteers undergoing pressure controlled non-invasive ventilation support. *J Clin Monit Comput*. 2012 Feb;26(1):37-43.
167. Kasarskis EJ, Mendiondo MS, Matthews DE, Mitsumoto H, Tandan R, Simmons Z, et al. Estimating daily energy expenditure in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2014 Apr;99(4):792-803.
168. Ichihara N, Namba K, Ishikawa-Takata K, Sekine K, Takase M, Kamada Y, et al. Energy requirement assessed by doubly-labeled water method in patients with advanced

amyotrophic lateral sclerosis managed by tracheotomy positive pressure ventilation. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012 Oct;13(6):544-9.

169. Blond E, Maitrepierre C, Normand S, Sothier M, Roth H, Goudable J, et al. A new indirect calorimeter is accurate and reliable for measuring basal energy expenditure, thermic effect of food and substrate oxidation in obese and healthy subjects. *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism.*6(1):e7-e15.

170. Sundstrom M, Tjader I, Rooyackers O, Wernerman J. Indirect calorimetry in mechanically ventilated patients. A systematic comparison of three instruments. *Clin Nutr.* 2013 Feb;32(1):118-21.

171. Smallwood CD, Mehta NM. Gas exchange measurement during pediatric mechanical ventilation--agreement between gas sampling at the airway and the ventilator exhaust. *Clin Nutr.* 2013 Dec;32(6):988-92.

172. Raux M, Tremoureaux L, Couturier A, Hug F, Similowski T. Simplified recording technique for the identification of inspiratory premotor potentials in humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010 Apr 15;171(1):67-70.

173. Hug F, Raux M, Prella M, Morelot-Panzini C, Straus C, Similowski T. Optimized analysis of surface electromyograms of the scalenes during quiet breathing in humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006 Jan 25;150(1):75-81.

174. Hug F, Raux M, Morelot-Panzini C, Similowski T. Surface EMG to assess and quantify upper airway dilators activity during non-invasive ventilation. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011 Sep 15;178(2):341-5.

175. Clavelou P, Blanquet M, Peyrol F, Ouchchane L, Gerbaud L. Rates of progression of weight and forced vital capacity as relevant measurement to adapt amyotrophic lateral sclerosis management for patient Result of a French multicentre cohort survey. *J Neurol Sci.* 2013 Aug 15;331(1-2):126-31.

176. Korner S, Hendricks M, Kollwe K, Zapf A, Dengler R, Silani V, et al. Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): impact on quality of life and therapeutic options. *BMC Neurol.* 2013;13:84.

177. Siirala W, Olkkola KT, Noponen T, Vuori A, Aantaa R. Predictive equations over-estimate the resting energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis patients who are dependent on invasive ventilation support. *Nutr Metab (Lond).* 2010;7:70.

178. Gross D, Grassino A, Ross WR, Macklem PT. Electromyogram pattern of diaphragmatic fatigue. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979 Jan;46(1):1-7.
179. Roussos C, Fixley M, Gross D, Macklem PT. Fatigue of inspiratory muscles and their synergic behavior. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979 May;46(5):897-904.
180. Begin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991 May;143(5 Pt 1):905-12.
181. Mulvey DA, Koulouris NG, Elliott MW, Laroche CM, Moxham J, Green M. Inspiratory muscle relaxation rate after voluntary maximal isocapnic ventilation in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 1991 May;70(5):2173-80.
182. Fitting JW, Paillex R, Hirt L, Aebischer P, Schlupe M. Sniff nasal pressure: a sensitive respiratory test to assess progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1999 Dec;46(6):887-93.
183. Lofaso F, Nicot F, Lejaille M, Falaize L, Louis A, Clement A, et al. Sniff nasal inspiratory pressure: what is the optimal number of sniffs? *Eur Respir J*. 2006 May;27(5):980-2.
184. Wiles CM, Young A, Jones DA, Edwards RH. Relaxation rate of constituent muscle-fibre types in human quadriceps. *Clin Sci (Lond)*. 1979 Jan;56(1):47-52.
185. Bellemare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982 Nov;53(5):1190-5.
186. Zocchi L, Fitting JW, Majani U, Fracchia C, Rampulla C, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human rib cage muscle fatigue. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Apr;147(4):857-64.
187. Jewell BR, Wilkie DR. The mechanical properties of relaxing muscle. *J Physiol*. 1960 Jun;152:30-47.
188. Mulvey DA, Koulouris NG, Elliott MW, Moxham J, Green M. Maximal relaxation rate of inspiratory muscle can be effort-dependent and reflect the activation of fast-twitch fibers. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Oct;144(4):803-6.
189. Dick TE, van Lunteren E. Fiber subtype distribution of pharyngeal dilator muscles and diaphragm in the cat. *J Appl Physiol (1985)*. 1990 May;68(5):2237-40.
190. Van Lunteren E, Vafaie H. Force potentiation in respiratory muscles: comparison of diaphragm and sternohyoid. *Am J Physiol*. 1993 Jun;264(6 Pt 2):R1095-100.

191. Esau SA. Hypoxic, hypercapnic acidosis decreases tension and increases fatigue in hamster diaphragm muscle in vitro. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Jun;139(6):1410-7.
192. Vianna LG, Koulouris N, Lanigan C, Moxham J. Effect of acute hypercapnia on limb muscle contractility in humans. *J Appl Physiol (1985).* 1990 Oct;69(4):1486-93.
193. Vianna LG, Koulouris N, Moxham J. Lack of effect of acute hypoxia and hypercapnia on muscle relaxation rate in man. *Rev Esp Fisiol.* 1993 Mar;49(1):7-15.
194. Respiratory Muscle Fatigue: Report of the Respiratory Muscle Fatigue Workshop Group. *American Review of Respiratory Disease.* 1990 1990/08/01;142(2):474-80.
195. Konrad C, Henningsen H, Bremer J, Mock B, Deppe M, Buchinger C, et al. Pattern of cortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp Brain Res.* 2002 Mar;143(1):51-6.
196. Konrad C, Jansen A, Henningsen H, Sommer J, Turski PA, Brooks BR, et al. Subcortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Brain Res.* 2006 Jul;172(3):361-9.
197. Kent-Braun JA, Miller RG. Central fatigue during isometric exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2000 Jun;23(6):909-14.
198. Kabitz HJ, Walker D, Schwoerer A, Sonntag F, Walterspacher S, Roecker K, et al. New physiological insights into exercise-induced diaphragmatic fatigue. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007 Aug 15;158(1):88-96.
199. Kabitz HJ, Walker D, Walterspacher S, Sonntag F, Schwoerer A, Roecker K, et al. Independence of exercise-induced diaphragmatic fatigue from ventilatory demands. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008 Apr 30;161(2):101-7; discussion 8-10.
200. Ebihara S, Hussain SN, Danialou G, Cho WK, Gottfried SB, Petrof BJ. Mechanical ventilation protects against diaphragm injury in sepsis: interaction of oxidative and mechanical stresses. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jan 15;165(2):221-8.
201. Babcock MA, Pegelow DF, Harms CA, Dempsey JA. Effects of respiratory muscle unloading on exercise-induced diaphragm fatigue 2002.
202. Le Bourdelles G, Viires N, Boczkowski J, Seta N, Pavlovic D, Aubier M. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Jun;149(6):1539-44.

203. Powers SK, Shanely RA, Coombes JS, Koesterer TJ, McKenzie M, Van Gammeren D, et al. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol* (1985). 2002 May;92(5):1851-8.
204. Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Nov 15;166(10):1369-74.
205. Gayan-Ramirez G, de Paepe K, Cadot P, Decramer M. Detrimental effects of short-term mechanical ventilation on diaphragm function and IGF-I mRNA in rats. *Intensive Care Med*. 2003 May;29(5):825-33.
206. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*. 2008 Mar 27;358(13):1327-35.
207. Dal Bello-Haas V, Florence JM. Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD005229.
208. Mahoney DJ, Rodriguez C, Devries M, Yasuda N, Tarnopolsky MA. Effects of high-intensity endurance exercise training in the G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2004 May;29(5):656-62.
209. Fregonezi GA, Resqueti VR, Guell R, Pradas J, Casan P. Effects of 8-week, interval-based inspiratory muscle training and breathing retraining in patients with generalized myasthenia gravis. *Chest*. 2005 Sep;128(3):1524-30.
210. Koessler W, Wanke T, Winkler G, Nader A, Toifl K, Kurz H, et al. 2 Years' experience with inspiratory muscle training in patients with neuromuscular disorders. *Chest*. 2001 Sep;120(3):765-9.
211. Cheah BC, Boland RA, Brodaty NE, Zoing MC, Jeffery SE, McKenzie DK, et al. INSPIRATIONAL--INSPIRATORY muscle training in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 Oct-Dec;10(5-6):384-92.
212. Fallat RJ, Norris FH, Holden D, Kandal K, Roggero PC. Respiratory monitoring and treatment: objective treatments using non-invasive measurements. *Adv Exp Med Biol*. 1987;209:191-200.

213. Gross D, Meiner Z. The effect of ventilatory muscle training on respiratory function and capacity in ambulatory and bed-ridden patients with neuromuscular disease. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1993 Aug;48(4):322-6.
214. Nardin R, O'Donnell C, Loring SH, Nie R, Hembre K, Walsh J, et al. Diaphragm training in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2008 Dec;10(2):56-60.
215. Pinto S, Swash M, de Carvalho M. Respiratory exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012 Jan;13(1):33-43.
216. Schmidt M, Kindler F, Gottfried SB, Raux M, Hug F, Similowski T, et al. Dyspnea and surface inspiratory electromyograms in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2013 Aug;39(8):1368-76.
217. Lechtzin N, Scott Y, Busse AM, Clawson LL, Kimball R, Wiener CM. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007 Jun;8(3):185-8.
218. Lo Coco D, Marchese S, Pesco MC, La Bella V, Piccoli F, Lo Coco A. Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival. *Neurology.* 2006 Sep 12;67(5):761-5.
219. Kleopa KA, Sherman M, Neal B, Romano GJ, Heiman-Patterson T. Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J Neurol Sci.* 1999 Mar 15;164(1):82-8.
220. Carratu P, Spicuzza L, Cassano A, Maniscalco M, Gadaleta F, Lacedonia D, et al. Early treatment with noninvasive positive pressure ventilation prolongs survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients with nocturnal respiratory insufficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:10.
221. Wills AM, Hubbard J, Macklin EA, Glass J, Tandan R, Simpson EP, et al. Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet.* 2014 Jun 14;383(9934):2065-72.
222. Askanazi J, Elwyn DH, Silverberg PA, Rosenbaum SH, Kinney JM. Respiratory distress secondary to a high carbohydrate load: a case report. *Surgery.* 1980 May;87(5):596-8.
223. Patel U, Sriram K. Acute respiratory failure due to refeeding syndrome and hypophosphatemia induced by hypocaloric enteral nutrition. *Nutrition.* 2009 Mar;25(3):364-7.

224. Noullet S, Romero N, Menegaux F, Chapart M, Demoule A, Morelot-Panzini C, et al. A novel technique for diaphragm biopsies in human patients. *J Surg Res.* 2015 Jun 15;196(2):395-8.
225. Hayot M, Michaud A, Koechlin C, Caron MA, Leblanc P, Prefaut C, et al. Skeletal muscle microbiopsy: a validation study of a minimally invasive technique. *Eur Respir J.* 2005 Mar;25(3):431-40.
226. Forbes SC, Willcocks RJ, Triplett WT, Rooney WD, Lott DJ, Wang DJ, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy assessment of lower extremity skeletal muscles in boys with Duchenne muscular dystrophy: a multicenter cross sectional study. *PLoS One.* 2014;9(9):e106435.
227. Gandevia SC, Macefield G. Projection of low-threshold afferents from human intercostal muscles to the cerebral cortex. *Respir Physiol.* 1989 Aug;77(2):203-14.
228. Hoffstaedter F, Grefkes C, Caspers S, Roski C, Palomero-Gallagher N, Laird AR, et al. The role of anterior midcingulate cortex in cognitive motor control: evidence from functional connectivity analyses. *Hum Brain Mapp.* 2014 Jun;35(6):2741-53.
229. Hopkinson NS, Sharshar T, Dayer MJ, Lofaso F, Moxham J, Polkey MI. The effect of acute non-invasive ventilation on corticospinal pathways to the respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012 Jul 31;183(1):41-7.
230. Cosottini M, Pesaresi I, Piazza S, Diciotti S, Cecchi P, Fabbri S, et al. Structural and functional evaluation of cortical motor areas in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Exp Neurol.* 2012 Mar;234(1):169-80.
231. Thorns J, Wieringa BM, Mohammadi B, Hammer A, Dengler R, Munte TF. Movement initiation and inhibition are impaired in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol.* 2010 Aug;224(2):389-94.
232. Westphal KP, Heinemann HA, Grozinger B, Kotchoubey BJ, Diekmann V, Becker W, et al. Bereitschaftspotential in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): lower amplitudes in patients with hyperreflexia (spasticity). *Acta Neurol Scand.* 1998 Jul;98(1):15-21.
233. Fauroux B, Renault F, Boelle PY, Donzel-Raynaud C, Nicot F, Clement A, et al. Impaired cortical processing of inspiratory loads in children with chronic respiratory defects. *Respir Res.* 2007;8:61.

234. Nicot F, Renault F, Clement A, Fauroux B. Respiratory-related evoked potentials in children with asthma. *Neurophysiol Clin*. 2007 Jan-Mar;37(1):29-33.
235. Nosedá A. [Dyspnoea and perception of airway obstruction]. *Rev Mal Respir*. 2003 Jun;20(3 Pt 1):364-72.
236. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007 Nov;6(11):994-1003.
237. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*. 2005 Aug 23;65(4):586-90.
238. Abrahams S, Leigh PN, Harvey A, Vythelingum GN, Grise D, Goldstein LH. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia*. 2000;38(6):734-47.
239. Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, Bak TH. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014 Mar;15(1-2):9-14.
240. Gibbons ZC, Richardson A, Neary D, Snowden JS. Behaviour in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2008 Apr;9(2):67-74.
241. Grossman AB, Woolley-Levine S, Bradley WG, Miller RG. Detecting neurobehavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007 Feb;8(1):56-61.
242. Carlier L, Mondou A, Buhour MS, Laisney M, Pelerin A, Eustache F, et al. Neural substrate of cognitive theory of mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex*. 2015 Apr;65:19-30.
243. Passamonti L, Fera F, Tessitore A, Russo A, Cerasa A, Gioia CM, et al. Dysfunctions within limbic-motor networks in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2013 Nov;34(11):2499-509.
244. Sharman M, Gallea C, Lehongre K, Galanaud D, Nicolas N, Similowski T, et al. The cerebral cost of breathing: an fMRI case-study in congenital central hypoventilation syndrome. *PLoS One*. 2014;9(9):e107850.

Annexe 1 CPP AccessPPI

Annex

Pneumologie
et réanimation médicale
arrivé le 27 NOV. 2012

CPP - Ile-de-France VI

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

Président : Laurent CAPELLE
Vice-Président : Anne-Laure MORIN

Claude ANDRE - Odile BALAND - Magali BOUVIER - Nathalie BRION - Christophe DEMONFAUCON -
Micheline DENANCE - Catherine FARGEOT - Marie-Hélène FIEVET - Anne-Marie FONCELLE - Marie
GICQUEL-BENADE - Clarisse GOUDIN - Gilles HUBERFELD - Nathalie JOUNIAUX-DELBEZ - Annie LE
FRANC - Christiane LOOTENS - Marie-Cécile MASURE - Michèle MEUNIER-ROTTIVAL - Thang NGUYEN -
Alexia SAVIGNONI - Sophie TEZENAS DU MONTCEL - Martin THIBIERGE - Dominique VARIN

CPP/102-12 - ID RCB : 2012-A01239-34

Paris, le 16 novembre 2012

Monsieur le Professeur T. SIMILOWSKI
Service de pneumologie et réanimation

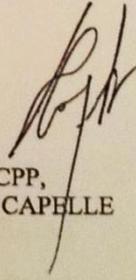
Pitié-Salpêtrière

Cher Collègue,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint l'avis favorable de votre protocole intitulé :

« Impact de la ventilation non invasive sur la fonction des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques au cours de la sclérose latérale amyotrophique » Protocole ACCESSLA

Je vous prie d'agréer, Cher Collègue, mes salutations distinguées.


Le Président du CPP,
Docteur Laurent CAPELLE

CPP - Ile-de-France VI 4, Bâtiment de la Force 47, Bd de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13
Tél : 01 42 16 16 83 Fax : 01 42 16 27 15

Annexe 4 : Revised ALS Functional Rating Scale (ALS FRS–R) d'après (140)

1. Parole	<p>4. Normale</p> <p>3. Perturbations détectables</p> <p>2. Intelligible avec répétitions</p> <p>1. Utilise occasionnellement une communication non verbale</p> <p>0. Perte de la parole</p>
2. Salivation	<p>4. Normale</p> <p>3. Hypersialorrhée discrète avec bavage</p> <p>2. Hypersialorrhée modérée mais permanente</p> <p>1. Hypersialorrhée gênante</p> <p>0. Bavage continu nécessitant l'utilisation d'un mouchoir</p>
3. Déglutition	<p>4. Alimentation normale</p> <p>3. Quelques fausses routes</p> <p>2. Consistance des aliments modifiée</p> <p>1. Suppléments alimentaires</p> <p>0. Alimentation parentérale exclusive</p>
4. Écriture	<p>4. Normale</p> <p>3. Lente et imprécise mais compréhensible</p> <p>2. Tous les mots ne sont pas compréhensibles</p> <p>1. Tient un stylo mais incapable d'écrire</p> <p>0. Incapable de tenir un stylo</p>
5. Hygiène	<p>4. Normale</p> <p>3. Autonome mais avec efficacité diminuée</p> <p>2. Assistance occasionnelle ou substitution</p> <p>1. Assistance d'une tierce personne requise</p> <p>0. Assistance permanente totale</p>
6. Préparation des aliments	<p>4. Normale</p> <p>3. Lente et maladroit mais seule</p> <p>2. Aide occasionnelle pour couper les aliments</p> <p>1. Les aliments sont préparés mais mange seul</p> <p>0. Doit être nourri</p>
6b. En cas de gastrostomie	<p>4. Utilisation normalement autonome</p> <p>3. Maladroit mais toutes les manipulations sont effectuées seul</p> <p>2. Aide nécessaire pour la mise en place</p> <p>1. Fourni une aide minimale aux soignants</p> <p>0. Incapable de participation</p>
7. Mobilisation au lit	<p>4. Normale</p> <p>3. Lenteur et maladresse mais autonome</p> <p>2. Ajuste les draps avec difficulté</p> <p>1. Peut bouger mais pas se retourner dans le lit</p> <p>0. Dépendant</p>
8. Marche	<p>4. Normale</p> <p>3. Difficultés de déambulation</p> <p>2. Marche avec assistance</p> <p>1. Mouvements sans déambulation</p> <p>0. Pas de mouvements des jambes</p>
9. Montée des escaliers	<p>4. Normale</p> <p>3. Lent</p> <p>2. Fatigue</p> <p>1. Aide nécessaire</p> <p>0. Impossible</p>
10. Dyspnée	<p>4. Absente</p> <p>3. A la marche</p> <p>2. Dans une ou plusieurs des situations suivantes : repas, toilette, habillage</p> <p>1. Au repos, difficultés respiratoires en position assise ou allongée</p> <p>0. Difficulté importante, envisage l'utilisation d'un appareil de ventilation mécanique</p>
11. Orthopnée	<p>4. Absente</p> <p>3. Quelques difficultés pour dormir la nuit en raison d'un souffle court, n'utilise habituellement pas plus de deux oreillers</p> <p>2. Besoin de plus de deux oreillers pour dormir</p> <p>1. Ne peut dormir qu'assis</p> <p>0. Ne peut pas dormir</p>
12. Insuffisance respiratoire	<p>4. Absente</p> <p>3. Utilisation intermittente d'une ventilation non-invasive</p> <p>2. Utilisation continue d'une ventilation non-invasive la nuit</p> <p>1. Utilisation continue d'une ventilation non-invasive jour et nuit</p> <p>0. Ventilation mécanique invasive par intubation ou trachéotomie</p>

Annexe 5 : Echelle bulbaire de Norris d'après (143)

	Fonction			
	Normale (3 points)	Altérée (2 points)	Minime (1 point)	Nulle (0 point)
1. Souffler 2. Siffler 3. Gonfler les joues 4. Effectuer des mouvements de diduction de la mâchoire 5. Claquer la langue 6. Tirer la langue en avant 7. Mettre la langue sur le côté 8. Mettre la langue contre le palais 9. Tousser				
	Absente	Légère	Notable	Sévère
10. Hypersialorrhée 11. Nasalisation				
	Normale	Légèrement bredouillée	Bredouillée	Inintelligible
12. Parole	Normale	Aliments tendres	Aliments hachés	Aliments semi-liquides
13. Déglutition				

Annexe 6 : Score d'Epworth

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir dans la journée dans les situations suivantes ?

Essayez d'imaginer comment vous réagiriez dans l'une de ces situations et quelles seraient vos chances d'assoupissement.

	Aucune chance 0 point	Faible chance 1 point	Chance moyenne 2 points	Forte chance 3 points
Pendant que vous êtes occupés à lire un document				
Devant la télévision ou au cinéma				
Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre...)				
Passager pendant au moins une heure sans interruption d'une voiture ou d'un transport en commun				
Allongé pour une sieste quand les circonstances le permettent				
En position assise au cours d'une conversation				
Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool				
Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage				

Annexe 7 : Echelle modifiée du Medical Research Council (MRC) d'après (160).

Grade 0 : pas de dyspnée sauf pour les efforts intense

Grade 1 : dyspnée légère à la marche rapide sur terrain plat ou en montant une pente légère

Grade 2 : dyspnée modérée : marche plus lentement que les personnes de son âge sur terrain plat ou doit s'arrêter pour respirer lorsqu'il marche à son propre rythme sur terrain plat

Grade 3 : dyspnée sévère : doit s'arrêter pour respirer après une marche d'environ 90 mètres ou après quelques minutes sur terrain plat

Grade 4 : dyspnée très sévère : trop gêné pour quitter le domicile ou dyspnée à l'habillage

**Annexe 8 : Questionnaire MDP (*Multidimensional Dyspnea Profile*) d'après (130, 161, 162)
et sa traduction en français**

Qualités sensorielles (209)	Réponse émotionnelle (E)
SQ1- My breathing requires muscle work or effort	E1- Depression
SQ2- I am not getting enough air, I feel hunger for air, or I am smothering	E2- Anxiety
SQ3- My breathing requires mental effort or concentration	E3- Frustration
SQ4- My chest and lungs felt tight or constricted	E4- Anger
SQ5- I am breathing a lot (breathing rapidly, deeply or heavily)	E5- Fear

Qualités sensorielles (209)	Je n'ai pas éprouvé cette sensation											La plus forte intensité imaginable										
Je dois fournir un travail ou un effort musculaire pour respirer	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Je manque d'air ou j'étouffe ou je sens que j'ai besoin d'air	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Je dois me concentrer ou faire un effort mental pour respirer	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
J'ai la sensation que ma poitrine et mes poumons sont serrés ou comprimés	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Je respire fort	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Réponse émotionnelle (E)	Je n'ai pas éprouvé ce sentiment											La pire façon imaginable										
Déprimé(e)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Anxieux(se)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Frustré(e)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
En colère	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Effrayé(e)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Abréviations : E : descriptifs émotionnels de la dyspnée (*Emotional Response*) ; SQ : descriptifs sensoriels de la dyspnée (*Sensorial Qualities*)

Annexe 9

Titre

Prévalence élevée et difficultés de traitement des obstructions des voies aériennes sous ventilation dans la sclérose latérale amyotrophique

Auteurs

Marjolaine Georges (1,2,3), Valérie Attali (2,3,4), Capucine Morelot-Panzini (1,2,3), Lise Crevier-Buchman (5) ; Jean Marc Collet (1); Anne Tintignac (1); Elise Moraviec (1); Valery Trosini-Desert (1), François Salachas (6), Thomas Similowski (1,2,3,4), Jesus Gonzalez (1,2,3)

Affiliations

1. AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Département "R3S", Service de Pneumologie et Réanimation Médicale, F-75013, Paris, France
2. Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1158, "*Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique*", F-75005, Paris, France
3. INSERM, UMR_S 1158, "*Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique*", F-75005, Paris, France
4. AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Département "R3S", Service des Pathologies du Sommeil, F-75013, Paris, France
5. Unité de la Voix, Service ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, Université Paris Descartes, CNRS UMR 7018, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
6. AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Neurologie, F-75013, Paris, France

Titre court

Obstructions de la voie aérienne sous ventilation mécanique dans la SLA

Correspondance

Jésus Gonzalez-Bermejo

Service de Pneumologie et Réanimation Médicale (*Département "R3S"*)

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix

47-83 Bd de l'Hôpital

75651 Paris Cedex 13

Phone: 33 1 42 16 77 71

Fax: 33 1 70 24 72 82

Introduction

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neuro-dégénérative d'origine inconnue conduisant au décès 1 à 3 ans après le diagnostic, le plus souvent du fait de l'atteinte respiratoire (Gil, Funalot et al. 2008). Après l'apparition des premiers symptômes, la médiane de survie sans assistance respiratoire est de 19 mois (Morgan, McNally et al. 2005), mais elle est seulement de 7 mois une fois le diaphragme atteint (Arnulf, Similowski et al. 2000).

De fait, la ventilation non invasive (VNI) fait désormais partie des « standards de soin » de la maladie (Heiman-Patterson and Miller 2006; Andersen, Abrahams et al. 2012). Consistant à délivrer une assistance ventilatoire en pression positive au moyen d'un masque facial ou nasal, la VNI soulage la dyspnée et améliore la qualité de vie (Bourke, Bullock et al. 2003). Elle prolonge la survie des patients (Pinto, Evangelista et al. 1995) de plus de 12 mois (Aboussouan, Khan et al. 1997; Bourke, Tomlinson et al. 2006; Lo Coco, Marchese et al. 2006). L'intolérance de la VNI (Aboussouan, Khan et al. 1997; Lo Coco, Marchese et al. 2006) ou l'impossibilité d'y avoir accès (Gil, Vazquez et al. 2009) ont un impact pronostique péjoratif, certains considérant que l'absence d'une VNI efficace constitue une véritable perte de chance (Heiman-Patterson and Miller 2006). Cependant, la mise en place de la VNI au cours de la SLA est plus délicate qu'au cours d'autres affections neuromusculaires (Laub and Midgren 2007) et nous avons récemment démontré que le pronostic était moins bon si les malades étaient mal ventilés (Gonzalez-Bermejo, Morelot-Panzini et al. 2013). Les causes d'échec étaient pour 53% d'entre eux des fuites mais pour 21% d'entre eux pour d'autres origines. Depuis 2011, si la cause d'échec n'est pas clairement diagnostiquée, une polygraphie ventilatoire sous VNI est alors réalisée (Gonzalez-Bermejo, Perrin et al. 2012). Nous décrivons ici un phénomène jamais décrit auparavant, d'échec de la VNI par obstruction des voies aériennes associée systématiquement à une diminution de la commande ventilatoire, difficile à corriger et influençant le pronostic.

Matériel et Méthodes

Contexte

Cette étude mono-centrique a été conduite dans le service de Pneumologie et Réanimation Médicale d'un hôpital universitaire de 1600 lits. Ce service est associé au centre de référence « maladies rares » pour la SLA au sein du même hôpital. La mise en place et la

surveillance de la VNI au cours de la SLA y est réalisée au sein d'une structure d'hospitalisation de jour de 8 lits qui consacre à cette prise en charge 80% de son activité (Veale, Gonzalez-Bermejo et al. 2010).

Patients

Entre 2011 et 2012, une VNI a été mise en place dans notre centre chez 190 patients atteints de SLA, définie comme certaine ou probable selon les critères d'El Escorial (Brooks, Miller et al. 2000), et l'évolution des malades a été suivie jusqu'en fin 2013. Parmi ceux-ci, 179 se sont avérés tolérant (VNI>4h/24h) (Figure 1). L'analyse de ces données a fait l'objet d'une approbation par l'Institutional Review Board of the French Learned Society for Respiratory Medicine- Société de Pneumologie de Langue Française- et tous les patients ont consenti par écrit à l'utilisation anonyme des données les concernant.

Prise en charge respiratoire et évaluation

L'indication de la VNI a été portée selon les critères consensuels en vigueur (2006). Sa mise en place a été effectuée selon une procédure standardisée en vigueur au sein du service, en 3 à 5 jours (Senent, Lepaul-Ercole et al. 2010). L'évaluation de sa qualité a comporté un examen clinique, la mesure des gaz du sang en ventilation spontanée en air ambiant et sous VNI avec une FiO₂ de 21% et un enregistrement nocturne par polygraphie automatique couplée au ventilateur (Janssens, Borel et al. 2011) complétée par une poly(somno)graphie en présence d'évènements obstructifs suspectés par le logiciel du ventilateur. Les réglages étaient initiés et adaptés selon les recommandations en vigueur dans la VNI des maladies neuromusculaires en France (Leger and Paulus 2006) (Table 1). Les malades étaient considérés comme mal ventilés s'ils présentaient une SpO₂ nocturne<90% plus de 5% du temps SpO₂ (Gonzalez-Bermejo, Morelot-Panzini et al. 2013)). La séméiologie commune était une diminution d'au moins 50% du débit malgré une pressurisation efficace du ventilateur associée à une diminution voire une disparition du mouvement des sangles thoraco-abdominales et entraînant une désaturation d'au moins 4% (figure 2 et 3) (Gonzalez-Bermejo, Perrin et al. 2012).

Nous avons réalisé chez 12 malades une exploration pharyngo-laryngée par naso-fibroscopie (Pentax, VNL-1190STK), en ventilation spontanée chez 11 malades et sous ventilation non invasive chez 1 malade.

Résultats

Après correction des fuites, sur les 179 malades évaluées, 92 (51%) ne présentait pas d'évènements obstructifs avec diminution de la commande ventilatoire (Groupe 1) et 87 malades (49%) présentaient l'évènement recherché (Groupe2). Chez les 20 malades ayant eu un enregistrement EEG du sommeil, ces évènements survenaient préférentiellement à un stade REM du sommeil, mais non exclusivement, mais toujours lors de la disparition de l'activité des muscles respiratoires accessoires (figure 3).

Aucun malade n'était en hyperventilation sous VNI (tableau 1), cause connue pour entraîner ce type de phénomène avec obstruction par fermeture glottique (Jounieaux, Aubert et al. 1995; Jounieaux, Aubert et al. 1995). Les malades du Groupe 2 gardaient une hypoventilation alvéolaire diurne non contrôlée par la VNI (PaCO₂ à 49±8 contre 45±7 mm d'Hg, p<0,0001 avec 57 (66%) malades hypercapniques sous VNI dans le Groupe 2 contre 32 (37%) dans le Groupe 1, p 10-4). 24 (26%) malades étaient mal ventilés dans le Groupe 1 (Groupe 1-, figure 1) contre 48 (55%) dans le Groupe 2 (p<10-4) (Groupe 2-). Les malades mal ventilés sur obstruction des voies aériennes mais bien ventilés après adaptation des réglages (Groupe 2-/+) avait une survie non différente des malades bien ventilés d'emblée (Groupe 1+) et une meilleure survie que tous les malades mal ventilés notamment sur obstructions non résolues (Groupe 2-/, p=0,014). Chez les malades présentant des obstructions des voies aériennes sans désaturation nocturnes et chez qui aucune adaptation thérapeutique n'avait donc été entreprise (Groupe 2+), la survie était plus courte que celle des malades présentant des obstructions des voies aériennes, mal ventilés mais corrigés (Groupe 2-/ (p=0,04)) et non différente des malades mal ventilés (Groupe 1- et Groupe 2-/). Pour les malades du Groupe 2- (n=48), les traitements choisis (et leur efficacité exprimée en % de correction du phénomène) ont été : 1/ une augmentation de la pression expiratoire positive (EPAP) pour 26 malades (avec 70% d'efficacité), 2/ la mise en place de modes barométriques permettant une augmentation rapide de la pression inspiratoire positive lors des évènements (BiPAP autoSV Advanced, (Philips Respironics, Murrysville, PA, USA)) pour 10 malades (avec 60% d'efficacité) ou le mode iVAPS (intelligent Volume-Assured Pressure Support) (Stellar™ 150, ResMed, Sydney, New South Wales, Australia) pour 5 malades (avec 30% d'efficacité), 3/ le passage en mode volumétrique chez 2 malades (50% de succès), 4/ et dans les derniers mois, l'utilisation of AVAPS-AE assurant une aide inspiratoire fixe et une pression expiratoire variable automatique (A40™, Philips Respironics, Murrysville, PA, USA)

chez 1 malade avec succès. Quatre malades n'ont pas réussi à supporter des changements de réglages. Les effectifs étaient trop faibles pour pouvoir comparer les différentes thérapeutiques.

D'autres thérapeutiques ont été tentées sans succès : i/ Une prothèse d'avancée mandibulaire fabriquée sur mesure, comme récemment décrit aussi par Veldhuis et coll. (Veldhuis, Doff et al. 2014) a été tentée en plus de la VNI chez 4 malades avec abandon entre 3 et 6 mois en raison d'une tolérance trop difficile, ii/ Dans l'hypothèse que le masque buconasal était en cause un passage du masque buconasal au masque nasal a été tenté mais non supporté en raison de fuites pour les malades concernés et iii/ Une luxation de la mâchoire vers l'avant par port d'une minerve a été tentée chez 3 malades, sans succès.

Bilan étiologique

A l'initiation de la VNI, aucune différence n'était retrouvée entre les 2 groupes (Tableau 1). Le Groupe 1 comportait étonnamment plus de malades à début bulbaire (24 malades contre 12 dans le Groupe 2, $p=0,034$) mais sans différence du score bulbaire au moment de la mise sous VNI.

Chez les 11 malades qui ont eu une naso-fibroscopie en ventilation spontanée, les résultats étaient très hétérogènes allant de la normalité chez 2 malades à différentes atteintes selon les étages : 1) une hypersensibilité de la muqueuse pharyngo-laryngée chez 3 malades, avec des signes indirects de reflux gastro oesophagien 2) une chute postérieure de la base de la langue avec rétrécissement de la filière oro-pharyngée chez 4 malades (3 bulbaires), avec une position postérieure de l'épiglotte. 3) Au niveau des cordes vocales, l'anomalie la plus fréquente était une fermeture incomplète des cordes vocales chez 7 malades 4) un laryngospasme au contact du fibroscope n'était retrouvé que chez 1 malade 5) Une diminution de l'ouverture laryngée avec un aspect parétique, 6) un malade présentait ces événements immédiatement après la mise en route de la ventilation mécanique. La fibroscopie montrait une obstruction complète des voies aériennes supérieures à tous les étages, de la base de la langue à la glotte (supplément ONLINE) dès la mise sous VNI

Discussion

Nous décrivons dans ce travail une cause d'échec de ventilation non invasive dans la SLA, dont la prévalence n'a jamais été décrite auparavant mais probablement rencontrée par d'autres équipes (Laub and Midgren 2007; Veldhuis, Doff et al. 2014) et malheureusement

de traitement difficile.

Il s'agit d'évènements brefs associant une obstruction complète des voies aériennes à une diminution de la commande centrale. Ce phénomène survient chez 49% de nos malades ventilés, une fois les fuites corrigées. Nous retrouvions déjà dans une précédente étude une prévalence élevée d'évènements obstructifs dans la surveillance de la VNI de la SLA, sans pouvoir les caractériser aussi précisément (Gonzalez-Bermejo, Morelot-Panzini et al. 2013). Nous confirmons non seulement une prévalence élevée d'évènements obstructifs sous VNI mais aussi une particularité avec association à une diminution de la commande ventilatoire. Malgré le traitement difficile, nous confirmons aussi que la correction du phénomène améliore la survie des malades (Gonzalez-Bermejo, Morelot-Panzini et al. 2013)

Notre hypothèse principale pour expliquer ce phénomène est que le malade atteint de SLA, au stade de l'insuffisance respiratoire, réunit toutes les causes de collapsibilité excessive des VAS.

L'atteinte des voies aériennes par la sclérose latérale amyotrophique augmente leur collapsibilité

L'atteinte des voies aériennes a été largement décrite chez les malades atteints de SLA et particulièrement au niveau pharyngo-laryngé (DePaul, Abbs et al. 1988; Langmore and Lehman 1994; Hillel, Dray et al. 1999; Watts and Vanryckeghem 2001; Chen and Garrett 2005; Tomik, Tomik et al. 2007).

La majorité des malades présentent une atteinte ORL due à la dégénérescence des fibres cortico-bulbaires, avec atteinte bilatérale des paires crâniennes IX à XII à l'origine des symptômes dits "bulbaires" avec une atteinte de la voix et, de la déglutition, une atrophie de la langue avec fasciculations et des réflexes corticobulbaires anormaux (Kent, Sufit et al. 1991; Chen and Garrett 2005). Mais le phénomène décrit dans notre travail ne survenait pas exclusivement chez les malades avec atteinte bulbaire; il était également retrouvé chez des malades sans aucun symptôme sur les voies oro-pharyngées.

Afin de caractériser plus finement l'atteinte oropharyngée, nous avons pourtant réalisé une fibroscopie à 11 malades sans retrouver d'anomalie spécifique ni de mécanisme physiopathologique évident. Il existait une grande hétérogénéité chez les malades allant de la complète normalité à une fermeture complète des voies aériennes à tous les étages (voir supplément ONLINE). Chez 4 malades, nous avons retrouvé une position reculée de la langue associée à un rétrécissement du passage oropharyngé qui pourrait être due à une atteinte

du génioglosse, qui est le muscle le plus important dans la dilatation des VAS. La stimulation électrique du génioglosse, par l'intermédiaire d'électrodes positionnées dans le corps du muscle ou sur le nerf hypoglosse XII (Oliven, Odeh et al. 2007; Schwartz, Smith et al. 2014), ouvre le vélo et l'oropharynx et diminue la pression critique de fermeture du pharynx sans modifier sa compliance. D'ailleurs, la stimulation électrique unilatérale du nerf XII synchronisée à la respiration est une voie d'avenir dans le traitement du SAOS. Après l'implantation chirurgicale d'un système de stimulation électrique des voies aériennes supérieures chez 126 patients intolérants à la ventilation nocturne en pression positive continue (IAH initial entre 20 et 50/h), une diminution de la sévérité du SAOS (diminution médiane de l'IAH : -17/h) et de la somnolence et une amélioration de la qualité de vie ont été rapportées (Strollo, Soose et al. 2014). Une atteinte du génioglosse par la SLA même minime que ce soit une atteinte du nerf XII ou une fatigabilité du génioglosse pourrait être suffisante pour ne plus permettre le maintien d'une ouverture des voies aériennes suffisantes durant le sommeil.

De la même façon, d'autres travaux récents ont montré que la structure pharyngo laryngée peut être normale en fibroscopie alors qu'il existe une activité électromyographique spontanée et permanente de la langue chez une grande majorité de malades (Tankisi, Otto et al. 2013) même si la mise en évidence de fasciculations est limitée par la grande difficulté à obtenir une relaxation complète de la langue (seulement 6% des malades [31]). Plus simplement, De Paul et col. ont montré qu'une diminution de la force de la langue était retrouvée chez quasiment tous les malades, mêmes chez les malades sans aucune dysarthrie ou trouble de la déglutition (DePaul, Abbs et al. 1988). Nous pensons donc que l'obstruction des voies aériennes supérieures est un phénomène très fréquent dans la SLA mais que les examens actuellement recommandés ne permettent pas d'identifier les malades susceptibles de présenter ce phénomène.

Enfin, il a été démontré qu'une neuropathie périphérique des voies aériennes supérieures prédisposait au SAOS. Une adaptation neuromusculaire des voies aériennes supérieures est indispensable pour compenser la charge inspiratoire résistive et stabiliser la perméabilité des voies aériennes supérieures. La réponse dynamique des voies aériennes supérieures pourrait être altérée dans la SAOS par l'inflammation chronique, l'hypoxie intermittente ou encore les traumatismes répétés secondaires aux vibrations du ronflement (Tsai, Ramar et al. 2013). Des lésions des motoneurones des muscles palato-pharyngés ont été clairement

mises en évidence (Edstrom, Larsson et al. 1992). Ces altérations neurogéniques pourraient être amplifiées dans la SLA et favoriser la survenue sous VNI d'obstruction des voies aériennes supérieures.

La sclérose latérale amyotrophique, au stade de l'insuffisance respiratoire, présente d'autres facteurs favorisant une obstruction des voies aériennes supérieures.

Une irritation chronique de la surface pharyngée pourrait participer au collapsus des VAS. Ainsi une prévalence élevée du RGO chez les malades atteints de SLA a été décrite (Sperfeld, Hanemann et al. 2005). Trois de nos malades en fibroscopie avaient des signes patents de RGO et des pseudo-spasmes. Depuis cette constatation, les patients présentant sous VNI des évènements obstructifs bénéficient systématiquement d'un traitement antireflux, malheureusement sans que cela n'ait jamais fait disparaître les anomalies nocturnes.

Une autre cause pourrait être la baisse de volume pulmonaire due à l'atteinte diaphragmatique (Series, Cormier et al. 1988). Chez l'humain, comme chez l'animal, le diamètre des VAS augmente quand le volume pulmonaire augmente, mais à plus petit volume pulmonaire les VAS auront tendance à se collapser plus facilement. Les patients ici étudiés, au stade de dysfonction diaphragmatique, présentent tous une diminution majeure de la capacité résiduelle fonctionnelle, particulièrement en position allongée (Tableau 1)

Il a été décrit tout récemment que la redistribution nocturne, en position allongée, des fluides des jambes vers le cou est une cause d'augmentation des évènements obstructifs (Redolfi, Yumino et al. 2009). Or, l'œdème est particulièrement marqué chez les malades atteints de SLA quadriplégiques.

Nous n'avons pas retenu l'hypothèse qu'il s'agissait d'une réponse physiologique due à une hyperventilation, par fermeture glottique (Jounieaux, Aubert et al. 1995; Jounieaux, Aubert et al. 1995). Ceci a été montré chez des sujets sains hypocapniques, mais aucun de nos malades n'était hyperventilé.

Enfin, une aggravation par le port de masque bucconasal, avec recul du maxillaire inférieur comme précédemment décrit pourrait aussi être un facteur ajouté (Vrijsen, Buyse et al. 2014) mais nous n'avons pas trouvé de moyen de l'éviter, car nos malades ne supportaient pas pour la plupart des masques nasaux et aucun de nos malades n'a supporté le port d'une OAM associée au masque bucconasal.

La ventilation non invasive en restaurant un sommeil efficace favorise la survenue d'obstructions des voies aériennes supérieures

Dans la SLA, de nombreux mécanismes compromettent la fonction inspiratoire chez les patients SLA: 1/ la dégénérescence progressive des motoneurones phréniques conduit à une faiblesse diaphragmatique sévère altérant les capacités du système neuromusculaire respiratoire 2/ des anomalies des voies aériennes supérieures augmentent probablement la contrainte mécanique à l'inspiration.

Toutefois, malgré ces anomalies, l'obstruction des voies aériennes supérieures n'est pas présente à l'éveil mais ce phénomène survient très précocement sous VNI dès l'endormissement. Cette observation suggère l'existence à l'éveil de mécanismes de compensation de ce déséquilibre charge-capacité du système respiratoire.

On peut faire le parallèle avec les patients atteints de SAOS. Alors que leurs voies aériennes supérieures présentent des anomalies anatomiques (Isono, Remmers et al. 1997) et fonctionnelles favorisant leur fermeture, ces phénomènes sont compensés par une augmentation de l'activité des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures qui garantit leur perméabilité à l'éveil (Mezzanotte, Tangel et al. 1992; Lo, Jordan et al. 2007). Même si le substratum neurologique précis de ces phénomènes compensateurs n'est pas encore connu, des données récentes suggèrent un rôle du cortex (Launois, Attali et al. 2015). La perte de cette compensation neuromusculaire à l'endormissement a été démontrée chez les patients apnéiques : une franche diminution de l'activité électromyographique des muscles génioglosse et tenseur du palais a été constatée lors de la transition veille-sommeil (Mezzanotte, Tangel et al. 1996; Fogel, Trinder et al. 2005).

Chez les patients SLA, la VNI en compensant la dysfonction diaphragmatique diminue le travail inspiratoire et restaure un sommeil efficace mais favorise probablement ainsi l'instabilité des voies aériennes par la levée des mécanismes de compensation quand la commande ventilatoire diminue. Il a été récemment observé une amélioration de l'efficacité de la VNI grâce à l'application concomitante d'un masque naso-buccal et d'une orthèse d'avancée mandibulaire. En repositionnant la mandibule en bas et en avant, l'orthèse d'avancée mandibulaire compense ce phénomène et réduit la survenue d'obstructions des voies aériennes (Veldhuis, Doff et al. 2015).

Propositions thérapeutiques

En ce qui concerne le traitement, les causes étant probablement multiples, il est probable qu'il n'existe pas un traitement unique pour ce phénomène. Nous montrons toutefois que des changements des réglages du ventilateur permettent de contrôler le phénomène dans 62% des cas, sans différence de survie entre les malades corrigés sous traitement et ceux qui étaient bien ventilés d'emblée. Il persiste une différence de survie par contre entre ces deux groupes et les malades non corrigés. Le traitement le plus fréquemment efficace était une augmentation de la PEP, suivi des réglages autopilotés en veillant à utiliser des respirateurs capables de variation de pression rapide devant la brièveté des événements décrits. Nous avons été surpris de voir que les malades présentant des obstructions mais n'entraînant pas plus de 5% du temps d'enregistrement avec une $SPO_2 < 90\%$ étaient probablement classés à tort comme bien ventilés, car la survie de ces malades est moins bonne que les malades chez qui des modifications thérapeutiques sont réalisées pour corriger le phénomène.

Ces résultats plaident en faveur d'une utilisation plus systématique d'exams nocturnes et notamment de polysomnographie, dans la surveillance des patients SLA. Une PSG initiale en ventilation spontanée, au diagnostic de l'insuffisance respiratoire, serait intéressante pour rechercher une collapsibilité excessive des VAS et identifier une catégorie de malades à risque d'obstructions des voies aériennes supérieures et de ventilation non invasive sub-optimale. L'oxymétrie nocturne apparaît comme un outil de monitoring de la qualité de la ventilation non invasive nocturne insuffisante chez les patients SLA et l'examen du signal de débit reste indispensable avant de les considérer comme bien ventilés.

En conclusion, des fermetures des voies aériennes associées à une diminution de la commande ventilatoire surviennent chez plus de la moitié des malades atteints de SLA au stade d'insuffisance respiratoire sous ventilation mécanique. Ce phénomène doit être systématiquement recherché car il peut être corrigé en adaptant les réglages du ventilateur dans la majorité des cas avec un effet sur la survie.

Bibliographie

- (2006). "[Case management of amyotrophic lateral sclerosis patients. Consensus development conference, Nice, France, 23-24 November 2005. French Neurology Society. Association of Independent French-speaking Neurologists]." Rev Neurol (Paris) **162**(4): 544-548.
- Aboussouan, L. S., S. U. Khan, et al. (1997). "Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis." Ann Intern Med **127**(6): 450-453.
- Andersen, P. M., S. Abrahams, et al. (2012). "EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force." Eur J Neurol **19**(3): 360-375.
- Arnulf, I., T. Similowski, et al. (2000). "Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis." Am J Respir Crit Care Med **161**(3 Pt 1): 849-856.
- Bourke, S. C., R. E. Bullock, et al. (2003). "Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life." Neurology **61**(2): 171-177.
- Bourke, S. C., M. Tomlinson, et al. (2006). "Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial." Lancet Neurol **5**(2): 140-147.
- Brooks, B. R., R. G. Miller, et al. (2000). "El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis." Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord **1**(5): 293-299.
- Chen, A. and C. G. Garrett (2005). "Otolaryngologic presentations of amyotrophic lateralsclerosis." Otolaryngol Head Neck Surg **132**(3): 500-504.
- DePaul, R., J. H. Abbs, et al. (1988). "Hypoglossal, trigeminal, and facial motoneuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis." Neurology **38**(2): 281-283.
- Edstrom, L., H. Larsson, et al. (1992). "Neurogenic effects on the palatopharyngeal muscle in patients with obstructive sleep apnoea: a muscle biopsy study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(10): 916-920.
- Fogel, R. B., J. Trinder, et al. (2005). "The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls." J Physiol **564**(Pt 2): 549-562.

- Gil, J., B. Funalot, et al. (2008). "Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study." Eur J Neurol **15**(11): 1245-1251.
- Gil, J., M. C. Vazquez, et al. (2009). "Prognosis of ALS: comparing data from the Limousin referral centre, France, and a Uruguayan population." Amyotroph Lateral Scler **10**(5-6): 355-360.
- Gonzalez-Bermejo, J., C. Morelot-Panzini, et al. (2013). "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 Frontotemporal Degener **14**(5-6): 373-379.
- Gonzalez-Bermejo, J., C. Perrin, et al. (2012). "Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation." Thorax **67**(6): 546-552.
- Heiman-Patterson, T. D. and R. G. Miller (2006). "NIPPV: a treatment for ALS whose time has come." Neurology **67**(5): 736-737.
- Hillel, A., T. Dray, et al. (1999). "Presentation of ALS to the otolaryngologist/head and neck surgeon: getting to the neurologist." Neurology **53**(8 Suppl 5): S22-25; discussion S35-26.
- Isono, S., J. E. Remmers, et al. (1997). "Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects." J Appl Physiol (1985) **82**(4): 1319-1326.
- Janssens, J. P., J. C. Borel, et al. (2011). "Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation." Thorax **66**(5): 438-445.
- Jouiniaux, V., G. Aubert, et al. (1995). "Effects of nasal positive-pressure hyperventilation on the glottis in normal awake subjects." J Appl Physiol (1985) **79**(1): 176-185.
- Jouiniaux, V., G. Aubert, et al. (1995). "Effects of nasal positive-pressure hyperventilation on the glottis in normal sleeping subjects." J Appl Physiol (1985) **79**(1): 186-193.
- Kent, R. D., R. L. Sufit, et al. (1991). "Speech deterioration in amyotrophic lateral sclerosis: a case study." J Speech Hear Res **34**(6): 1269-1275.
- Langmore, S. E. and M. E. Lehman (1994). "Physiologic deficits in the orofacial system underlying dysarthria in amyotrophic lateral sclerosis." J Speech Hear Res **37**(1): 28-37.

- Laub, M. and B. Midgren (2007). "Survival of patients on home mechanical ventilation: a nationwide prospective study." Respir Med **101**(6): 1074-1078.
- Leger, P. and J. Paulus (2006). "[Recommendations of HAS: Practical issues in home non-invasive ventilation in patients with neuromuscular disease]." Rev Mal Respir **23**(4 Suppl): 13S141-143.
- Lo Coco, D., S. Marchese, et al. (2006). "Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival." Neurology **67**(5): 761-765.
- Lo, Y. L., A. S. Jordan, et al. (2007). "Influence of wakefulness on pharyngeal airway muscle activity." Thorax **62**(9): 799-805.
- Mezzanotte, W. S., D. J. Tangel, et al. (1992). "Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism)." J Clin Invest **89**(5): 1571-1579.
- Mezzanotte, W. S., D. J. Tangel, et al. (1996). "Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls." Am J Respir Crit Care Med **153**(6 Pt 1): 1880-1887.
- Morgan, R. K., S. McNally, et al. (2005). "Use of Sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis." Am J Respir Crit Care Med **171**(3): 269-274.
- Olivén, A., M. Odeh, et al. (2007). "Effect of coactivation of tongue protruder and retractor muscles on pharyngeal lumen and airflow in sleep apnea patients." J Appl Physiol (1985) **103**(5): 1662-1668.
- Pinto, A. C., T. Evangelista, et al. (1995). "Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial." J Neuro Sci **129** Suppl: 19-26.
- Redolfi, S., D. Yumino, et al. (2009). "Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men." Am J Respir Crit Care Med **179**(3): 241-246.
- Schwartz, A. R., P. L. Smith, et al. (2014). "Electrical stimulation of the hypoglossal nerve: a potential therapy." J Appl Physiol (1985) **116**(3): 337-344.
- Senent, C., R. Lepaul-Ercole, et al. (2010). "Home mechanical ventilators: the point of view of the patients." J Eval Clin Pract **16**(4): 832-834.
- Series, F., Y. Cormier, et al. (1988). "Increasing the functional residual capacity may reverse obstructive sleep apnea." Sleep **11**(4): 349-353.

- Sperfeld, A. D., C. O. Hanemann, et al. (2005). "Laryngospasm: an underdiagnosed symptom of X-linked spinobulbar muscular atrophy." Neurology **64**(4): 753-754.
- Strollo, P. J., Jr., R. J. Soose, et al. (2014). "Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea." N Engl J Med **370**(2): 139-149.
- Tankisi, H., M. Otto, et al. (2013). "Spontaneous electromyographic activity of the tongue in amyotrophic lateral sclerosis." Muscle Nerve **48**(2): 296-298.
- Tomik, J., B. Tomik, et al. (2007). "Profile of laryngological abnormalities in patients with amyotrophic lateral sclerosis." J Laryngol Otol **121**(11): 1064-1069.
- Tsai, Y. J., K. Ramar, et al. (2013). "Peripheral neuropathology of the upper airway in obstructive sleep apnea syndrome." Sleep Med Rev **17**(2): 161-168.
- Veale, D., J. Gonzalez-Bermejo, et al. (2010). "[Initiation of long-term non-invasive ventilation at home: current practices and expected issues. Surveys from the CasaVNI working party]." Rev Mal Respir **27**(9): 1022-1029.
- Veldhuis, S. K., M. H. Doff, et al. (2014). "Oral appliance to assist non-invasive ventilation in a patient with amyotrophic lateral sclerosis." Sleep Breath.
- Veldhuis, S. K., M. H. Doff, et al. (2015). "Oral appliance to assist non-invasive ventilation in a patient with amyotrophic lateral sclerosis." Sleep Breath **19**(1): 61-63.
- Vrijssen, B., B. Buyse, et al. (2014). "Upper airway obstruction during noninvasive ventilation induced by the use of an oronasal mask." J Clin Sleep Med **10**(9): 1033-1035.
- Watts, C. R. and M. Vanryckeghem (2001). "Laryngeal dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a review and case report." BMC Ear Nose Throat Disord **1**(1): 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des malades

		Group 1 (n = 92)		Group 2 (n = 87)	p
	n	mean±SD or median [IQR]*	n	mean±SD or median [IQR]*	p
Anthropometric data					
Age (years)	92	63 ± 4	87	61 ± 19	0.42
Gender (n of men - %)	40	55 (60)	41	58 (67)	0.34
Body mass index (kg.m ⁻²)	90	23 (5)	87	22 (4)	0,08
Tobacco consumption above 20 pack-years (n of patients - %)	38	0 (0-10)	40	A (0-10)	0.93
Neurological assessment					
Time from onset to NIV (months)	92	38 (24-60)	86	32 (20-52)	0,13
ALSFRS-R score (/48)	85	38 (7)	85	39 (6)	0.75
Bulbar onset (n - %)	89	24 (27)	86	12 (14)	0.034
Norris bulbar score (/39)	72	35 (5)	84	35 (6)	0.76
Respiratory assessment					
VC sitting/supine (% predicted)	58/63	42±17 / 15±19	65/62	42±14 / 18±22	0,97/0,34
Pi _{MAX} (% predicted)	66	21 (12-34)	60	25 (14-55)	0,027
SNIP (% predicted)	68	19 (13-28)	59	24 (16-36)	0,016
PaO ₂ before NIV/under NIV (mmHg)	60/87	75±12/78±11	72/87	76 ± 12/80±11	0.77/0,38
PaCO ₂ before NIV/under NIV (mmHg)	91/87	49 ±9/45±7	85/87	51±9/49±8	0.22/<0,0001
TS90 before NIV/under NIV (% of recording)	77/84	42±38/9±22	64/79	38±33/15±20	0.5/0,08
Non invasive ventilation parameters					
IPAP (cm H ₂ O)	92	13±2	87	13±2	0,14
EPAP (cm H ₂ O)	92	4,5±1	87	5,1±2	0,01
BURR	91	15±2	86	15±2	0,8

Results are presented as mean ± SD or median [IQR]

Abbreviations : ALSFRS-R revised Amyotrophic Lateral Sclerosis - Functional Rating Scale, BURR back up respiratory rate, EPAP expiratory positive airway pressure, IPAP inspiratory positive airway pressure, NIV noninvasive ventilation, PaO₂ arterial oxygen tension, PaCO₂ arterial carbon dioxide tension, Pi_{Max} maximal inspiratory mouth pressure (measured from functional residual capacity), SNIP Sniff Nasal Inspiratory Pressure (measured from functional residual capacity), TS90 time spent with transcutaneous pulsed oxygen saturation under 90%, VC vital capacity, Vt tidal volume.

Légendes des figures

Figure 1 : Flowchart des patients inclus

Figure 2 : Baisse de la SpO₂ nocturne enregistrée sur une polygraphie nocturne avec une diminution du débit malgré une pressurisation efficace du ventilateur, témoignant d'une obstruction, associée à une diminution voire une disparition du mouvement des sangles thoraco-abdominales (flèches horizontales)

Figure 3 : Micro-éveil (flèche verticale) et baisse de la SpO₂ nocturne enregistrée sur une polysomnographie nocturne avec une diminution du débit malgré une pressurisation efficace du ventilateur, témoignant d'une obstruction, associée à une diminution voire une disparition du mouvement des sangles thoraco-abdominales au moment de l'arrêt de l'utilisation des muscles respiratoires accessoires du cou.

Figure 4 : survie des malades selon la présence d'évènements obstructifs, corrigés ou pas.

Groupe 1+ : Groupe de malades sans obstructions et bien ventilés d'emblée

Groupe 1- : Groupe de malades sans obstructions mais mal ventilés

Groupe 2+ : Groupe de malades avec obstructions et bien ventilés d'emblée

Groupe 2-/+ : Groupe de malades avec obstructions, mal ventilés puis bien ventilés après traitement

Groupe 2-/- : Groupe de malades avec obstructions, mal ventilés et restant mal ventilés après traitement

Figure 1

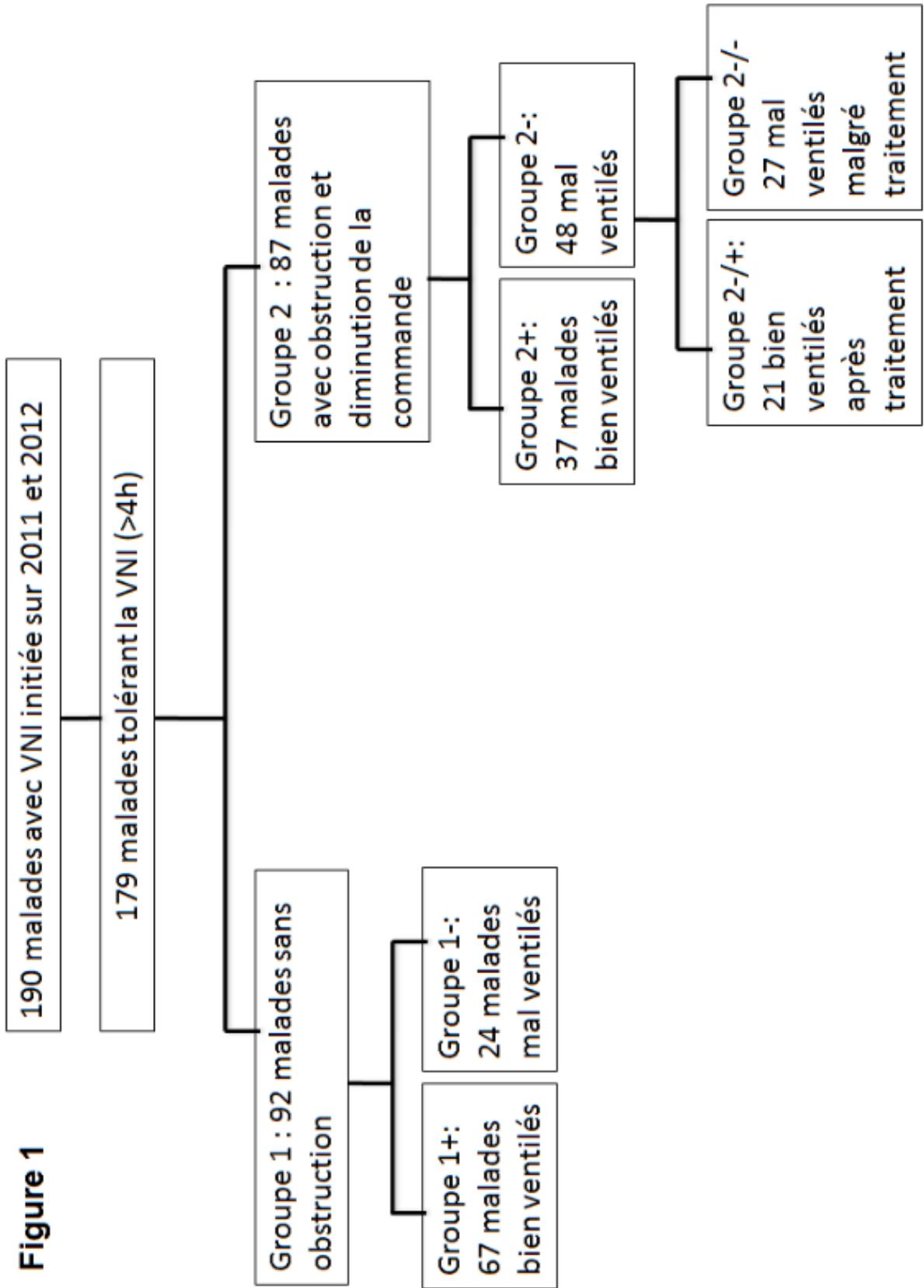


Figure 2

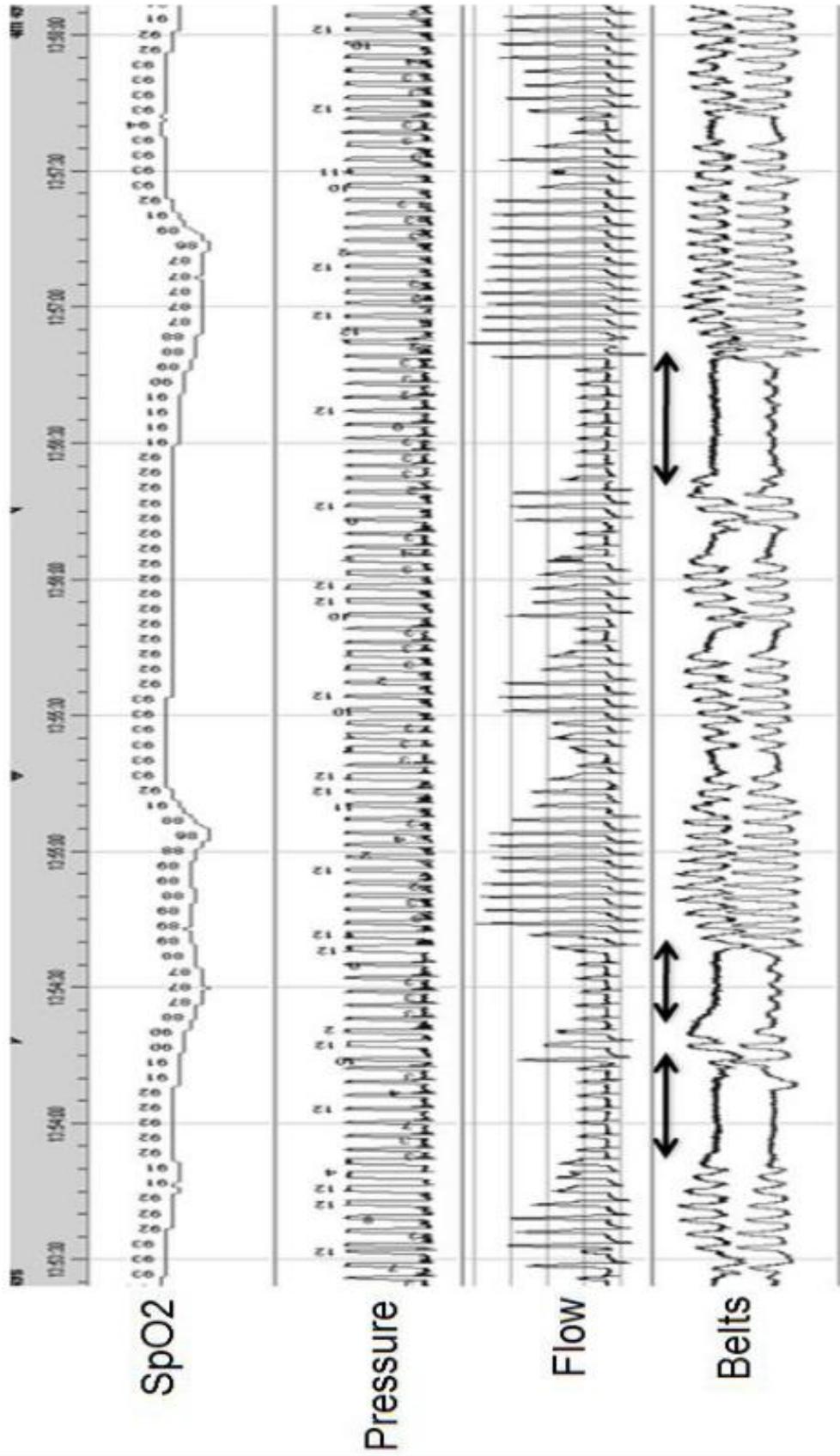


Figure 3

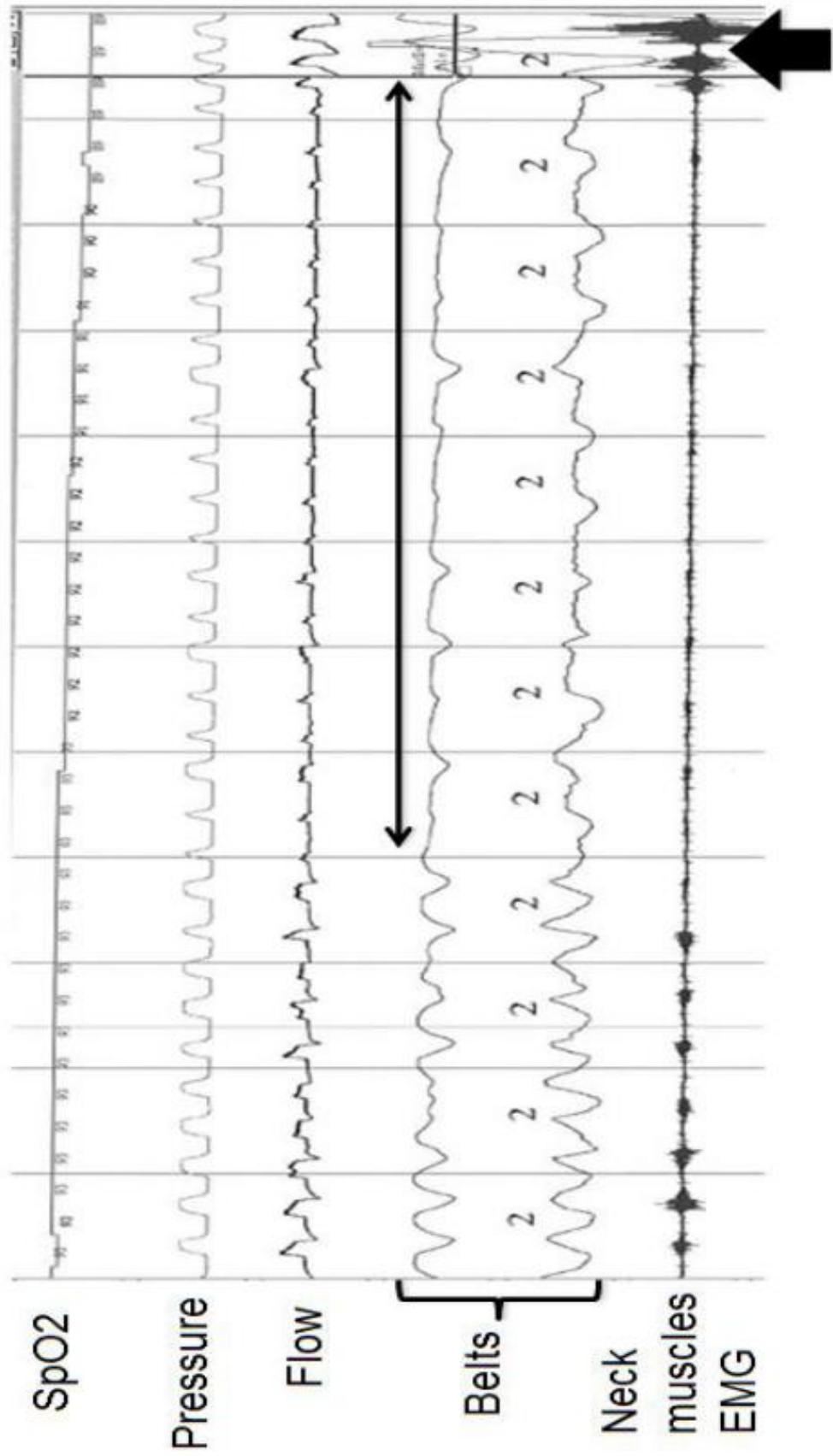
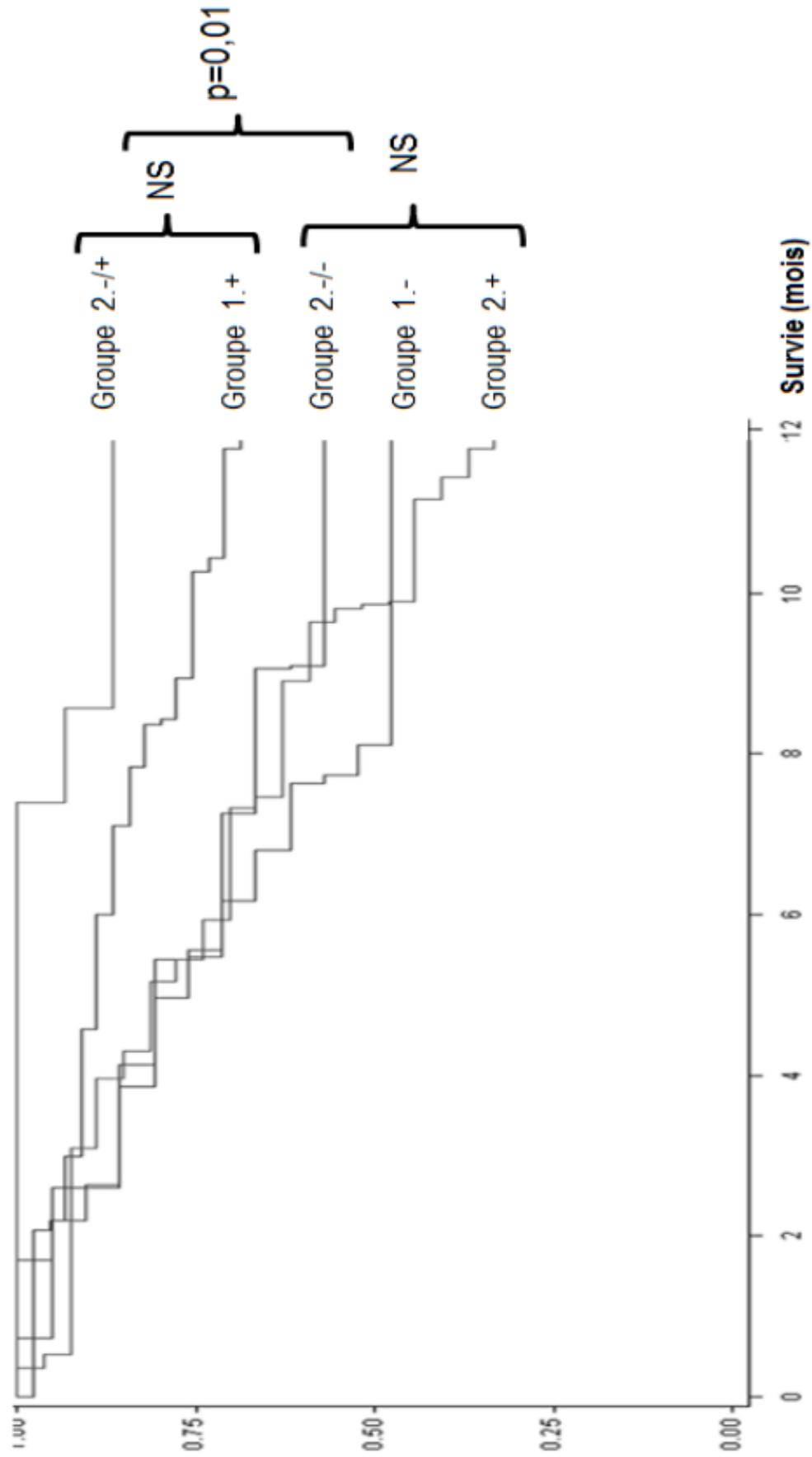


Figure 4



Supplément ONLINE

Movie 1 online :

Film sous fibroscopie de fermeture complète des voies aériennes à tous les étages, chez une patiente atteinte de SLA s'endormant à la mise sous VNI et malgré l'examen.

Annexe 10

Titre

Mise en route de la ventilation non-invasive au cours de la sclérose latérale amyotrophique et recommandations de pratique clinique : étude rétrospective descriptive mono-centrique au sein du centre de référence français.

Auteurs

M Georges^{1,2,3}, JL Golmard⁴, C.LLontop², A. Shoukri^{1,5}, F Salachas⁶, T Similowski^{1,2}, C Morelot-Panzini^{1,2}, J Gonzalez-Bermejo^{1,2}

Affiliations

1-Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, UMR_S 1158, Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, F-75005, Paris, France

2-AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Pneumologie et Réanimation Médicale, F-75013, Paris, France

3-Service de pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, France

4-AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Biostatistiques , F-75013, Paris, France

5-Ain Shams University, Cairo, Egypt

6-AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Neurologie, F-75013, Paris, France

Titre court

Criteria for NIV in ALS

Correspondance

Jésus Gonzalez-Bermejo

Service de Pneumologie et Réanimation Médicale (*Département "R3S"*)

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix

47-83 Bd de l'Hôpital

75651 Paris Cedex 13

Phone: 33 1 42 16 77 71

Fax: 33 1 70 24 72 82

Supported by the program "Investissement d'Avenir" ANR-10-AIHU 06 of the French Government

INTRODUCTION

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neuro-dégénérative motoneuronale d'étiologie inconnue. En l'absence de traitement curatif connu, son aggravation est constante avec une médiane de survie de 2,8 années (Gordon, Salachas et al. 2012). L'insuffisance respiratoire consécutive à l'atteinte des muscles respiratoires conditionne le pronostic de la maladie et est la principale cause de morbi-mortalité (Caroscio, Mulvihill et al. 1987; Gil, Funalot et al. 2008). Le délai entre les premiers symptômes et l'insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique est variable, pouvant aller de 12 à 48 mois (Gonzalez-Bermejo, Morelot-Panzini et al. 2013).

L'atteinte respiratoire se manifeste d'abord pendant le sommeil du fait de l'atteinte diaphragmatique (Arnulf, Similowski et al. 2000). Les troubles du sommeil contribuent ainsi à l'impact négatif de la maladie sur la qualité de vie (Bourke, Shaw et al. 2001). Plus tardivement, l'atteinte musculaire respiratoire se manifeste par une dyspnée au cours des activités diurnes, pour entraîner finalement une hypoventilation alvéolaire (définie par une pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel $-PaCO_2-$ supérieure à 45 mmHg).

Bien que « non curative » la ventilation non invasive (VNI) est le traitement de référence de l'insuffisance respiratoire de la SLA. Elle entraîne une correction rapide des échanges gazeux et de l'architecture du sommeil, une amélioration des symptômes (Baydur, Layne et al. 2000) et de la qualité de vie (Pinto, Evangelista et al. 1995) ainsi qu'un allongement de la survie (Aboussouan, Khan et al. 1997; Bourke, Tomlinson et al. 2006; Gonzalez-Bermejo, Morelot-Panzini et al. 2013) qui s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie. La qualité de la correction des désaturations nocturnes par la VNI est un facteur pronostique important (75% de survie à 1 an en cas de correction de ces désaturations, versus 43% en l'absence de cette correction) (Gonzalez-Bermejo, Morelot-Panzini et al. 2013).

La VNI au cours de la SLA est ainsi devenu un standard de soins. Devant l'efficacité manifeste de la VNI, un consensus sur son utilisation a été publié (Andersen, Borasio et al. 2005). En France, des recommandations de pratique clinique édictées par la Haute Autorité de Santé définissent les indications d'une mise en route de la VNI (2006). Elles exigent la présence de symptômes pouvant être liés à l'hypoventilation alvéolaire nocturne ou diurne et d'au moins

un critère objectif parmi les suivants : PaCO₂ > 45 mmHg, capacité vitale (CV) < 50 % de la théorique, SpO₂ < 90 % pendant plus de 5 % du temps d'enregistrement nocturne en l'absence de syndrome d'apnées du sommeil obstructif évident ou une Maximal inspiratory mouth pressure (Pi_{MAX}) et une Sniff Nasal Inspiratory Pressure (SNIP) < 60 % de la valeur prédite.

Au sein du principal centre de référence pour la SLA en France, situé à Paris, la mise en route de la VNI est effectuée après décision multidisciplinaire, par le service de Pneumologie, à l'occasion de 3 à 4 venues consécutives au sein d'une unité d'hôpital de jour. Ce protocole a déjà été décrit (Gonzalez-Bermejo, Morelot-Panzini et al. 2013) et son efficacité démontrée (Sheers, Berlowitz et al. 2014). L'unité de ventilation à domicile du centre de référence SLA de Paris était composée de 4 lits de 2005 à 2008, et de 7 lits à partir de 2008. Elle réalise environ 1400 venues par an. Du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2013, 594 patients atteints de SLA ont été ventilés au sein du centre multidisciplinaire SLA.

L'objectif de cette étude est de confronter la pratique du centre multidisciplinaire SLA hautement spécialisé avec les recommandations nationales de pratique clinique, au regard de la mise en route de la VNI.

MATERIEL ET METHODES

Les données sont extraites d'une base de données nationale existant depuis 2004. Cette base de données fait l'objet d'une déclaration à l'instance nationale française appropriée (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), et les malades dont les données sont incorporées à la base signent tous un consentement d'utilisation des données à des fins scientifiques et d'enseignement.

L'analyse porte sur 594 patients atteints de SLA chez qui une VNI a été mise en route sur la période d'intérêt. Ont été relevés les critères ayant conduit à la décision de VNI en termes de symptômes (dyspnée de repos, dyspnée d'effort, orthopnée) et de critères objectifs (PaCO₂ diurne en ventilation spontanée, CV en position assise et allongée, Pi_{MAX} et SNIP, pourcentage de la nuit passé avec une SpO₂ inférieure à 90%).

Statistical analysis

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel SAS® v 9.3. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et les pourcentages. Comme toutes les distributions ne sont pas normales, les variables quantitatives sont décrites par les médianes et les 25^{èmes} et 75^{èmes} percentiles.

Deux groupes de patients (VNI initiée avant et après le 1^{er} janvier 2007, la date correspond à l'entrée en application des recommandations pour la bonne pratique clinique émise par la Haute Autorité de Santé) sont comparés en utilisant le test du Chi-2 pour les variables qualitatives ou le test de Student au vue des effectifs.

Une valeur de p inférieur à 0.05 est considérée significative.

RESULTATS

Le tableau 1 résume les caractéristiques de la population étudiée au moment de la mise en route de la VNI.

Il persiste une sous-utilisation des examens respiratoires de dépistage pneumologiques : seuls 150 malades (24%) ont eu une mesure de la fréquence respiratoire, seuls 206 malades (33%) la mesure de la CV allongée, seuls 342 (55%) la mesure de la P_{iMAX} et seuls 332 (53%) la mesure de SNIP, sans différence avant et après 2007.

Lors de la mise en route de la VNI (Tableau 2), 90% des patients rapportent des symptômes, nocturnes dans 72% des cas, au nombre de 3 ou plus dans 57% des cas. La dyspnée est le symptôme le plus fréquent.

Dans 11% des cas, la VNI est mise en place dans le cadre d'une détresse respiratoire aiguë. Dans le reste de la population, le principal critère retenu comme indication de la VNI est : 1) la présence de symptômes diurnes ou nocturnes dans 42% des cas; 2) une hypercapnie diurne dans 34% des cas; 3) une réduction des pressions inspiratoires maximales ($P_{i Max}$ et SNIP) dans 3% des cas; 4) une diminution de la CV dans 2% des cas; 5) des désaturations nocturnes isolées dans 5% des cas (Tableau 3). Seuls 3% des patients présentaient un ou plusieurs critères objectifs d'insuffisance respiratoire sans aucun symptôme.

Pour 90% des patients SLA, l'initiation de la VNI a été faite en respectant les recommandations. Toutefois, 6% des malades ont présenté une symptomatologie sans aucun critère objectif. De façon étonnante, 28 malades (4%) ont été ventilés sans symptôme ni critère objectif : un patient par sécurité avant la pose d'une gastrostomie, un autre devant l'altération de l'architecture du sommeil à la polysomnographie. Pour les 21 autres malades, les raisons de non-respect aux recommandations n'ont pas été documentées.

Dans le groupe des patients chez qui la VNI a été mise en route après le 1er janvier 2007, l'hypercapnie diurne est moins souvent identifiée comme motif de ventilation (43 vs 31% avant et après 2007 respectivement, $p=0,008$). Les symptômes nocturnes (orthopnée, dysomnie et céphalées matinales) le sont davantage (37 vs 44% avant et après 2007 respectivement, $p = 0.19$). Il est vraisemblable que cela corresponde à une mise en route plus précoce de la VNI, ce qui pourrait expliquer une sévérité neurologique moindre après 2007 qu'avant (ALSFERS-R : 29 [23-36] vs 33 [30-38] avant et après 2007 respectivement, $p<0.0001$) et un temps passé avec une SpO₂ nocturne <90% moindre après (15[5-50]) qu'avant 2007 (31 [5-67], $p=0,045$). Toutefois il n'y a pas de différence avant et après 2007 au regard du délai entre les 1ers symptômes respiratoires et la mise en route de VNI (28 [16-40] mois avant 2007 contre 24 [15-38] mois après, $p=0.58$). Il n'y a pas de modification significative de la survie (Figure 1).

DISCUSSION

Le principal résultat de ce travail démontre sur une large population de malades SLA que les conditions d'initiation de la VNI respectent les recommandations françaises dans 82% des cas.

Nous avons montré précédemment une sous-utilisation de la VNI chez les malades atteints de SLA (16% des malades du centre en 2004, 31% en 2006 et 51% en 2008) (Gordon, Salachas et al. 2012), nous montrons avec ce travail que la mise en place de la VNI reste tardive en France, malgré la parution des recommandations HAS en 2006. Ce traitement est débuté alors que 58% des malades sont hypercapniques (avec une PaCO₂ diurne de 48 [44-54] mmHg) et que 85% des malades souffrent de dyspnée ce qui témoigne d'une insuffisance diaphragmatique sévère et évoluée.

Contrairement à l'amélioration de la prise en charge neurologique qui a permis une diminution du délai entre les 1ers signes et le diagnostic en France (Sheers, Berlowitz et al. 2014), nous ne retrouvons pas d'amélioration du délai entre les 1ers signes et le diagnostic d'insuffisance respiratoire en France qui reste autour de 30 mois.

Moins de la moitié des malades bénéficient de tous les examens respiratoires recommandés, notamment de ceux très spécifiques comme la mesure de la CV couchée. Ainsi seuls 9% des malades bénéficient d'une VNI décidée devant des altérations fonctionnelles (chute de la CV, effondrement des pressions inspiratoires maximales P_{iMAX} et SNIP ou désaturations prolongées reflet de périodes d'hypoventilation nocturne). Or, les critères physiologiques qui figurent dans le consensus français et qui justifient la mise en place d'une assistance ventilatoire ont été choisis car leur influence sur la survie est maintenant bien démontrée. Morgan et coll. (Morgan, McNally et al. 2005) montrent que le risque de décès est multiplié par 9.1 (95% CI 4-20.8, $p < 0.001$) lorsque le SNIP est inférieur à 40 cmH₂O et que la médiane de survie est de 6 ± 0.3 mois. Lorsque la CV est inférieure à 50%, le risque de décès est multiplié par 5.66 (95% CI 2.73-11.73).

Pourtant, plusieurs travaux ont démontré qu'une mise en route précoce de la VNI est pertinente. Elle ralentit le déclin de la CV (Kleopa, Sherman et al. 1999; Lo Coco, Marchese et al. 2006). L'étude rétrospective de Lechtzin *et coll.* (Lechtzin, Scott et al. 2007) montre dans une cohorte de 92 patients que la médiane de survie est significativement supérieure quand la VNI a été débutée ($n=25$ patients) alors que la CV était supérieure ou égale à 65% (2.7 années depuis le diagnostic versus 1.8 années, $p=0.04$). Pour cette raison, les recommandations européennes retiennent comme critère de VNI une chute de la CV en dessous de 80% plutôt que 50% en France (Andersen, Borasio et al. 2005). Les enjeux d'un recours plus précoce à la VNI sont donc importants et comprendre les raisons de ce retard à la prise en charge ventilatoire des patients SLA est capital pour améliorer la situation.

On peut supposer que des difficultés pratiques à mettre en œuvre une surveillance respiratoire régulière et adéquate expliquent en partie ce phénomène. L'HAS recommande effectivement une surveillance clinique et paraclinique au moins trimestrielle. Si la surveillance clinique trimestrielle est aisée, l'organisation régulière d'explorations fonctionnelles respiratoires et d'enregistrements nocturnes de la SpO₂ au domicile reste

délicate car elle suppose la participation d'autres intervenants (service spécialisé d'explorations fonctionnelles, service de pneumologie) et qu'elle concerne un grand nombre de patients (plus de 1000 nouveaux patients par an en France).

De plus, les malades SLA concernés sont souvent lourdement handicapés ce qui rend l'accès aux plateaux techniques difficiles. Depuis le début de l'année 2013, une solution originale a été développée à Paris avec des bilans respiratoires à domicile, dont le résultat sera à évaluer dans quelques années.

Si nous pensons avant tout que les malades atteints de SLA n'ont pas un accès suffisant aux explorations fonctionnelles respiratoires recommandées, un autre obstacle est peut être les difficultés d'interprétation des explorations fonctionnelles chez les patients SLA sans l'expertise d'un pneumologue. En cas d'atteinte bulbaire, les patients rencontrent des difficultés pour occlure la bouche et pour coordonner le souffle à la réalisation des manœuvres ce qui peut diminuer artificiellement les résultats. Les mesures de la Pi_{MAX} et du SNIP sont également très dépendantes de la coopération des malades et de l'expertise du soignant réalisant l'examen.

Certains centres de référence SLA en France ne bénéficient malheureusement pas du tout de l'expertise d'un pneumologue. De la même façon, les troubles respiratoires nocturnes sont idéalement évalués par une polysomnographie mais cet examen en raison de sa lourdeur, de son coût et de son manque de disponibilité n'est pas systématiquement réalisé au profit de l'oxymétrie nocturne.

Une dernière explication possible pour la mise en route tardive est que les patients, quand ils sont asymptomatiques, n'acceptent pas l'instauration d'un traitement par VNI. Les malades sont concentrés sur la dégradation de leurs troubles moteurs ou bulbaires et ne souhaitent pas se rajouter une charge thérapeutique nocturne sans en sentir le besoin. Dans l'étude de Carratu *et coll.* où la VNI est proposé à des malades atteints de SLA avec atteinte précoce, près de la moitié des malades ne gardent pas la VNI (Carratu, Spicuzza et al. 2009). Cette notion est retrouvée aussi chez les malades traités pour un syndrome d'apnées obstructives du sommeil où la sévérité des symptômes figure parmi les facteurs prédictifs les plus solides de l'observance des patients apnéiques à la ventilation nocturne en pression positive continue (Sarrell, Chomsky et al. 2013).

Une étude, tout d'abord sur le nombre de malades avec des critères objectifs de nécessité de VNI et refusant la VNI en l'absence de symptômes serait nécessaire. Par ailleurs, une étude randomisée confirmant les données de Carratu *et coll.* (Carratu, Spicuzza et al. 2009) et Lechtzin *et coll.* (Lechtzin, Scott et al. 2007) est nécessaire pour confirmer ou non l'intérêt de convaincre les malades de débiter la VNI précocement dans la maladie. Cette information est d'importance car des données récentes montrent que les désaturations nocturnes aggravent les fonctions cognitives des malades et probablement accélère l'évolution de la maladie (Park, Kim et al. 2013).

En conclusion, si nous montrons que les critères de mise en route de la VNI sont respectés en France depuis 2004, nous constatons que cette thérapeutique est proposée tardivement dans l'évolution de la SLA, à un stade déjà avancé de l'insuffisance respiratoire, sans modifications après les recommandations de 2006. Des mesures ont été prises pour détecter plus précocement l'atteinte respiratoire, mais des données sont toutefois nécessaires pour confirmer l'intérêt d'intervenir plus tôt.

REFERENCES

- (2006) "Consensus conference guidelines : Care of patients with amyotrophic lateral sclerosis." www.has-sante.fr.
- Aboussouan, L. S., S. U. Khan, et al. (1997). "Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis." *Ann Intern Med* **127**(6): 450-453.
- Andersen, P. M., G. D. Borasio, et al. (2005). "EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives." *Eur J Neurol* **12**(12): 921-938.
- Arnulf, I., T. Similowski, et al. (2000). "Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis." *Am J Respir Crit Care Med* **161**(3 Pt 1): 849-856.
- Baydur, A., E. Layne, et al. (2000). "Long term non-invasive ventilation in the community for patients with musculoskeletal disorders: 46 year experience and review." *Thorax* **55**(1): 4-11.
- Bourke, S. C., P. J. Shaw, et al. (2001). "Respiratory function vs sleep-disordered breathing as predictors of QOL in ALS." *Neurology* **57**(11): 2040-2044.
- Bourke, S. C., M. Tomlinson, et al. (2006). "Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial." *Lancet Neurol* **5**(2): 140-147.
- Caroscio, J. T., M. N. Mulvihill, et al. (1987). "Amyotrophic lateral sclerosis. Its natural history." *Neurol Clin* **5**(1): 1-8.
- Carratu, P., L. Spicuzza, et al. (2009). "Early treatment with noninvasive positive pressure ventilation prolongs survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients with nocturnal respiratory insufficiency." *Orphanet J Rare Dis* **4**: 10.
- Gil, J., B. Funalot, et al. (2008). "Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study." *Eur J Neurol* **15**(11): 1245-1251.
- Gonzalez-Bermejo, J., C. Morelot-Panzini, et al. (2013). "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 Frontotemporal Degener* **14**(5-6): 373-379.

- Gordon, P. H., F. Salachas, et al. (2012). "Improving survival in a large French ALS center cohort." J Neurol **259**(9): 1788-1792.
- Kleopa, K. A., M. Sherman, et al. (1999). "Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS." J Neurol Sci **164**(1): 82-88.
- Lechtzin, N., Y. Scott, et al. (2007). "Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS." Amyotroph Lateral Scler **8**(3): 185-188.
- Lo Coco, D., S. Marchese, et al. (2006). "Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival." Neurology **67**(5): 761-765.
- Morgan, R. K., S. McNally, et al. (2005). "Use of Sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis." Am J Respir Crit Care Med **171**(3): 269-274.
- Park, S. Y., S. M. Kim, et al. (2013). "Nocturnal hypoxia in ALS is related to cognitive dysfunction and can occur as clusters of desaturations." PLoS One **8**(9): e75324.
- Pinto, A. C., T. Evangelista, et al. (1995). "Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial." J Neurol Sci **129 Suppl**: 19-26.
- Sarrell, E. M., O. Chomsky, et al. (2013). "[Treatment compliance with continuous positive airway pressure device among adults with obstructive sleep apnea (OSA): how many adhere to treatment?]." Harefuah **152**(3): 140-144, 184, 183.
- Sheers, N., D. J. Berlowitz, et al. (2014). "Improved survival with an ambulatory model of non-invasive ventilation implementation in motor neuron disease." Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener **15**(3-4): 180-184.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients au sein du centre national SLA de Paris lors de la mise en route d'une ventilation non-invasive entre 2005 et 2013 et résultats de leur évaluation neurologique.

L'analyse est sub-divisée en deux périodes : avant la parution des recommandations HAS (de 2005 à 2007) et après (de 2007 à 2013).

	Patients ayant débuté une VNI (n=624)	Avant 2007 (n=136)	Après 2007 (n=488)	p value
<u>Données anthropométriques</u>				
Genre (masculin / féminin)	394 / 230	94 / 42	300 / 188	0.10
Age (ans)	64 [56-73]	65 [56-72]	64 [56-73]	0.32
IMC (kg/m ²)	23.1 [20.2-26.1]	21.7 [19.7-25.1]	23.4 [20.2-26.1]	0.13
<u>Evaluation neurologique</u>				
Score ALS-FRS révisé	30 [24-36]	29 [23-36]	33 [30-38]	<0.001
Délai 1ers symptômes neurologiques - mise en place VNI (mois)	24 [19-57]	28 [16-40]	24 [15-38]	0.58

Abréviations : ALS-FRS, Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale ; IMC, indice de masse corporelle ; VNI, Ventilation Non Invasive.

Tableau 2 : Résultats de l'évaluation respiratoire lors de l'initiation de la ventilation chez 594 patients atteints de SLA entre 2005 et 2013 au sein du centre de référence de Paris. L'analyse est divisée en deux périodes : avant la parution des recommandations HAS (de 2005 à 2007) et après (de 2007 à 2013).

	Patients ayant débuté une VNI (n=624)	Avant 2007 (n=136)	Après 2007 (n=488)	p value
<u>Symptômes</u>				
Dyspnée d'effort (n, %) (n=557)	489 (88)	103 (84)	386 (89)	0.12
Dyspnée de repos (n, %) (n=536)	160 (30)	32 (26)	128 (31)	0.32
Orthopnée (n, %) (n=531)	373 (70)	94 (78)	279 (68)	0.028
Céphalées matinales (n, %) (n=497)	130 (26)	35 (36)	95 (24)	0.017
Dysomnie* (n, %) (n=624)	460 (74)	87 (64)	373 (76)	0.040
Malades avec au moins 1 symptôme (n,%)	559 (90)	122 (90)	437(89)	0.31
<u>Signes physiques</u>				
Utilisation des muscles respiratoires accessoires (n, %) (n=512)	364 (71)	84 (74)	280 (70)	0.38
Respiration abdominale paradoxale (n, %) (n=499)	227 (45)	51 (47)	176 (45)	0.68
Fréquence respiratoire (/min) (n=150)	23 [20-26]	22 [20-26]	22 [18-26]	0.026
<u>Critères objectifs</u>				
PaO ₂ (mmHg) (n=513)	74 [68-81]	73 [67-80]	74 [68-82]	0.14
PaCO ₂ (mmHg) (n=571)	48[44-54]	49[45-54]	48[43-53]	0.80
SaO ₂ (%) (n=456)	95 [93-96]	94[92-95]	95[93-96]	0.16
CV en position assise (l et % de la norme) (n=412)	1.6 [1.1-2.2]	1.7 [1.2-2.2]	1.7 [1.2-2.2]	0.69
	48 [34-64]	51 [39-69]	47[33-63]	0.038
CV en position couchée (l et % de la norme) (n=206)	1.2 [0,9-1.8]	1.2 [1.1-3.6]	1.6 [1.1-2.2]	0.18
	36 [28-50]	40[38-88]	36 [28-50]	0.18
PI max (cmH ₂ O et % de la norme) (n=342)	27 [15-44]	40[27-54]	1.6 [1.1-2.2]	<0.001
	47 [24-82]	65 [44-83]	25 [13-40]	<0.001
SNIP (cmH ₂ O et % de la norme) (n=331)	27 [15-44]	25 [17-36]	22 [14-33]	0.10
	29[18-53]	25 [17-36]	29 [17-44]	<0.001
Temps passé avec SpO ₂ < 90% (%) (n=375)	18 [5-55]	31[5-67]	15[5-50]	0.045

Le terme dysomnie rassemble un des symptômes suivants (réveils nocturnes, cauchemars, réveils avec sensation d'étouffements, ronflement ou céphalées matinales)

Abréviations : CV, Capacité vitale ; VNI, Ventilation Non Invasive ; PaO₂, pression artérielle partielle en oxygène ; PaCO₂, pression artérielle partielle en dioxyde de carbone ; Pi_{MAX}, pression inspiratoire maximale mesurée à la bouche ; SNIP, pression inspiratoire maximale mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement ; SaO₂, saturation artérielle en oxygène ; SpO₂, saturation pulsée en oxygène.

Tableau 3 : Principal critère ayant justifié pour le clinicien la mise en route de la ventilation non-invasive entre 2005 et 2013 au sein du centre de référence SLA de Paris. L'analyse est divisée en deux périodes : avant la parution des recommandations HAS (de 2005 à 2007) et après (de 2007 à 2013).

	Principal critère ayant justifié pour le clinicien la mise en route de la VNI			
	Total (n=624)	Avant 2007 (n=130)	Après 2007 (n=403)	p value
Symptômes diurnes ou nocturnes	249 (42%)	48 (37%)	201 (44%)	0.19
Hypercapnie (PaCO ₂ > 45 mmHg)	198 (34%)	56 (43%)	142 (31%)	0.008
Insuffisance respiratoire aiguë*	63 (11%)	13 (10%)	50 (11%)	0.80
Désaturation nocturne avec SpO ₂ < 90 % > 5% de l'enregistrement	24 (4%)	4 (3%)	20 (4%)	0.52
Pi Max ou SNIP < 60% de la norme	15 (3%)	2 (2%)	13 (3%)	0.54
CV assis ou couché < 50% de la norme	12 (2%)	3 (2%)	9 (2%)	0.79

*L'insuffisance respiratoire aiguë était définie par une mise en route de la VNI en urgence, de manière non programmée

Abréviations : CV, Capacité vitale ; VNI, Ventilation Non Invasive ; P_{iMAX}, pression inspiratoire maximale mesurée à la bouche ; SNIP, pression inspiratoire maximale mesurée à la narine au cours d'un effort de reniflement ; SpO₂, saturation pulsée en oxygène.

Figure 1 : Survie depuis les premiers symptômes sans ventilation non invasive avant et après 2007

(Médianes à 30 ± 25 mois avant 2007, contre 32 ± 24 mois après 2007, $p=0,58$)

