



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Facteurs pronostiques dans le bilan respiratoire des patients présentant
une sclérose latérale amyotrophique**

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 2017 à 18h00
au Pôle Formation
par Nicolas Paris

JURY

Président :

Monsieur le Professeur B. WALLAERT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur R. MATRAN

Madame le Docteur C. CHENIVESSE

Madame le Docteur V. DANEL-BRUNAUD

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur T. PEREZ

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique
MNC	MotoNeurone Central
MNP	MotoNeuro Périphérique
ALSFRS-R	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised
CVF	Capacité Vitale Forcée
CVF%théo	CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique
PI _{max}	Pression Inspiratoire Maximale
PI _{max} %théo	PI _{max} exprimée en pourcentage de la valeur théorique
SNIP	Pression Inspiratoire maximale lors du reniflement
SNIP%théo	SNIP exprimé en pourcentage de la valeur théorique
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
VNI	Ventilation Non Invasive
P _{bstim}	Pression Buccale par Stimulation diaphragmatique électromagnétique
CPT	Capacité Pulmonaire Totale
CPT%théo	CPT exprimée en pourcentage de la valeur théorique
VEMS%théo	VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique
CRF	Capacité Résiduelle Fonctionnelle
VR	Volume Résiduel
PE _{max}	Pression Expiratoire Maximale
P _{di}	Pression trans-diaphragmatique
ΔCVF _{décub}	Chute de la CVF en décubitus par rapport à la position assise

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
I. Caractéristiques de la SLA	2
A. Épidémiologie descriptive.....	2
B. Facteurs de risque.....	3
C. Physiopathologie	3
D. Diagnostic	4
1. Diagnostic clinique	4
2. Examens paracliniques	5
3. Enquête génétique	6
4. Critères diagnostics.....	6
E. Evolution de la maladie	6
F. Prise en charge	7
G. Suivi	9
II. Evaluation respiratoire	10
A. Evaluation clinique	10
B. Gazométrie artérielle	11
C. Spirométrie et mesure des volumes pulmonaires.....	11
D. Evaluation spécifique musculaire respiratoire non invasive	12
1. Pression inspiratoire maximale (PImax)	12
2. Pression inspiratoire maximale lors du reniflement (SNIP)	13
3. Mesure de la pression buccale sous stimulation diaphragmatique électromagnétique (Pbstim)	13
4. Exploration des muscles expiratoires	14
a) Le DEP à la toux.....	15
b) Pression expiratoire maximale (PEmax).....	15
Matériels et méthodes.....	16
I. Caractéristiques de l'étude	16
A. Description	16
B. Patients	16
1. Critères d'inclusion	16
2. Critères d'exclusion	16
C. Protocole de l'étude.....	17
II. Objectifs de l'étude	17
III. Analyse des données	18
A. Recueil des données.....	18
B. Analyse statistique	18
Résultats	19
I. Description de la population	19
A. Données cliniques	19
B. Données paracliniques.....	21
C. Données de suivi.....	25
II. Analyse univariée	27
A. Survie globale.....	27

B. Survie sans ventilation	36
III. Analyse multivariée.....	38
Discussion	39
I. Population de l'étude	40
II. Analyse univariée	40
A. Variables cliniques.....	41
B. Variables paracliniques	42
C. Survie sans ventilation	44
III. Analyse multivariée.....	44
IV. Limites de l'étude.....	45
Conclusion.....	48
Références bibliographiques	49
Annexes	58
Annexe 1 : Echelle de BORG modifiée	58

RESUME

Introduction :

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie rare dont le pronostic est principalement grevé par une atteinte progressive de la fonction respiratoire. Le patient doit donc bénéficier d'une évaluation respiratoire régulière afin de mettre en place des thérapeutiques adaptées et efficaces. L'objectif de cette étude était de définir les facteurs pronostiques dans le bilan respiratoire des patients atteints de SLA.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique au CHRU de Lille. Nous avons inclus 97 patients qui ont bénéficiés d'un bilan respiratoire de 2010 à 2013 pour une SLA diagnostiquée selon les critères d'El Escorial. Plusieurs valeurs cliniques, spirométriques, pléthysmographiques et musculaires respiratoires ont été recueillies. Le critère de jugement principal était la survie globale.

Résultats : La médiane de survie globale était de 29 mois (IQR 17.0 ; 35.0). Les facteurs pronostics mis en évidence étaient, le pourcentage de CVF par rapport à la valeur théorique avec un hazard ratio de 0,84 IC95% [0.757 - 0.932], la meilleure valeur de la P_Imax ou du SNIP en pourcentage de la théorique avec un hazard ratio de 0,82 IC95% [0.742 - 0.905], la valeur de la P_bstim avec un hazard ratio égal à 0,934 IC95% [0.895 - 0.974]. Pour ces deux dernières variables, les seuils de 60% ($p < 0,001$) et 7 cmH₂O ($p < 0,001$) ont été respectivement retenus. Une chute de la CVF en décubitus par rapport à la valeur assise $\geq 20\%$ était un facteur de mauvais pronostic, hazard ratio 2,33 IC95% [1.225 - 4.43].

Conclusion : Plusieurs facteurs pronostiques ont pu être identifiés dans cette étude avec la mise en évidence de seuil pour ces valeurs. Ceci à un réel intérêt clinique pour assister le pneumologue au quotidien dans la prise en charge de la maladie. De plus, cette étude ouvre la voie à la création d'un nouvel outil permettant d'évaluer de façon fiable le pronostic des patients atteint de SLA lors du bilan respiratoire de la maladie.

INTRODUCTION

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) anciennement appelée maladie de Charcot, est une maladie neurodégénérative rare. Elle entraîne une perte progressive des fonctions motrices par atteinte des neurones moteurs. Aujourd'hui, l'ensemble des thérapeutiques disponibles ne permettent qu'une amélioration modérée de la qualité de vie et de la survie des patients. L'évolution progressive de la maladie est irréversible et conduit systématiquement au décès. La principale cause de décès dans la SLA reste la défaillance respiratoire dans 70% des cas. Le pneumologue a donc un rôle fondamental dans la prise en charge multidisciplinaire de la maladie. Un suivi régulier de la fonction respiratoire du patient est recommandé afin d'évaluer le retentissement de la maladie et d'adapter sa prise en charge. Cette évaluation respiratoire est un outil intéressant pour définir le pronostic de la maladie pour chaque patient, mais les meilleurs paramètres pronostiques restent discutés.

I. Caractéristiques de la SLA

A. Épidémiologie descriptive

La SLA est la pathologie la plus fréquente des maladies du neurone moteur.

Il s'agit d'une maladie rare avec une incidence de 1,5 à 3 pour 100 000 habitants par an en Europe. Cette incidence est stable sur une période de 10 ans. La prévalence est de 6 à 8 pour 100 000 personnes par an. Les valeurs proches d'incidences et de prévalences mettent en évidence l'évolution rapide de la maladie.

L'incidence augmente progressivement avec l'âge à partir de 40 ans avec un pic d'incidence entre 65 et 75 ans. Au-delà de 75 ans on observe un déclin de celle-ci. (1–5)

Il existe une faible prépondérance masculine avec un ratio homme-femme pour de l'ordre de 1,5 pour 1. (6)

Les formes sporadiques de la maladie sont de loin les plus fréquentes, les formes familiales ne représentant que 10% des patients mais de nouvelles pistes génétiques ont été découvertes récemment notamment avec la mutation du gène TDP-43.(7–10)

B. Facteurs de risque

L'étude des facteurs de risque est difficile devant la faible incidence de la maladie.

Plusieurs facteurs liés au mode de vie et environnementaux ont été évoqués et certains semblent pertinents. Cependant leur association avec la maladie n'a pu être démontrée de manière reproductible et certaine. En effet, la plupart des études reste contradictoires à ce sujet. (11)

Concernant le mode de vie, on peut citer la pratique du football (12) ou du football américain (13), le tabagisme (14), un antécédent d'électrocution (15) ou de traumatisme crânien (16), une profession dans le domaine militaire (17) ou exposée à des champs magnétiques (18), le régime alimentaire (19) ou une pratique sportive intensive (20). Ce dernier est un facteur pronostique dont la pertinence a été récemment débattue. (21)

Sur le plan environnemental, on peut citer l'exposition au plomb (22), aux herbicides et pesticides (23), aux organophosphorés ou aux solvants (24).

Un âge entre 65 et 75 ans et des antécédents familiaux de SLA semblent être les facteurs de risque les plus pertinents. (1,2,11)

C. Physiopathologie

Aujourd'hui, la physiopathologie responsable de la dégénérescence progressive et extensive des neurones moteurs centraux et périphérique dans la SLA reste encore inconnue. Elle reste l'objet de nombreuses recherches ces dernières années. L'hypothèse principale est une origine multifactorielle avec une interaction entre des facteurs génétiques, environnementaux et moléculaires.(25)

Plusieurs gènes sont reconnus comme ayant une implication dans la maladie. Certains sont responsables de formes familiales avec un mode de transmission complexe. D'autres sont seulement considérés comme de simples marqueurs de formes sporadiques.

On peut citer par exemple la mutation au niveau de la superoxyde dismutase 1 (SOD1) qui est retrouvée dans 20% des formes familiales et 5% des formes sporadiques. Ces gènes restent cependant des facteurs de susceptibilité et ne sont pas les seuls responsables de la survenue de la maladie.(8,26,27)

D. Diagnostic

Le diagnostic de la SLA s'effectue devant l'association de signes cliniques, d'une évolutivité caractéristique et sur les résultats de l'électromyogramme. Après avoir éliminé d'éventuels diagnostics différentiels, la synthèse des examens permet de déterminer la probabilité du diagnostic grâce aux critères diagnostic d'El Escorial révisés ou aux critères d'Awaji-Shima (28–30) .

Le délai moyen entre les premiers signes cliniques et le diagnostic de la maladie est d'environ 14 mois, ce qui met en relief le caractère progressif et insidieux de la maladie.(31)

1. Diagnostic clinique

Les différents signes cliniques de la maladie dépendent du degré d'atteinte des motoneurons centraux (MNC) ou périphériques (MNP). Cette atteinte est purement motrice sans composante sensitive.

Les corps cellulaires des MNC sont situés dans le cortex moteur et donnent naissance au faisceau pyramidal. Pour les MNP, les corps cellulaires sont situés dans le tronc cérébral et la moelle épinière.

L'atteinte du MNC est caractérisée au niveau spinal par un syndrome pyramidal et au niveau bulbaire par un syndrome pseudo-bulbaire, des bâillements, des déficits moteurs.

L'atteinte du NMP se traduit au niveau spinal par un déficit moteur d'intensité variable, une amyotrophie, des fasciculations et des crampes, une diminution des réflexes ostéo-tendineux et une hypotonie. Au niveau bulbaire, on retrouve une stase salivaire, une abolition du réflexe nauséux, une amyotrophie de la langue et surtout une dysphagie, une dysarthrie, une dysphonie et des fausses routes.

C'est l'association de ces différents signes cliniques dans plusieurs territoires avec une évolution progressive et irréversible qui permettra d'évoquer la SLA qui devra être confirmée avec un électromyogramme (27,32).

Certains signes cliniques atypiques peuvent exister comme des troubles sphinctériens, des atteintes cognitives ou extrapyramidales. On parle alors de SLA atypiques appelées formes SLA-plus.(33)

Il existe différentes formes cliniques de la SLA, on peut citer :

- La forme dite « spinale » débutant au niveau des membres qui représente plus de deux tiers des patients. (27,34,35)
- La forme dite « bulbaire », qui représente environ 20% des patients(1,11,27,34)
- La forme atypique décrite précédemment appelées SLA-plus
- La forme de début respiratoire qui est rare environ 5 %.(36)

2. Examens paracliniques

Le principal examen paraclinique à visée diagnostic est l'électroneuromyogramme. Il est réalisé selon un protocole standardisé, par un neurologue garant d'une corrélation pertinente avec la clinique. Il objective en détection des signes de dénervation, active et chronique, intéressant les muscles des territoires déficitaires moteurs. Il n'objective pas d'anomalie en stimulodétection motrice (notamment pas de troubles de conduction nerveuse de type bloc de conduction motrice sur les racines ou les troncs nerveux), ni de trouble de la jonction neuromusculaire, ni d'atteinte des potentiels sensitifs (30,37,38).

L'étude des potentiels évoqués moteurs par stimulation magnétiques peuvent être aussi une aide au diagnostic.

En cas de doute, une nouvelle évaluation peut être effectuée à 3 mois et une évolutivité peut être un critère diagnostic.

Les autres examens paracliniques ont pour but d'éliminer les nombreux diagnostics différentiels. Il s'agit de l'IRM cérébrale et médullaire, l'hémogramme, la VS et la CRP, l'électrophorèse des protéines sériques, l'analyse du liquide céphalo-rachidien, la recherche d'anticorps anti-MAG et anti récepteur de l'acétylcholine, du dosage de la calcémie, phosphorémie, TSH, vitamine B12, des anticorps anti-nucléaires et enfin des sérologies VIH, Lyme et syphilis. (30,32,35,37,38)

3. Enquête génétique

En pratique, cette enquête n'est proposée que pour les suspicions de formes familiales, c'est-à-dire au moins deux cas dans une même famille quel que soit le degré de parenté. (38)

4. Critères diagnostics

Le diagnostic positif de la maladie repose donc sur l'association d'une atteinte des NMC et des NMP dans différents territoires objectivée par l'électroneuromyogramme, évoluant de façon progressive et irréversible et en l'absence de diagnostic différentiel.

Différents critères diagnostiques ont été proposés pour standardiser le diagnostic positif de la SLA. Il s'agit des critères d'Awaji-Shima et des critères d'El Escorial révisés. Ces derniers permettent notamment de classer le diagnostic de la SLA en 3 catégories : diagnostic « certains », « probable » et « possible ». (29)

Le retentissement fonctionnel de la maladie peut ensuite être caractérisé par différentes échelles comme l'amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised (ALSFERS-R). (39)

E. Evolution de la maladie

La survie globale dans la maladie est en moyenne de 36 mois avec une variabilité parfois importante puisque certaines formes lentes présentent une survie de l'ordre d'une dizaine d'années (1,2,40).

L'évolution progressive de la maladie est irréversible et conduit systématiquement au décès. Elle se traduit par une dégradation progressive de la fonction motrice volontaire par atteinte des motoneurones. La principale cause de décès dans la SLA reste la défaillance respiratoire dans 70% des cas. (41)

Plusieurs critères de mauvais pronostic ont déjà été identifiés. En effet, un âge élevé au diagnostic, une atteinte bulbaire, un IMC inférieur à 18 kg/m², une perte de plus de 5% du poids de forme au diagnostic, une décroissance importante de la créatininémie, un score ALSFRS-R altéré, l'absence de prise en charge pluridisciplinaire et une atteinte respiratoire précoce sont des critères de mauvais pronostic.

A l'inverse, un âge jeune au diagnostic et un délai important entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic sont corrélés à une meilleure survie globale.(1,11,34,40,42–49)

Concernant l'atteinte respiratoire, plusieurs critères du bilan respiratoire dans la SLA ont été évalués. Pour la spirométrie, une CVF inférieure à 50% de sa valeur théorique voire 80% dans certaines études est un facteur de mauvais pronostic (47,50–52). Pour l'exploration des muscles respiratoires, une baisse de la pression inspiratoire maximale (P_Imax) est de mauvais pronostic, sans valeur seuil établie (53), tandis qu'une valeur inférieure à 40 cmH₂O est corrélée à un mauvais pronostic pour la pression inspiratoire maximale lors du reniflement (SNIP). La valeur pronostique du SNIP apparaît dans certaines études comme supérieure à celle de la CVF(54).

Enfin, l'association d'une P_Imax et SNIP inférieurs à 60% de la théorique constitue un facteur de mauvais pronostic (55). Ce critère a été retenu dans les recommandations françaises sur la prise en charge de la SLA. (52)

F. Prise en charge

L'ensemble des recommandations souligne l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire de la SLA.(38)

Dans le traitement de fond de la maladie, seul le riluzole a démontré son efficacité pour prolonger la survie des patients. Il est le seul à disposer d'une AMM et il est recommandé dès que le diagnostic est posé.(56)

Le traitement par alpha-tocophérol pourrait aussi ralentir la progression de la maladie grâce à sa fonction anti-oxydante. Son utilisation est recommandée en association avec le riluzole.(57,58)

Les autres traitements sont à visée symptomatique afin de lutter contre les douleurs, les crampes, la spasticité, les troubles de l'humeur, la stase salivaire et les complications du décubitus.

L'orthophonie, la kinésithérapie, l'ergothérapie, la prise en charge psychologique, socio-économique et le soutien des aidants jouent bien sûr un rôle fondamental.(32,37)

Plusieurs études ont souligné l'importance de la prise en charge par une équipe de soins palliatifs pour améliorer la qualité de vie du patient.(59)

La prise en charge nutritionnelle est aussi très importante avec en cas de dénutrition le recours possible à une nutrition entérale par gastrostomie. Cette dernière n'a pas démontré une amélioration de la survie des patients mais une amélioration de leur qualité de vie.(60)

Enfin, la prise en charge respiratoire est bien sûr indispensable puisqu'il s'agit d'un facteur pronostique déterminant dans la maladie.

La mise en place de techniques améliorant le drainage bronchique est nécessaire lorsque qu'une diminution de l'efficacité de la toux est mise en évidence. Ceci correspond à un débit expiratoire de pointe à la toux (DEP à la toux) inférieur à 160 L/min.(61,62)

La mise en place d'une ventilation non invasive (VNI) est fondamentale dans la prise en charge de la SLA lorsqu'elle est indiquée. En effet, la VNI permet une augmentation de la survie globale et une amélioration de la qualité de vie des patients dans plusieurs études.(63–69)

La VNI est indiquée dans plusieurs situations, comme une CVF < 50%, la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil ou la présence d'une hypoventilation alvéolaire diurne ou nocturne. Une dysfonction diaphragmatique objectivée par une chute de la CVF en décubitus supérieure à 20% de la valeur assise, une mesure du SNIP inférieure à 40cmH₂O ou une mesure de la pression buccale par stimulation diaphragmatique électromagnétique (Pbstim) ou une P_Imax inférieure à 60 cmH₂O, peuvent aussi participer dans la décision de la mise en place d'une VNI. (55,57,67)

La facilité de mise en place d'une VNI supplante en première intention la ventilation par le biais d'une trachéotomie (70). Outre son caractère invasif pour le patient, cette dernière nécessite une prise en charge plus lourde du patient avec souvent l'implication de ses proches. Cependant, la discussion de cette éventualité thérapeutique doit être abordée avec le patient devant l'évolutivité inexorable de la maladie. La question de la trachéotomie doit être évoquée chez les patients présentant un encombrement bronchique important une dépendance à la VNI proche de 24 H/24 ou en cas d'échec ou d'intolérance de la VNI. A noter que l'échec de la VNI est souvent lié à la présence de signes bulbaires important qui rendent difficile la ventilation au masque (65).

La trachéotomie nécessite une décision collégiale avec une information claire donnée au patient et surtout à son entourage qui sera amené à lui dispenser des soins. Il est important de recueillir les directives anticipées du patient vis-à-vis de l'intubation et d'une trachéotomie.(37,71) Malheureusement, la majorité des trachéotomies s'effectuent aujourd'hui dans un contexte d'urgence lors d'une détresse respiratoire.(55)

Les recommandations européennes sur la prise en charge de la SLA proposent un diagramme décisionnel pour la mise en place d'une ventilation invasive ou non. Celui-ci met l'accent sur l'importance de mettre en place une VNI en première intention en l'absence d'atteinte bulbaire sévère et sur le choix du patient (72).

G. Suivi

Les recommandations actuelles préconisent un suivi au sein d'un centre expert de la SLA. Ce suivi doit s'intégrer dans une prise en charge pluridisciplinaire. Devant le caractère évolutif il doit être régulier.

Plusieurs points importants doivent être évalués avec l'intervention de différents intervenants : neurologue, pneumologue, médecin traitant, psychiatre, nutritionniste, diététicien, équipe de soins palliatifs, kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute, psychologue, assistante sociale, infirmière.

Premièrement, l'évaluation des incapacités avec des échelles comme l'ALSFRS-R, l'évaluation du périmètre de marche, l'APA, l'évaluation de la douleur et la qualité de vie. Ceci associé à une prise en charge sociale.

Deuxièmement, l'évaluation de l'atteinte motrice avec évaluation de la fonction musculo-squelettique, de la spasticité et de l'atteinte bulbaire (phonation, parole, déglutition, stase salivaire)

Ensuite, l'état nutritionnel avec l'analyse de l'IMC, des apports nutritionnels et des marqueurs biologiques comme l'albuminémie.

Puis, l'évaluation cognitive et psychologique avec une attention particulière pour les aidants et l'entourage du patient

Enfin, l'évaluation de la fonction respiratoire est fondamentale et doit être régulière, idéalement de façon trimestrielle.(32,37,38,52,73)

II. Evaluation respiratoire

L'évaluation respiratoire est un point clé dans le suivi des patients présentant une sclérose latérale amyotrophique.

Selon les recommandations (38) cette évaluation comprend un examen clinique, des valeurs spirométriques, une exploration de la force musculaire respiratoire et dans une moindre mesure l'analyse des volumes pulmonaires.

A. Evaluation clinique

L'évaluation clinique bien qu'elle n'ait qu'une valeur qualitative fait partie intégrante de l'évaluation respiratoire.(52)

Il est nécessaire de caractériser le retentissement de la défaillance respiratoire dans la vie quotidienne. On s'attachera à rechercher une dyspnée d'effort, de repos et de décubitus par l'intermédiaire d'échelles comme les échelles ALSFRS de dyspnée/orthopnée ou l'échelle de BORG modifiée (Annexe 1) (74). La présence d'une orthopnée et d'une respiration paradoxale en décubitus sera le reflet d'une atteinte diaphragmatique. On apportera une attention particulière aux mouvements thoraciques et abdominaux lors de la respiration en volume courant. Une polypnée et des signes évoquant une augmentation de la commande ventilatoire (recrutement accru des muscles respiratoires accessoires, contraction abdominale à l'inspiration, battement des ailes du nez) seront un signe de gravité en situation aiguë et un signe d'atteinte diaphragmatique ancienne en situation chronique.

L'interrogatoire doit rechercher un retentissement de la maladie sur le sommeil avec une dyssomnie, des pauses respiratoires, céphalées matinales, une nycturie ou une somnolence excessive diurne. Ces signes doivent motiver la réalisation d'une oxymétrie nocturne ou idéalement d'une polygraphie ventilatoire/polysomnographie. L'oxymétrie nocturne fait partie du bilan initial systématique de la SLA et sera répétée de façon semestrielle.(37,38)

Enfin, on recherchera un encombrement bronchique ou laryngé ainsi que la présence de fausses routes itératives.

B. Gazométrie artérielle

Cet examen permettra de rechercher une hypoventilation alvéolaire qui sera le reflet indirect d'une dysfonction musculaire respiratoire. On recherchera la présence d'une hypercapnie, d'une hypoxémie et une augmentation des bicarbonates sériques témoignant d'une hypoventilation nocturne. La gazométrie est cependant peu sensible pour mettre en évidence une dysfonction musculaire respiratoire. L'hypercapnie qui apparaît de manière tardive dans la maladie est un critère de gravité et l'hypoxémie est corrélée à la sévérité de l'hypoventilation alvéolaire (75). Une hypoxémie plus sévère devra faire rechercher une pathologie associée.

La PCO₂ transcutanée nocturne est un outil qui pourra détecter une hypoventilation nocturne, tout comme une augmentation des bicarbonates sériques sans hypercapnie sur une gazométrie artérielle diurne, idéalement au réveil (76).

L'oxymétrie nocturne est un examen important dans la SLA et devra être réalisée devant toute suspicion d'hypoventilation nocturne. Elle sera un critère de mise en place de VNI nocturne si elle est anormale (pourcentage de temps de saturation artérielle en oxygène inférieure à 90%, supérieur à 5 % du temps d'enregistrement).(38)

C. Spirométrie et mesure des volumes pulmonaires

En routine, l'évaluation des muscles respiratoire se fait au minimum sur l'analyse de la CV ou de la CVF qui est un examen facile à obtenir en spirométrie. Cependant cet examen est classiquement considéré comme peu sensible (77). La chute de la CV apparaît surtout à un stade avancé de l'atteinte musculaire du fait de sa relation curvilinéaire avec la force inspiratoire. Une CV normale n'élimine pas une faiblesse musculaire respiratoire du fait de sa mauvaise sensibilité. Elle reste cependant un examen utile dans la surveillance de routine de la maladie et de nombreuses études montrent sa corrélation à la survie dans la SLA (50).

Une chute de la CVF en décubitus de plus de 15% (78) ou 25% (79,80) par rapport à la position assise permet aussi de mettre en évidence une atteinte diaphragmatique sévère. Ce critère présente lui aussi une sensibilité médiocre mais deux études ont mis en évidence sa bonne corrélation avec l'atteinte diaphragmatique dans la SLA (80,81).

Un aspect en dent de scie de la courbe débit-volume sera parfois présent en cas d'atteinte glottique liée aux signes bulbaires de la SLA.

Un rapport de Tiffeneau abaissé permettra éventuellement de diagnostiquer une pathologie respiratoire obstructive associée.

La capacité pulmonaire totale (CPT) et la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) sont souvent moins altérées que la CV et ont moins d'intérêt pour la surveillance de la force musculaire. Cet examen reste important car la valeur de la CPT et de la CRF sera nécessaire pour l'interprétation des pressions inspiratoires chez les patients avec un trouble ventilatoire obstructif. En effet, une distension importante provoque une diminution de la force inspiratoire par désavantage mécanique du diaphragme .(82)

D. Evaluation spécifique musculaire respiratoire non invasive

1. Pression inspiratoire maximale (P_Imax)

Il s'agit de la mesure de la pression inspiratoire à la bouche lors de manœuvres statiques. Il est demandé au patient de maintenir durant quelques secondes un effort respiratoire maximal contre des voies aériennes supérieures fermées. La mesure peut s'effectuer au volume de la CRF ou au VR.

La valeur de la pression inspiratoire soutenue en plateau est préférable à celle au pic car cette dernière serait moins reproductible.

Plusieurs mesures sont effectuées compte tenu de l'effet d'apprentissage. La meilleure de trois valeurs consécutives avec une reproductibilité de moins de 20% sera retenue.(55,77)

La valeur de ce test est associée à la survie dans la SLA (53) et une valeur seuil de 60 cmH₂O est évoquée dans certaines études (83). Ce test présente plusieurs limites.

Il s'agit d'une manœuvre volontaire peu physiologique qui met en jeu l'ensemble des muscles respiratoire. La contribution du diaphragme est très variable d'un patient à l'autre. Un test bien reproductible peut très bien masquer un effort sous maximal lors de l'examen (77).

Cependant, une P_Imax normale est rarement compatible avec une atteinte diaphragmatique importante. Il existe différentes valeurs théoriques pour la P_Imax. En pratique, selon *Polkey et al.* une P_Imax supérieure à - 70 cmH₂O chez la femme et 80 cmH₂O chez l'homme traduit l'absence d'une dysfonction diaphragmatique significative (84).

2. Pression inspiratoire maximale lors du reniflement (SNIP)

Il s'agit d'effectuer un effort de reniflement maximal à partir de la CRF, aussi intense et rapide (< 500 ms) que possible. La mesure de la pression s'effectue au niveau d'une seule narine, l'autre narine et la bouche restant imperméable. Cette manœuvre volontaire est plus naturelle et donc plus aisément réalisable que la P_Imax. Ceci explique que les valeurs du SNIP sont souvent plus élevées. Cet examen explore comme la P_Imax la force musculaire globale et non spécifiquement le diaphragme. L'implication du diaphragme est donc la aussi très variable d'une personne à l'autre.

Comme la P_Imax, le SNIP est une manœuvre volontaire et donc dépendante de la coopération du patient. Ce dernier a tout de même l'avantage de s'affranchir en partie de la difficulté de mesures liées à la fermeture de bouche imparfaite dans l'atteinte bulbaire de la SLA. Par ailleurs, une obstruction nasale importante sera un obstacle à la réalisation de cet examen.(77,85)

Il existe des valeurs théoriques pour le SNIP (86). On considère qu'une valeur inférieure à - 70 cmH₂O chez l'homme et à - 60 cmH₂O chez la femme traduit une faiblesse inspiratoire significative (55,77,84).

En pratique, c'est la meilleure valeur entre la P_Imax et la SNIP qui sera retenue comme significative car ces manœuvres explorent les mêmes fonctions musculaires.

3. Mesure de la pression buccale sous stimulation diaphragmatique électromagnétique (P_bstim)

La capacité des champs magnétiques à stimuler les tissus nerveux est connue depuis longtemps.

La création d'un champ magnétique bref et intense va provoquer une dépolarisation de la membrane des cellules nerveuses et entraîner un potentiel d'action. Le champ magnétique agit préférentiellement sur les fibres nerveuses larges en évitant les petites fibres responsables de la douleur.

Le champ magnétique est créé par le passage d'un courant électrique au travers une bobine de fil métallique. Le but est de stimuler directement les deux nerfs phréniques et leurs racines nerveuses et de mesurer spécifiquement la fonction musculaire du diaphragme. L'évaluation de la réponse diaphragmatique sera effectuée soit par la mesure de la pression buccale soit par la mesure de la pression transdiaphragmatique. Plusieurs techniques de stimulation peuvent être utilisées, nous nous intéresserons préférentiellement à la stimulation magnétique cervicale avec mesure de la pression buccale qui est celle utilisée dans cette étude.

Le patient est assis avec la tête inclinée vers l'avant et la bobine de stimulation est placée sur l'épineuse de la septième vertèbre cervicale. La mesure de la pression buccale est recueillie après stimulation lors d'un effort expiratoire de + 5 cmH₂O destiné à prévenir la fermeture de glotte sous stimulation.

Cet outil est intéressant car il ne s'agit pas d'une manœuvre volontaire et parce qu'il explore plus spécifiquement et de façon non invasive la dysfonction diaphragmatique en s'affranchissant des muscles respiratoires accessoires.(87–90). Sa principale limite est la possibilité d'une fermeture de glotte sous stimulation, altérant la transmission à la bouche de la pression trachéale.

Plusieurs études ont démontré qu'une diminution de la force musculaire diaphragmatique mise en évidence par stimulation magnétique était un facteur de mauvais pronostic. De plus, une valeur abaissée de la P_{bstim} est associée à la survenue d'une dyspnée chez les patients atteints de SLA (91,92).

4. Exploration des muscles expiratoires

L'exploration des muscles expiratoires est importante dans la SLA. En effet, une faiblesse musculaire expiratoire se traduira par une toux inefficace donc un encombrement bronchique et des infections respiratoires à répétition.

a) Le DEP à la toux

Il s'agit d'un examen facilement réalisable en routine. Il s'agit d'évaluer la pression à la bouche lors d'efforts de toux maximaux avec réalisation d'une courbe débit volume.

Une toux efficace se traduit par des pics de débits expiratoires supérieurs aux débits en expiration forcée. L'avantage du test est d'évaluer conjointement la force expiratoire et la fonction glottique, toutes deux indispensables pour une toux efficace.

On considère une toux comme inefficace pour le drainage bronchique lorsque le débit de pointe à la toux inférieur à 160 ou 180 l/min (93,94). Il a été montré plus récemment dans la SLA qu'une valeur < 240 L/min correspondait à une toux inefficace en cas d'infection respiratoire basse (95).

b) Pression expiratoire maximale (PEmax)

Le dispositif pour cette manœuvre est similaire à celui utilisé pour la mesure de la PImax. Il s'agit de la pression expiratoire maximale mesurée à la bouche soutenue une seconde à la CPT.

Cette manœuvre est difficilement réalisable car elle est peu naturelle et nécessite une très grande coopération du patient. Une toux efficace correspond à une PEmax supérieure à 40 cm H₂O (77,96).

D'autres explorations invasives sont très rarement utilisées en routine pour explorer la fonction musculaire respiratoire dans la SLA. Elles interviennent souvent au stade initial de la maladie ou même lors de l'apparition des premiers signes cliniques en cas de discordance dans les résultats réalisés usuellement. Il s'agit de manœuvres invasives avec notamment la mesure de la pression transdiaphragmatique sous simulation phrénique avec des cathéters à ballonnet.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'évaluation respiratoire est un point fondamental dans le suivi de la sclérose latérale amyotrophique. Cette évaluation regroupe de nombreux critères cliniques et paracliniques permettant d'évaluer le retentissement de la maladie sur la fonction ventilatoire du patient. Il apparait comme pertinent de définir parmi ces critères ceux les mieux liés au pronostic du patient. L'hypothèse à tester était la valeur pronostique meilleure des tests musculaires respiratoires spécifiques (notamment la Pbstim) par rapport aux valeurs spirométriques.

MATERIELS ET METHODES

I. Caractéristiques de l'étude

A. Description

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, rétrospective, réalisée du 01/01/2010 au 31/12/2013 au Centre SLA du CHRU de Lille.

B. Patients

1. Critères d'inclusion

Les patients inclus devaient présenter les caractéristiques suivantes :

- Age supérieur à 18 ans
- Sclérose latérale amyotrophique diagnostiquée comme possible, probable ou certaine selon les critères d'El Escorial
- Analyse du premier bilan respiratoire complet comprenant une spirométrie et une mesure de la PI max, du SNIP et de la Pbstim, réalisé pendant la période d'inclusion entre le 01/01/2010 et le 31/12/2013 dans le service d'exploration fonctionnelles respiratoires du CHRU de Lille.

2. Critères d'exclusion

Etaient exclus :

- Les patients présentant une comorbidité sévère influençant à court terme la survie globale
- Les patients présentant une atteinte du motoneurone non liée à la SLA
- Les patients dont le diagnostic de SLA était infirmé durant le suivi

C. Protocole de l'étude

Nous avons recueilli les données du bilan respiratoire initial de routine réalisé au CHRU de Lille chez des patients présentant une SLA. Nous avons défini comme bilan initial le premier bilan respiratoire qui comprenait au moins une spirométrie et une exploration de la force des muscles respiratoire complète par la P_Imax, le SNIP et la P_bstim. Ces données recueillies se répartissent en plusieurs catégories :

- Données démographiques et cliniques : Sexe, Age, poids, taille, IMC, tabagisme, pathologie respiratoire préexistante, forme bulbaire, délai entre les premiers signes cliniques et le diagnostic, délai entre le diagnostic et l'évaluation respiratoire, dyspnée de décubitus sur l'échelle de BORG modifiée, dyspnée d'effort, orthopnée, hypercapnie, bicarbonates sériques
- Données spirométriques et pléthysmographiques : CVF, VEMS, CPT
- Gazométrie artérielle diurne
- Données de l'exploration musculaire respiratoire : P_Imax, SNIP, P_bstim chute de la CVF en décubitus (Δ CVF_{décub}) exprimé en pourcentage, DEP à la toux

La survie globale et la survie sans ventilation ont été par la suite recueillies pour chaque patient.

II. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les meilleurs facteurs pronostiques dans le bilan respiratoire des patients présentant une sclérose latérale amyotrophique, avec comme critère de jugement principal la survie globale.

L'objectif secondaire de cette étude était de déterminer les facteurs de ce bilan respiratoire influençant la survie sans ventilation.

III. Analyse des données

A. Recueil des données

Les données ont été recueillies dans le dossier médical du patient en neurologie (Dr Danel-Brunaud) et dans le service EFR du Pr Matran au CHRU de Lille, et colligées parallèlement dans la base de données nationale sur la SLA (Cleanweb). Chaque patient a été informé sur son courrier médical de la possibilité d'utilisation de ses données médicales à des fins de recherche et a donné son accord de participation à la base Cleanweb. Par ailleurs l'analyse rétrospective des données respiratoires a obtenu l'avis favorable du CEPRO de la SPLF (n° 2009-008).

Les données ont fait l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés).

B. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement ainsi que par l'intermédiaire du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage.

La survie globale et la survie sans ventilation ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier.

La sélection des facteurs associés à la survie globale et à la survie sans ventilation a été réalisée par l'intermédiaire de modèles de Cox ajustés sur le délai entre le diagnostic et la première évaluation respiratoire.

Une analyse multivariée a ensuite été lancée en incluant dans le modèle les facteurs associés à la survie globale qui ressortaient significativement lors de l'analyse univariée. Une procédure de sélection de variable de type BACKWARD a été utilisée afin d'exclure du modèle à chaque itération la variable qui était la moins liée à la survie globale.

Le seuil de significativité a été fixé à 0.05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

RESULTATS

I. Description de la population

A. Données cliniques

Nous avons inclus dans cette étude 97 patients. La proportion d'hommes et de femmes était respectivement de 62 et 38 %. L'âge moyen était de 59 ans ($\pm 10,7$) et l'indice de masse corporelle (IMC) moyen de 26,2 kg/m² ($\pm 4,6$).

Le tabagisme ancien ou non sevré représentait 48,5% des patients et seulement 4% présentait une pathologie respiratoire associée (asthme ou BPCO).

Dans cette étude une forme bulbaire de la SLA était présente chez 20 patients soit 20,6%.

L'ensemble des patients bénéficiaient d'un traitement par riluzole.

Il existait une dyspnée d'effort chez 39,6% des patients et malheureusement cette dyspnée n'a pu être quantifiée dans cette étude par manque de données.

Enfin, la présence d'une orthopnée, existait chez 24 (24,7%) patients. La valeur médiane de l'orthopnée sur l'échelle de BORG était de 0 (IQR 0 ; 0,8). On remarque que 12 patients présentaient une dyspnée supérieure ou égale à 3 sur cette échelle (Tableau 1).

Variables	Modalités	N (%)
Sexe	Homme	60 (61.9)
	Femme	37 (38.1)
Âge (années)	Moyenne \pm Ecart-type	59.2 \pm 10.7 (31-83)
Indice de Masse Corporelle (en kg/m²)	Moyenne \pm Ecart-type	26.2 \pm 4.6 (17.2-40.3)
Tabagisme		47/97 (48.5)
Présence d'une pathologie respiratoire	Non	93 (95.9)
	Asthme	2 (2.1)
	BPCO	2 (2.1)
Type de diagnostic	Certain	24 (25.8)
	Probable	34 (36.6)
	Possible	35 (37.6)
SLA de forme bulbaire	Oui	22/77 (20.6)
Présence d'une dyspnée d'effort	Non	58 (60.4)
	Oui	38 (39.6)
Présence d'une orthopnée	Non	73 (75.3)
	Oui	24 (24.7)
Dyspnée de décubitus sur l'échelle de Borg	Médiane (IQR)	0.0 (0.0 ; 0.8)
Dyspnée de décubitus sur l'échelle de Borg (seuil à 0)	0	68 (70,8)
	> 0	28 (29,2)

Tableau 1 : Données cliniques

B. Données paracliniques

Sur le plan gazométrique, une hypercapnie définie par une PaCO₂ supérieure à 45mmHg ou un dosage des bicarbonates supérieurs à 27mmol/L ont été mis en évidence respectivement chez 11 (12,9%) et 22 (25,9%) patients.

Concernant les données spirométriques, le pourcentage de CVF par rapport à la valeur théorique (CVF%théo) était en moyenne de 88,2% (\pm 21,7). De plus, 18 (18,6 %) patients possédaient une CVF inférieure à 70% de la valeur théorique.

L'exploration du débit expiratoire de pointe à la toux retrouvait une valeur moyenne de 341 L/min (\pm 128). Une toux totalement inefficace définie dans cette étude par un DEP à la toux inférieur ou égal à 180L/min était diagnostiquée chez 13 (13,5%) patients.

La valeur de la Pimax et du SNIP en pourcentage par rapport à la valeur théorique (Pimax%théo et SNIP%théo) étaient en moyenne de 60% (\pm 30,0) pour ces deux examens. En outre, le meilleur pourcentage de Pimax%théo ou SNIP%théo pour chaque patient était en moyenne de 70 % (\pm 30). Ce pourcentage était strictement inférieur à 60% pour 45 patients soit 46,4%.

Le Δ CVFdécub, défini comme la diminution de la CVF en décubitus par rapport à la position assise exprimée en pourcentage, était en moyenne de 8,8% (\pm 11,6). Une valeur seuil de 15% a été choisie pour cette étude et 17 (21,3%) patients présentaient une chute de la CVF en décubitus supérieure ou égale à ce seuil.

Enfin, la valeur moyenne de la pression buccale par stimulation diaphragmatique magnétique (Pbstim) était de 8,5 cmH₂O (\pm 5,5). On remarque que 48 patients (49,5%) présentaient une valeur de Pbstim strictement inférieure à 7 cmH₂O. (Tableau 2)

Variables	Modalités	N (%)
DEP à la toux (L/min) (n = 91)	Moyenne ± Ecart-type	341.4 ± 128.5
Toux	Inefficace	13/96 (13.5)
Hypercapnie	Oui	11/85 (12.9)
Bicarbonates sanguins supérieurs à 27 mmol/l	Oui	22/85 (25.9)
Capacité vitale forcée (L)	Moyenne ± Ecart-type	3.3 ± 1.2
CVF%théo	Moyenne ± Ecart-type	88.2 ± 21.7
CVF%théo (seuil à 70%)	< 70%	18/97 (18,6)
Chute de CVF en décubitus (%) (n = 80)	Moyenne ± Ecart-type	8.8 ± 11.6
Chute de la CVF en décubitus (seuil à 15%)	≥ 15%	17/80 (21,3)
VEMS (L)	Moyenne ± Ecart-type	2.5 ± 0.9
VEMS%théo	Moyenne ± Ecart-type	85.4 ± 20.6
CPT (L) (n = 65)	Moyenne ± Ecart-type	5.6 ± 1.3
CPT % théo	Moyenne ± Ecart-type	91.2 ± 14.7

Tableau 2 : Données paracliniques

Variables	Modalités	N (%)
Pbstim (cmH2O) (n = 97)	Moyenne ± Ecart-type	8.5 ± 5.5
Pbstim (seuil à 7 cmH2O)	< 7	48/97 (49,5%)
PImax (cmH2O) (n = 96)	Moyenne ± Ecart-type	54.0 ± 28.2
PImax % théo	Moyenne ± Ecart-type	60 ± 30
SNIP (cmH2O) (n = 97)	Moyenne ± Ecart-type	56.9 ± 27.0
SNIP % théo	Moyenne ± Ecart-type	60 ± 30
Meilleure valeur de PImax ou de SNIP (cmH2O)	Moyenne ± Ecart-type	62.8 ± 28.2
Meilleur PImax ou SNIP % théorique	Moyenne ± Ecart-type	70 ± 30
Meilleur pourcentage par rapport à la valeur théorique de PImax ou de SNIP (seuil à 60%)	< 60%	45/97 (46,4)

Tableau 2 bis : Données paracliniques

Par la suite, les variables ont été analysées à l'aide d'une matrice de corrélation. Certaines d'entre elles sont représentées dans le tableau 3. On remarque que la Δ CVFdécub est modérément corrélée à la Pbstim et n'est pas corrélée avec la CVF%théo. Par ailleurs, il existe une corrélation entre la Pbstim et la CVF%théo ou la force inspiratoire globale (PImax ou SNIP). Enfin, la PImax et le SNIP sont des variables bien corrélées entre elles.

R p	BORG décubitus	CVF%théo	Δ CVFdécub	PImax%théo	SNIP%théo	SNIP ou PImax meilleur %théo	Pbstim
BORG décubitus	1	-0.20660 0.0434	0.17653 0.1173	-0.23822 0.0201	-0.23159 0.0232	-0.29521 0.0035	-0.27636 0.0064
CVF%theo	-0.20660 0.0434	1	-0.18869 0.0937	0.61000 <.0001	0.66386 <.0001	0.66839 <.0001	0.55642 <.0001
Δ CVFdécub	0.17653 0.1173	-0.18869 0.0937	1	-0.13688 0.2290	-0.18721 0.0963	-0.19161 0.0886	-0.37767 0.0006
PImax%théo	-0.23822 0.0201	0.61000 <.0001	-0.13688 0.2290	1	0.69792 <.0001	0.87458 <.0001	0.59818 <.0001
SNIP%théo	-0.23159 0.0232	0.66386 <.0001	-0.18721 0.0963	0.69792 <.0001	1	0.89176 <.0001	0.56368 <.0001
SNIP ou PImax meilleur %théo	-0.29521 0.0035	0.66839 <.0001	-0.19161 0.0886	0.87458 <.0001	0.89176 <.0001	1	0.63996 <.0001
Pbstim	-0.27636 0.0064	0.55642 <.0001	-0.37767 0.0006	0.59818 <.0001	0.56368 <.0001	0.63996 <.0001	1

Tableau 3 : Matrice de corrélation (Spearman).

C. Données de suivi

Comme nous l'avons vu précédemment, un délai prolongé entre les premiers signes cliniques et le diagnostic de la maladie est un critère de bon pronostic. Dans cette étude, la médiane de ce délai était de 8 mois (IQR 6.0 ; 13.0).

Le délai médian entre le diagnostic de la maladie et la réalisation du bilan respiratoire était en moyenne de 2 mois (IQR 0.0 ; 8.0).

Dans la population de l'étude, 80 patients soit 82,5% sont décédés et 17 patients soit 17,5% ont été perdus de vue.

La médiane de survie globale était de 29 mois (IQR 17.0 ; 35.0) (figure 1) et le délai médian entre le diagnostic et la date des dernières nouvelles était de 58 mois (IQR 39.0 ; 83.0) pour les patients perdus de vue.

Enfin, 51 patients ont bénéficié d'une ventilation non invasive et la médiane de survie sans ventilation était de 19,7 mois (IQR 12.0 ; 22.0) (figure 2). (Tableau 4)

Variable	Modalités	N (%)
Décès	Oui	80/97 (82.5)
Délai entre les premiers signes cliniques de la maladie et le diagnostic (en mois)	Médiane (IQR)	8.0 (6.0 ; 13.0)
Délai entre le bilan respiratoire et le diagnostic (mois)	Médiane (IQR)	2.0 (0.0 ; 8.0)
Survie globale (mois) (n =81)	Médiane (IQR)	29.0 (17.0 ; 35.0)
Délai de survie sans ventilation mécanique (mois) (n = 51)	Médiane (IQR)	19.71 (12.0 ; 22.0)
Délai entre le diagnostic et la date des dernières nouvelles (mois) (n = 16)	Médiane (IQR)	58.0 (39.0 ; 83.0)

Tableau 4 : Données de suivi

Figure 1 : courbe de survie globale en mois

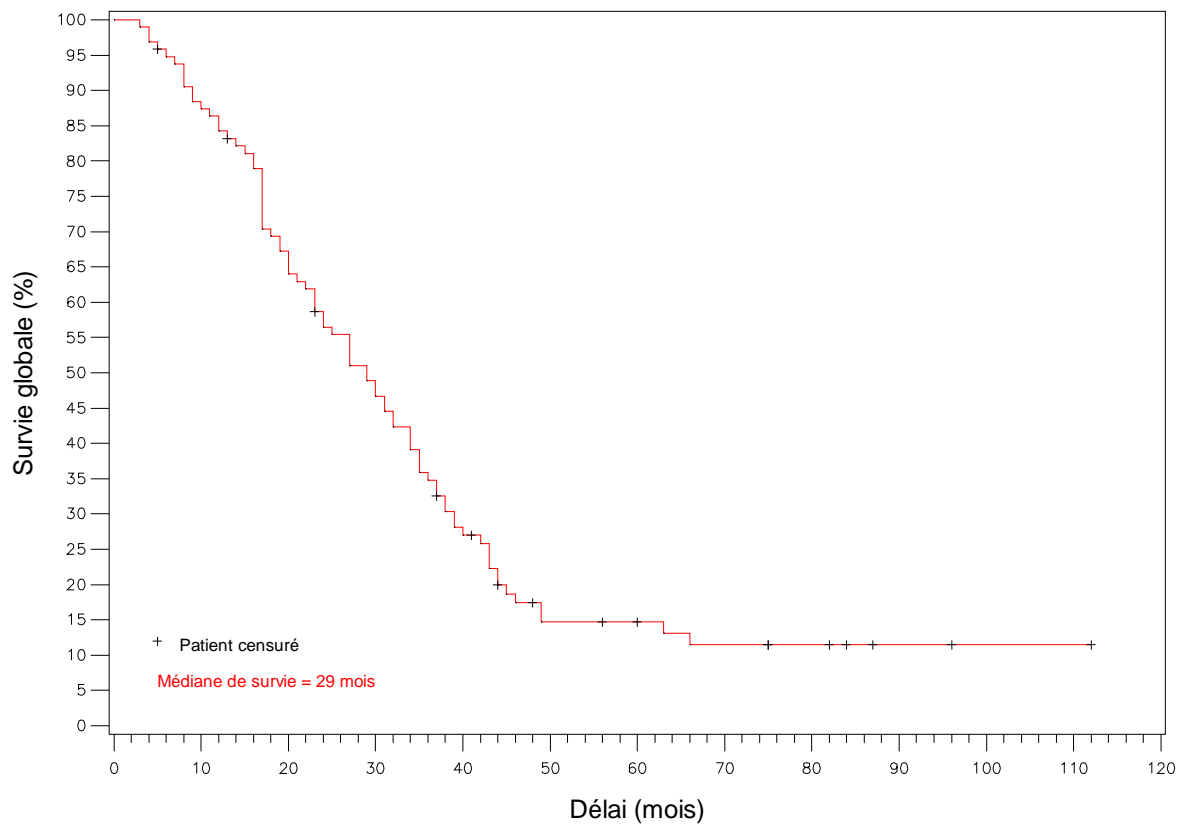
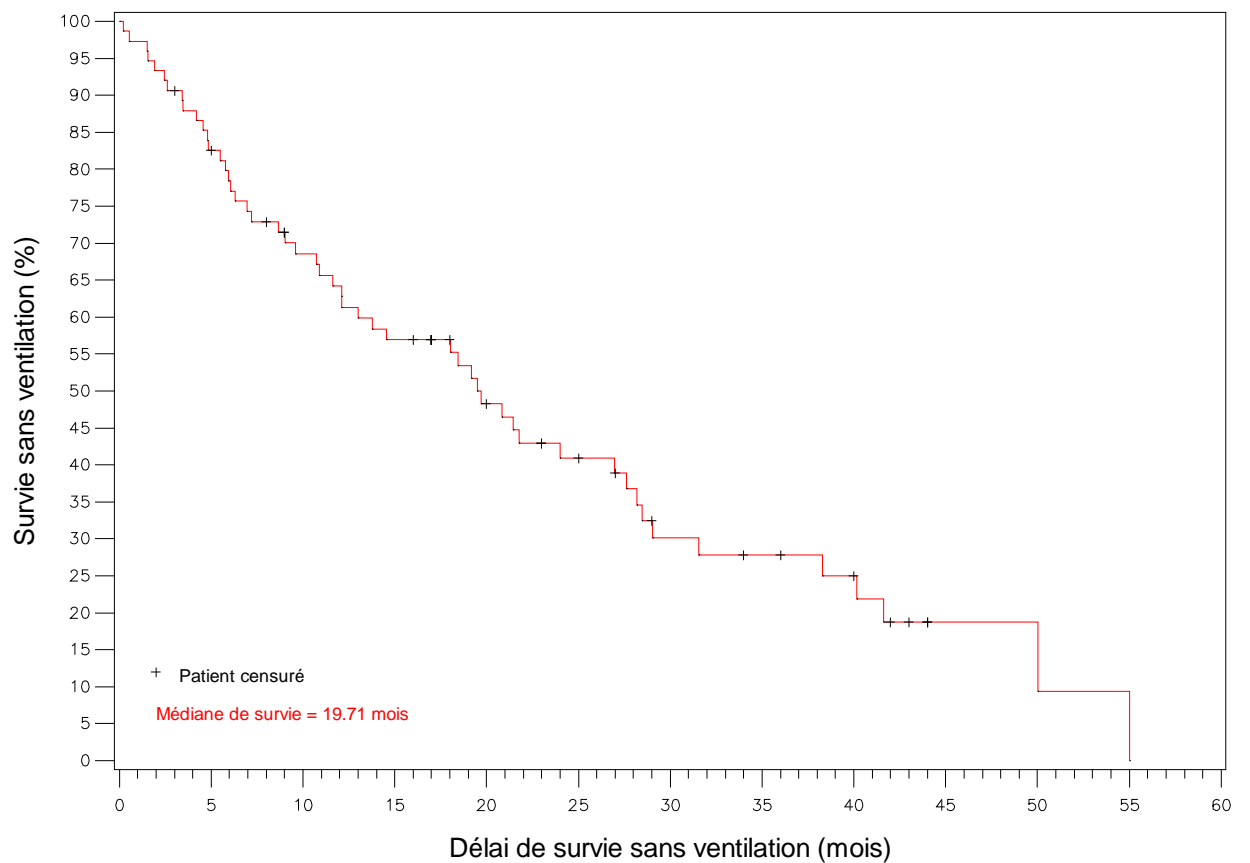


Figure 2 : courbe de survie sans ventilation en mois



II. Analyse univariée

Dans cette étude l'analyse univariée de la survie globale et la survie sans ventilation ont été ajustées sur le délai entre le diagnostic et le bilan respiratoire pour chaque patient.

En effet, ce délai est très variable d'un patient à l'autre et en pratique il est parfois prolongé. Or, la sclérose latérale amyotrophique est une maladie rapidement progressive, ce délai peut donc fortement influencer les résultats du bilan respiratoire. Cette hypothèse s'est confirmée en comparant les résultats de l'analyse univariée sans et avec ajustement. Ce dernier a permis d'améliorer la significativité des résultats sans modifier le nombre de facteur influençant le pronostic de la maladie.

Concernant le bilan fonctionnel respiratoire, l'ensemble des variables ont été analysées dans un premier temps en continu sans valeur seuil établie. Pour améliorer la significativité et disposer d'un résultat ayant un intérêt en pratique clinique, l'ensemble des résultats excepté l'âge, est exprimé pour chaque variation de 10 points de la variable analysée.

A. Survie globale

Après ajustement sur le délai entre le diagnostic et le bilan respiratoire plusieurs facteurs pronostic ont pu être mis en évidence. (Tableau 5)

L'âge apparait comme un facteur de mauvais pronostic avec un hazard ratio par an de 1,045, IC 95% [1.022 - 1.069]. Il en est de même pour la majoration de la dyspnée de décubitus sur l'échelle de BORG.

On remarque qu'il existe seulement une tendance concernant l'hypercapnie et la présence de bicarbonates sériques supérieurs à 27 mmol/L qui apparaîtraient comme des facteurs de mauvais pronostic.

De plus, l'augmentation du délai entre les premiers signes cliniques de la maladie et le diagnostic est un facteur de bon pronostic.

La CVF et la CPT exprimées en pourcentage de la valeur théorique sont des facteurs de bon pronostic lorsqu'ils sont élevés avec respectivement des hazard ratio de 0,84 IC95% [0.757 - 0.932] et 0,765 IC95% [0.659 - 0.889].

Il est intéressant de noter que le VEMS en pourcentage de la valeur théorique apparaît lui aussi comme un facteur de bon pronostic lorsqu'il est élevé avec un hazard ratio de 0,781 IC95% [0.695 - 0.877].

Une PImax%théo et un SNIP%théo élevés sont des facteurs de bon pronostic dans cette étude. Le meilleur pourcentage de ces deux variables pour chaque patient, reste un facteur de bon pronostic lorsqu'il est élevé avec un hazard ratio de 0,82 IC95% [0.742 - 0.905].

Une valeur élevée de la pression buccale par stimulation magnétique diaphragmatique est un facteur de bon pronostic avec un hazard ratio égal à 0,934 IC95% [0.895 - 0.974].

Concernant la mise en place d'une ventilation non invasive, celle-ci permet d'améliorer la survie globale significativement.

Enfin, un Δ CVFdécub avec une valeur supérieure ou égale à 20% apparaît comme un facteur de mauvais pronostic important avec un hazard ratio de 2,33 IC95% [1.225 - 4.43]. Une valeur supérieure ou égale à 15% était elle aussi un facteur de mauvais pronostic dans cette étude.

Variables	p	Hazard ratio	[IC] 95%
Age (années)	<0.01	1.045	[1.022 - 1.069]
Sexe féminin	0.2	0.741	[0.469 - 1.172]
IMC (kg/m ²)	0.6524	1.011	[0.965 - 1.059]
Délai entre les premiers signes cliniques et le diagnostic (mois)	0.0225	0.966	[0.939 - 0.995]
Forme bulbaire	0.1571	1.455	[0.865 - 2.447]
Orthopnée	0.4513	1.212	[0.735 - 2]
Dyspnée d'effort	0.5325	1.155	[0.735 - 1.814]
Hypercapnie	0.0567	1.954	[0.981 - 3.89]
Bicarbonates > 27 mmol/L	0.0530	1.691	[0.993 - 2.88]
BORG décubitus	0.0364	1.165	[1.01 - 1.345]

Tableau 5 : Analyse univariée sur la survie globale.

Variables	p	Hazard ratio	[IC] 95%
CVF (L)	0.0637	0.832	[0.685 - 1.011]
CVF % théo	0.001	0.840	[0.757 - 0.932]
CPT % théo	0.0004	0.765	[0.659 - 0.889]
VEMS % théo	<0.0001	0.781	[0.695 - 0.877]
Chute CVF en décubitus $\geq 20\%$	0.0099	2.33	[1.225 - 4.43]
PImax (cmH2O)	0.0018	0.986	[0.977 - 0.995]
PImax % théo	0.0012	0.862	[0.788 - 0.943]
SNIP (cmH2O)	<0.0001	0.981	[0.972 - 0.991]
SNIP % théo	<0.0001	0.816	[0.741 - 0.898]
Meilleure valeur SNIP ou PImax (cmH2O)	0.0001	0.981	[0.971 - 0.991]
Meilleur % théo SNIP ou Pimax	<0.0001	0.82	[0.742 - 0.905]
Pbstim (cmH2O)	0.0016	0.934	[0.895 - 0.974]
Toux efficace	0.2554	0.69	[0.364 - 1.308]
Mise en place ventilation	0.0154	0.529	[0.316 - 0.885]

Tableau 5 bis : Analyse univariée sur la survie globale.

Par la suite, après analyse des liens entre les différentes variables à l'aide d'une matrice de corrélation, certaines variables influençant significativement la survie globale et nous apparaissant comme pertinentes ont été sélectionnées. Des valeurs seuil ont été proposées pour chacune de ces variables et une analyse de la survie globale en fonction de ces seuils à été effectuée.

Pour la CVF%théo, deux seuils de 70% et 50% puis un seul seuil de 70% ont été utilisés. Ces seuils n'ont pas mis en évidence de différence significative sur la survie globale entre les différents groupes (Figure 3 et 4).

Courbe de survie : survie globale - CVFpcttheo à 3 seuils

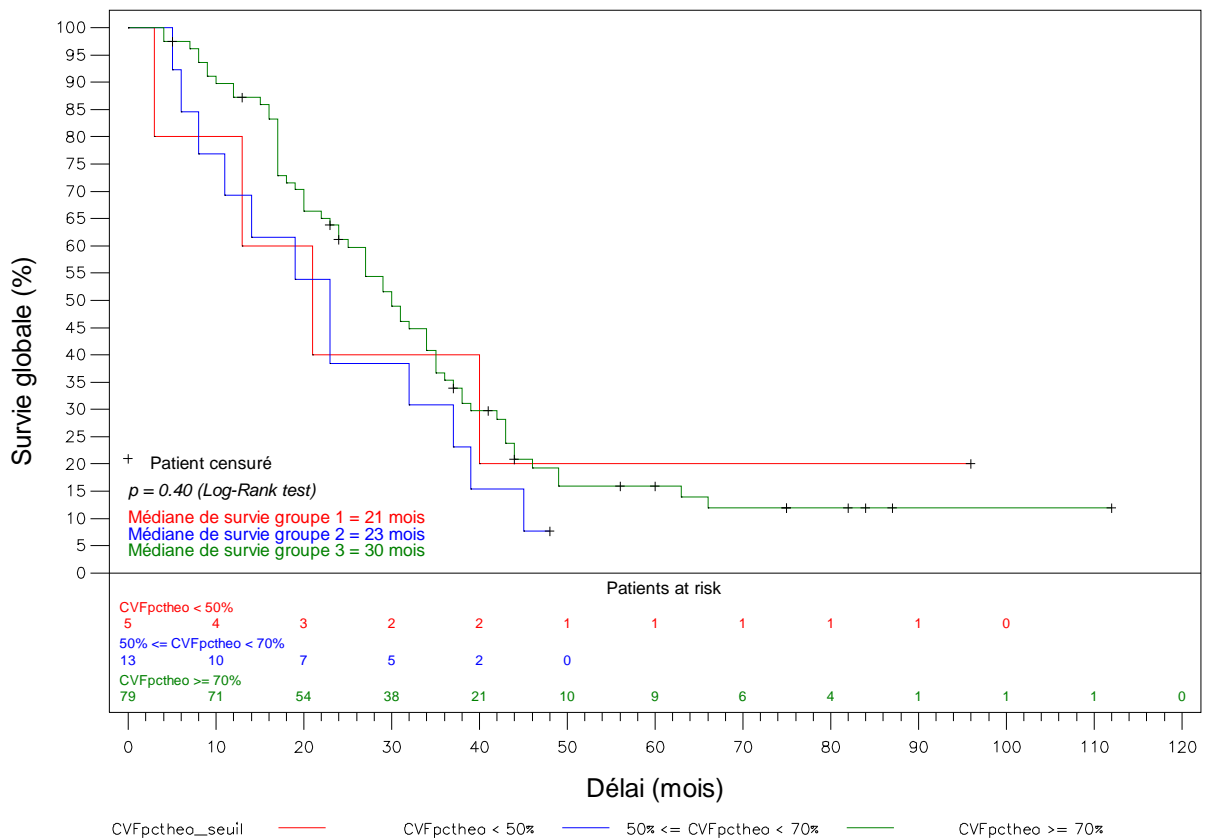


Figure 3 : Survie globale en mois en fonction du pourcentage par rapport à la valeur théorique de la CVF (CVFpctthéo) avec un seuil à 50% et 70%

Courbe de survie : survie globale - CVFpcttheo seuil à 70

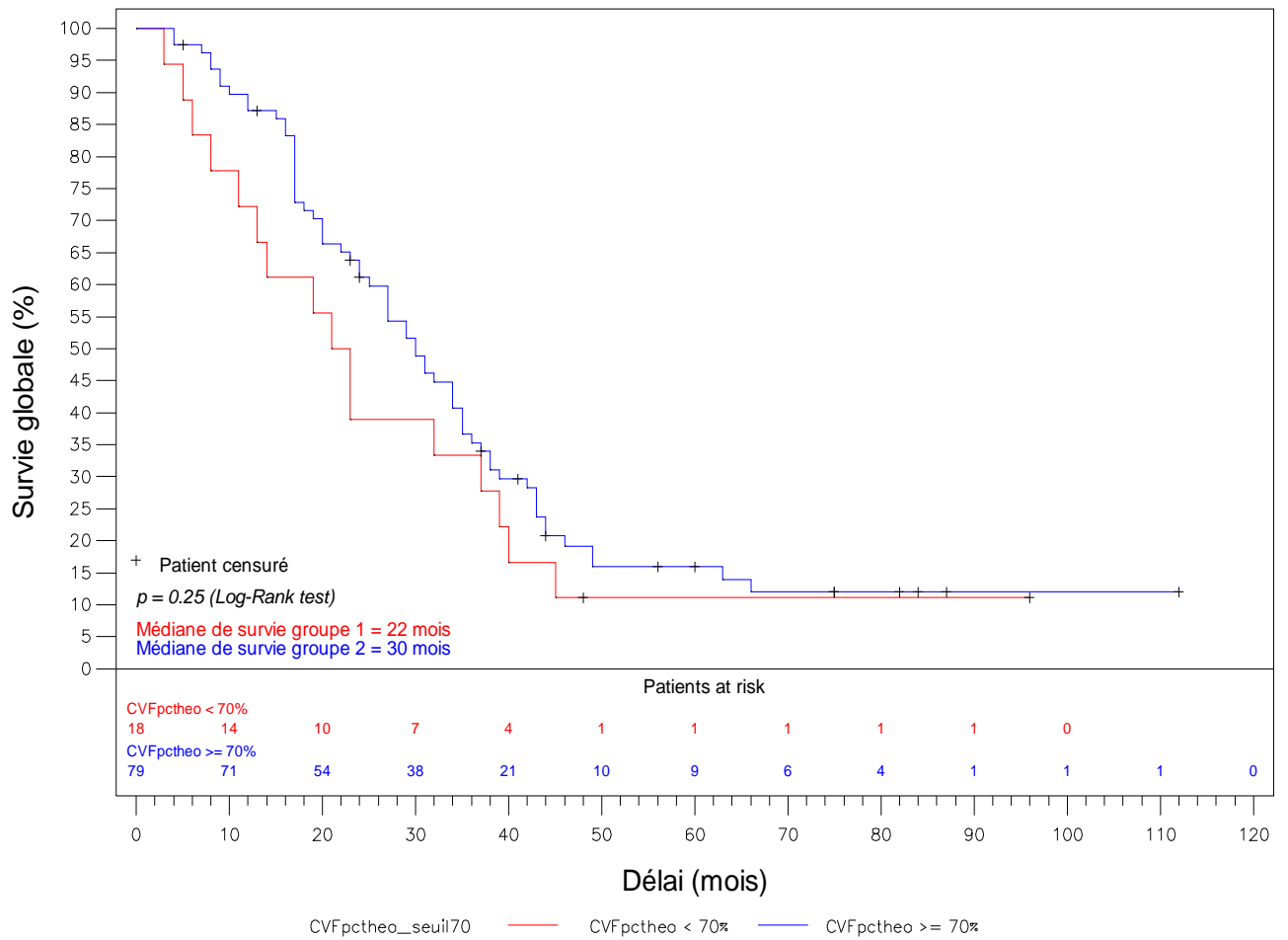


Figure 4 : Survie globale en mois en fonction du pourcentage par rapport à la valeur théorique de la CVF (CVFpcttheo) avec un seuil à 70%

Concernant l'échelle de BORG en décubitus, le seuil était défini par une valeur sur l'échelle de BORG en décubitus supérieure à 0. Il n'existait pas non plus de différence significative sur la survie globale entre les deux groupes ($p = 0,22$). (Figure 5).

Courbe de survie : survie globale - BORG_decubitus seuil à 0

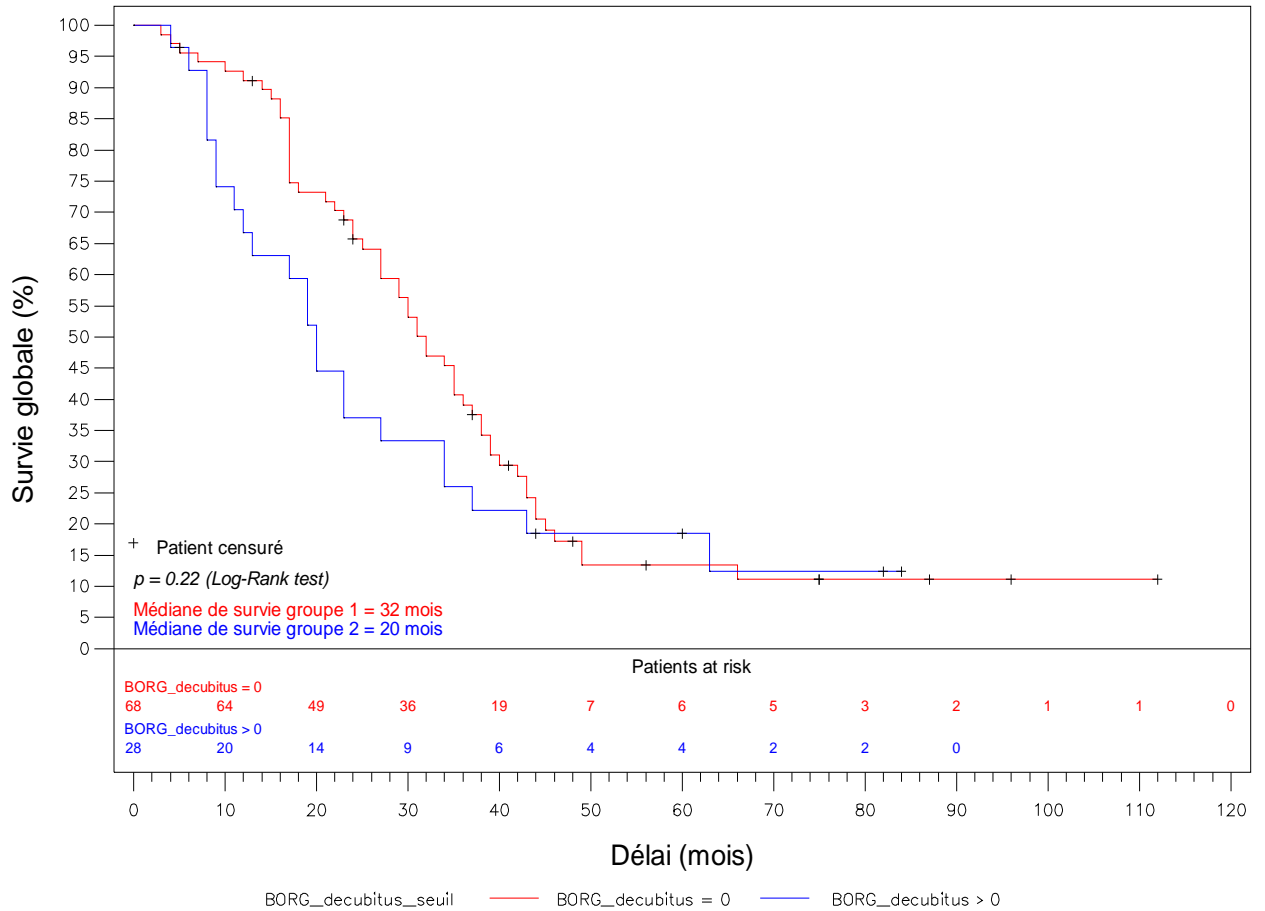


Figure 5 : Survie globale en mois en fonction de la dyspnée de décubitus sur l'échelle de BORG (BORG_decubitus), seuil fixé à 0

Une valeur seuil de 15% pour la chute de la CVF en décubitus par rapport à la position assise a été choisie. En effet, en analyse univariée, le $\Delta CVF_{\text{décub}}$ était un facteur pronostic significatif pour les seuils de 20% et 15%. Ce seuil a permis de mettre en évidence une différence de survie globale significative entre les deux groupes ($p < 0,001$) avec une médiane de survie de 32 mois pour le groupe de patient avec $\Delta CVF_{\text{décub}} < 15\%$ versus 18 mois pour les patients avec $\Delta CVF_{\text{décub}} \geq 15\%$ (figure 6).

Courbe de survie : survie globale - chute_CVFdecub seuil à 15

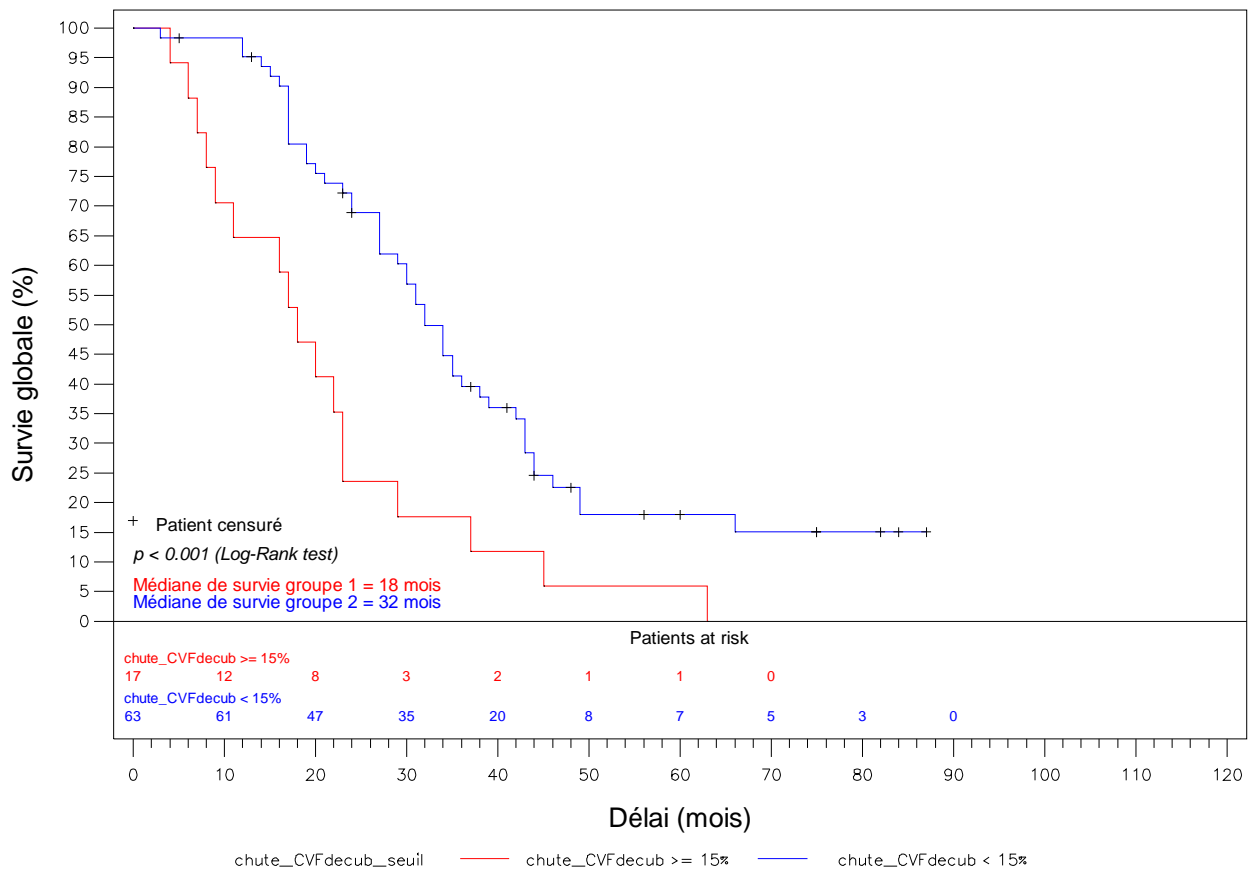


Figure 6 : Survie globale en fonction de la chute de CVF en décubitus par rapport à la position assise ($\Delta CVF_{\text{décub}}$), seuil fixé à 15%.

Pour la variable du meilleur pourcentage par rapport à la théorique de la PImax ou du SNIP, c'est le seuil 60% qui a été sélectionné. On remarque une différence significative ($p < 0,001$) de survie globale entre les deux groupes avec une médiane de survie de 35 mois pour le groupe avec une valeur $\geq 60\%$ versus 20 mois pour le groupe possédant une valeur $< 60\%$. (Figure 7)

Courbe de survie : survie globale - meilleurpc seuil à 60

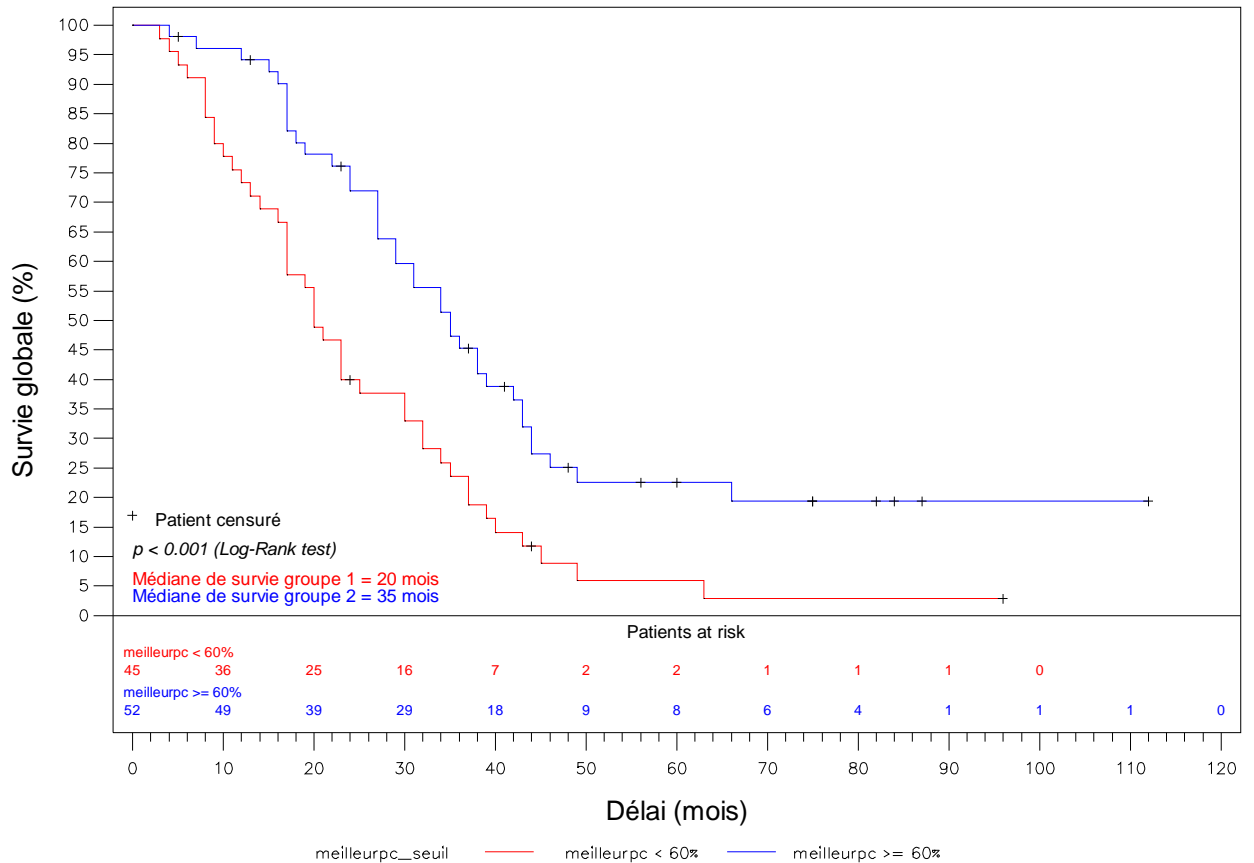


Figure 7 : Survie globale en fonction du meilleur pourcentage par rapport à la théorique de la Pimax ou du SNIP (meilleurpc), seuil fixé à 60%.

Enfin, c'est le seuil de 7 cmH2O qui a été choisi pour la valeur de la pression buccale par stimulation magnétique diaphragmatique (Pbstim). Il existe une différence de survie globale significative entre les deux groupes ($p < 0,001$) avec une médiane de survie de 35 mois pour le groupe Pbstim ≥ 7 cmH2O contre 19 mois pour le groupe Pbstim < 7 cmH2O. (Figure 8)

Courbe de survie : survie globale - Pbstim seuil à 7

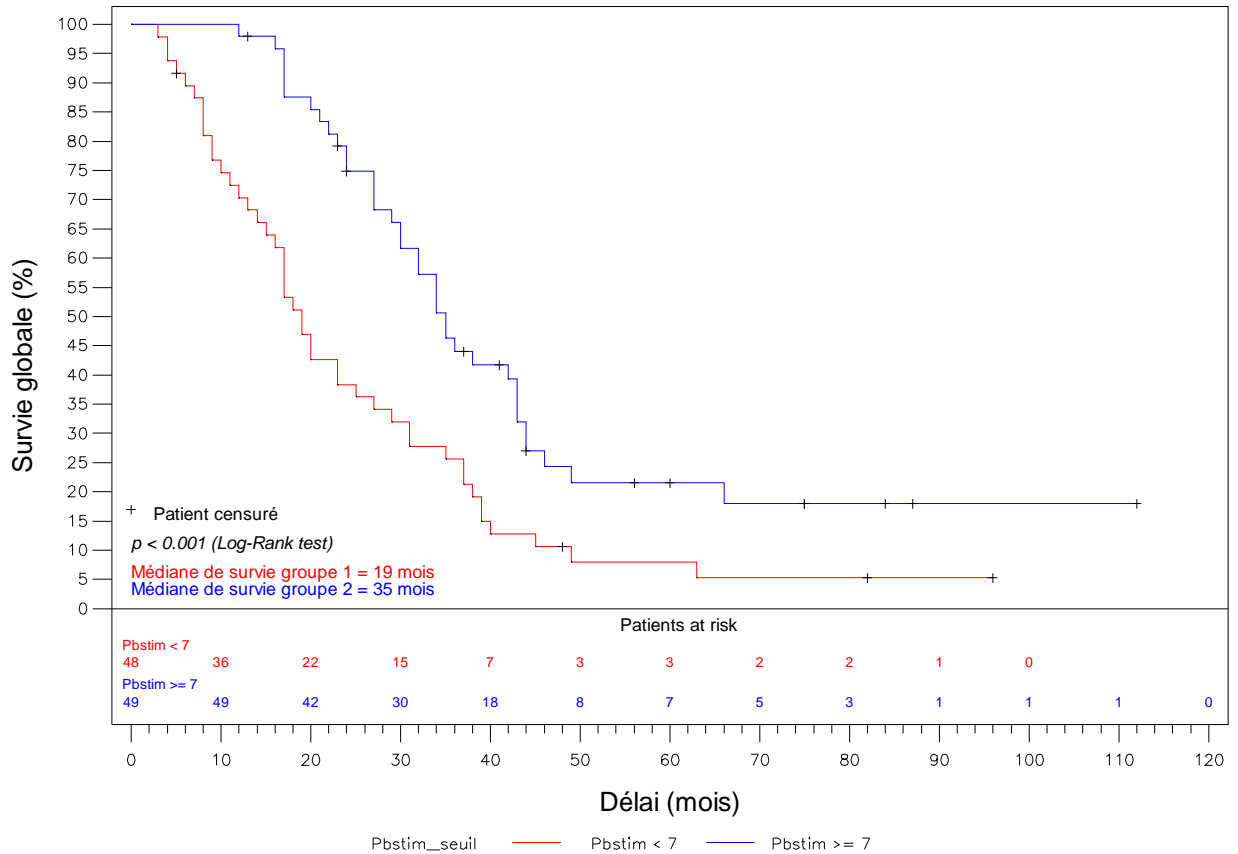


Figure 8 : Survie globale en fonction de la Pbstim, seuil fixé à 7 cmH2O.

B. Survie sans ventilation

Les variables diminuant significativement le délai de survie sans ventilation dans cette étude étaient l'âge, la présence d'une hypercapnie et un Δ CVFdécub \geq 20%.

Les variables augmentant significativement le délai de survie sans ventilation étaient le sexe féminin, la présence d'une forme bulbaire de la SLA, une valeur élevée de la CVF ($p = 0,0295$), du VEMS ($p = 0,0272$) et de la CPT ($p = 0,0012$) en pourcentage de la valeur théorique et enfin une valeur élevée de Pbstim ($p = 0,0011$). (Tableau 6)

Variables	p	Hazard ratio	[IC] 95%
Age (années)	0.0162	1.033	[1.006 - 1.06]
Sexe féminin	0.0041	0.390	[0.205 - 0.742]
IMC (kg/m ²)	0.4163	1.033	[0.955 - 1.119]
Délai entre les premiers signes cliniques et le diagnostic (mois)	0.8594	1.003	[0.974 - 1.032]
Forme bulbaire	0.041	0.379	[0.149 - 0.961]
Orthopnée	0.543	0.808	[0.406 - 1.608]
Dyspnée d'effort	0.3858	1.295	[0.722 - 2.322]
Hypercapnie	0.0001	6.106	[2.45 - 15.216]
Bicarbonates supérieurs 27 mmol/L	0.2196	1.527	[0.777 - 3.002]
BORG décubitus	0.1664	1.119	[0.954 - 1.313]
CVF (L)	0.9622	0.994	[0.761 - 1.297]
CVF%théo	0.0295	0.866	[0.761 - 0.986]
CPT%théo	0.0012	0.639	[0.487 - 0.839]
VEMS%théo	0.0272	0.854	[0.743 - 0.982]

Tableau 6 : Analyse univariée sur la survie sans ventilation.

Variables	p	Hazard ratio	[IC] 95%
Chute CVF en décubitus $\geq 20\%$	0.0056	3.451	[1.438 - 8.283]
PImax (cmH₂O)	0.3835	0.996	[0.987 - 1.005]
Pimax pourcentage de la théorique	0.2523	0.945	[0.857 - 1.041]
SNIP (cmH₂O)	0.1625	0.992	[0.981 - 1.003]
SNIP pourcentage de la théorique	0.0514	0.886	[0.785 - 1.001]
Meilleure valeur SNIP ou Pimax (cmH₂O)	0.1968	0.993	[0.983 - 1.003]
Meilleur pourcentage de la théorique SNIP ou Pimax	0.084	0.908	[0.813 - 1.013]
Pbstim (cmH₂O)	0.0011	0.912	[0.863 - 0.964]
Toux efficace	0.5252	1.395	[0.499 - 3.899]

Tableau 6 bis : Analyse univariée sur la survie sans ventilation.

III. Analyse multivariée

Dans un second temps nous avons effectué une analyse multivariée en incluant dans le modèle les facteurs associés à la survie globale qui ressortaient significativement lors de l'analyse univariée et qui nous apparaissaient les plus pertinents dans l'évaluation de la SLA. Pour nous aider dans ce choix, nous avons au préalable analysé les liens entre les différentes variables à l'aide d'une matrice de corrélation (Tableau 3).

Les variables incluses dans le modèle multivarié étaient les suivantes : l'âge, la dyspnée de décubitus sur l'échelle de BORG, le Δ CVFdécub avec seuil de 15%, la CVF%théo sans valeur seuil établie, le meilleur pourcentage de Pimax ou du SNIP par rapport à la valeur théorique avec un seuil de 60% et la valeur de la Pbstim avec un seuil de 7 cmH₂O.

Seules deux variables sont restées significativement associées à la survie globale après cette analyse, l'âge et le Δ CVFdécub.

L'âge ($p = 0,0164$) et la chute de le Δ CVFdécub $\geq 15\%$ ($p = 0,0417$) ont été identifiés comme les seuls critères significatifs de mauvais pronostic avec un hazard ratio respectivement de 1,032 IC95% [1.006 - 1.059] et de 1,848 IC95% [1.023–3.338].

DISCUSSION

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie neurodégénérative rare qui entraîne une perte progressive des fonctions motrices par atteinte des neurones moteurs et dont l'évolution conduit systématiquement au décès. Le pronostic est principalement grevé par une atteinte progressive des muscles et de la fonction respiratoires. Le patient doit donc bénéficier d'une évaluation respiratoire régulière s'intégrant dans une prise en charge multidisciplinaire de centre de référence de la maladie. Le suivi respiratoire trimestriel avec EFR (incluant spirométrie et évaluation musculaire respiratoire non invasive) est en pratique difficile à réaliser systématiquement, pour des raisons de disponibilité des plateaux techniques alors que la file active des patients a augmenté dans tous les centres. Les recommandations internationales actuelles proposent des seuils différents, en particulier pour la décision de VNI : par exemple 50 % de la CVF%théo pour la SPLF (38) et 70 % pour les recommandations européennes EFNS (32,72). De plus, certains paramètres n'ont pas de seuil établi comme la Pbstim. Enfin, certaines mesures ne sont en pratique que peu utilisées en France, avec une mesure du SNIP effectuée dans 57,9% des cas et une surveillance de la CVF et de la Δ CVFdécub encore insuffisante dans une étude des pratiques françaises récente (centres SLA de Lyon, Clermont-Ferrand, Saint-Etienne, Limoges, Toulouse et Bordeaux) (97).

L'objectif de cette étude était de déterminer en début de prise en charge les meilleurs facteurs pronostiques dans le bilan respiratoire des patients présentant une sclérose latérale amyotrophique, avec comme critère de jugement principal la survie globale. Dans un second temps, nous avons recherché les facteurs influençant la survie sans ventilation. L'intérêt de ce travail était de tenter d'apporter une aide au neurologue et au pneumologue dans le choix des paramètres EFR les plus pertinents pour le suivi respiratoire.

I. Population de l'étude

Cette étude a permis de regrouper une cohorte conséquente de 97 patients présentant une SLA avec un suivi suffisant. Cette population disposait d'un sex-ratio de 1,6, d'un âge médian de 60 ans et la forme bulbaire représentait 20% des patients. Ces caractéristiques étaient similaires à celles de la population générale des patients atteints de SLA.(1,2,4,5,25)

On remarque que dans la population de l'étude, il existait 18 patients avec une CVF inférieure à 70% de la valeur théorique, 17 patients avec une chute de la CVF en décubitus supérieure ou égale à 15% et 45 patients avec une valeur de la P_{lmax} ou du SNIP par rapport à la valeur théorique strictement inférieure à 60%. Ceci met en évidence le caractère peu ou moyennement avancé de la maladie dans la population lors de la réalisation du bilan respiratoire, seul le premier bilan complet étant sélectionné pour l'analyse. Ce caractère précoce de l'évaluation de la maladie diffère de la plupart des études concernant les facteurs pronostiques dans la SLA où le bilan respiratoire est effectué à distance du diagnostic. Le caractère précoce de l'évaluation respiratoire dans cette étude a donc probablement influencé les résultats devant le caractère rapidement progressif de la maladie.

La médiane de survie globale était de 29 mois, ce qui est légèrement en dessous de la valeur de survie globale présente dans la littérature sur la SLA (1,2,40). En ce qui concerne la ventilation, 53 patients de l'étude soit 52,5% ont bénéficié durant leur suivi de la mise en place d'une ventilation non invasive, ce qui correspond au taux moyen d'appareillage de la maladie dans la littérature (66,68).

II. Analyse univariée

Pour l'analyse univariée des facteurs influençant la survie globale et la survie sans ventilation, nous avons choisi d'effectuer un ajustement sur le délai entre le diagnostic et le bilan respiratoire. Ce choix est expliqué par la grande variabilité de ce délai entre chaque patient avec une médiane de 2 mois (IQR 0.0 ; 8.0). Cette variabilité est courante en pratique clinique, mais elle est aussi le reflet de notre volonté de ne prendre en compte dans cette étude que le bilan respiratoire qui comprenait au minimum une mesure de la CVF, du SNIP, de la P_{lmax} et de la P_{bstim}.

Or, la SLA est une maladie rapidement progressive, ce délai peut donc fortement influencer les résultats du bilan respiratoire. Cette hypothèse s'est confirmée en comparant les résultats de l'analyse univariée sans et avec ajustement. Ce dernier a permis d'améliorer la significativité des résultats sans modifier le nombre de facteur influençant la survie globale ou la survie sans ventilation.

L'intérêt de cette étude repose sur son caractère multiparamétrique. Elle a permis de mettre en évidence plusieurs variables liées à la survie globale.

A. Variables cliniques

Premièrement, un âge élevé apparaît comme facteur de mauvais pronostic sans valeur seuil établi dans ce travail. L'âge est un facteur de mauvais pronostic bien connu dans la SLA et certaines études montrent une influence significative de ce paramètre sur la survie globale à partir de l'âge de 75 ans (48,98).

Ensuite, on remarque que l'IMC et la présence d'une forme bulbaire n'était pas significativement associé à la survie globale. Ce qui va à l'encontre des études précédentes (27,40,42,48). Ce résultat pourrait être expliqué par un effectif trop faible. La perte de poids depuis le début de la maladie n'a pu être évaluée pour un nombre suffisant de patients. Un IMC < 25 kg/m² ou une perte de poids de plus de 5% au diagnostic sont associés à une plus grande mortalité dans la littérature (42,48).

Un délai long entre les premiers signes cliniques de la maladie et le diagnostic apparaît comme un facteur de bon pronostic. Ceci est confirmé par *Zoccollella et al. 2008* (99), qui avance l'hypothèse qu'un délai plus long (supérieur à 9 mois) est le reflet d'une pathologie lentement progressive.

La mise en place d'une VNI était un facteur de bon pronostic ce qui a été plusieurs fois mis en évidence dans la littérature avec une augmentation de la médiane de survie des patients de plusieurs mois (55,63,64,66,68,100).

Une valeur élevée de la dyspnée de décubitus sur l'échelle de BORG était de mauvais pronostic en analyse continue et avec un seuil fixé à 0.

Il n'existe pas d'étude évaluant indépendamment la valeur pronostic de ce paramètre, cependant l'étude de *N. Just et al. 2010* (74) retrouvait une corrélation entre une dyspnée de décubitus sur l'échelle de BORG ≥ 3 et une diminution du SNIP, de la CVF et la présence d'une hypercapnie dans la SLA. De plus, ce paramètre était bien corrélé à la valeur du SNIP ce qui n'est pas le cas dans notre étude malgré une population à priori proche. Néanmoins le nombre de patients ayant un Borg ≥ 3 était faible dans notre population.

Par ailleurs la présence d'une orthopnée, signe classique de dysfonction diaphragmatique significative (81) n'avait de façon surprenante pas de valeur pronostique. La prévalence modérée de ce signe au moment de l'inclusion (24/97) pourrait expliquer cette constatation.

B. Variables paracliniques

En ce qui concerne la spirométrie et l'exploration des volumes respiratoires, une CVF%théo abaissée était de mauvais pronostic. Malheureusement, le seuil de 70% pour la CVF%théo n'était pas associé significativement à la survie globale dans cette étude alors qu'il s'agit d'un facteur pronostique connu.(50,53,101).

La CVF%théo en continu était par contre fortement pronostique. Il est intéressant de noter que d'autres variables peu étudiées dans la littérature ont montré un lien avec la survie globale dans cette étude. En effet, une CPT et un VEMS élevé étaient des facteurs de bon pronostic. En l'absence d'obstruction le VEMS est fortement corrélé aux autres valeurs spirométriques (notamment la CVF), ce qui explique probablement sa bonne valeur pronostique. Ce paramètre a l'avantage d'être le plus reproductible en spirométrie.

Une Δ CVFdécub supérieure ou égale à 20% ou 15% apparait comme un facteur pronostic négatif bien significatif dans cette étude. Le seuil de 15% a été sélectionné devant la nécessité de diagnostiquer précocement une atteinte respiratoire dans la SLA. Le groupe de patients avec Δ CVFdécub $< 15\%$ avaient une médiane de survie globale supérieure de 14 mois. Plusieurs études ont mis en évidence une bonne corrélation de ce critère avec l'atteinte diaphragmatique dans la SLA ou d'autres maladies neuromusculaires (79–81), une chute de la CVF en décubitus était fortement associée à une dyspnée, une orthopnée et une valeur

abaissée de la pression trans-diaphragmatique (Pdi), mesure spécifique de la force diaphragmatique. Concernant la valeur pronostique de ce critère les données de la littérature sont contradictoires. En effet, *F. Baumann et al. 2010* (78), ne retrouvent pas d'association significative entre la survie globale et la $\Delta CVF_{\text{décub}}$ avec des seuils fixés à 15% et 20%, mais *E. Schmidt et al. 2005* (102) montrent que la $\Delta CVF_{\text{décub}}$ a une valeur pronostique négative sans valeur seuil établie. Une $CVF_{\text{décub}} < 80\%$ de la valeur prédite avait cependant une forte valeur pronostique négative dans l'étude de Baumann, et la vitesse de déclin de la CV de décubitus était supérieure à celle de la CV assis.

Pour l'exploration de la force musculaire inspiratoire, une diminution du SNIP était un facteur de mauvais pronostic. Ce paramètre a prouvé son utilité pour l'évaluation de la force musculaire respiratoire dans la SLA avec une meilleure sensibilité que la CVF dans la littérature (55,103,104). Une valeur inférieure à 40 cmH₂O est proposée par *Morgan et al. 2004* (54), comme facteur pronostique défavorable (survie à 6 mois). Enfin, les modalités de réalisation de ce test lui confèrent une plus grande facilité de réalisation en présence de signes bulbaires importants (55).

La diminution de la P_Imax était aussi un facteur de mauvais pronostic dans notre étude. A l'instar du SNIP, la P_Imax est un marqueur sensible de la diminution de la force musculaire respiratoire avec une bonne corrélation avec la Pdi (54). La diminution de la P_Imax est un facteur de mauvais pronostic dans la littérature (53,102). Plusieurs valeurs seuil de mauvais pronostic sont proposées, *Schmidt et al. 2005* (102), évoque une valeur de 70 cmH₂O et *Peter et al. 1991* (105), une valeur de 60 cmH₂O.

En pratique, c'est la meilleure valeur entre la P_Imax et la SNIP qui sera retenue comme significative car ces manœuvres explorent les mêmes fonctions musculaires et possèdent une bonne corrélation (74). Dans notre étude, le meilleur pourcentage de la théorique du SNIP ou de la P_Imax était significativement associé à la survie globale. Le seuil de 60 % a été choisi dans notre étude pour ce paramètre en conformité aux recommandations françaises (38). Ce seuil est apparu comme pertinent avec une différence de survie globale significative entre les deux groupes. Ce paramètre composite et ce seuil n'ont pas été étudiés dans la littérature.

Enfin, une valeur de la Pbstim élevée ou supérieure ou égale à 7 cmH2O sont significativement associés à une meilleure survie globale.

Plusieurs études ont démontré qu'une diminution de la force musculaire diaphragmatique mise en évidence par stimulation magnétique était un facteur de mauvais pronostique mais ceci avec une mesure invasive trans-diaphragmatique (53,92). De plus, le lien entre Pbstim et Pdi par stimulation diaphragmatique électromagnétique reste controversé (106). Cependant, une valeur très abaissée de la Pbstim est associée à la survenue d'une dyspnée de repos chez les patients atteint de SLA à un stade avancé, sans valeur seuil établie (91,92).

Il existe très peu d'études aujourd'hui ayant étudié le rôle de ce paramètre sur la survie dans la SLA, or cette variable semble avoir un réel intérêt clinique. Il présente notamment une bonne corrélation avec les mesures non invasives de la force musculaire respiratoire (P_lmax et SNIP) qui ont démontré leur validité. L'étude récente de *Polkey et al. (AJRCCM)* (53) montre une excellente valeur pronostique de la Pdi sniff et sous stimulation magnétique, cette dernière pouvant être estimée par la Pbstim avec les réserves évoquées plus haut.

C. Survie sans ventilation

Plusieurs facteurs influençant la survie sans ventilation ont été identifiés dans cette étude. Il s'agit principalement des indications connues de la mise en place d'une VNI dans la SLA même si le choix des meilleurs critères pour cette indication reste encore débattu (38,55,57,67–69). On remarque cependant que le sexe féminin et l'existence d'une forme bulbaire augmentent la survie sans ventilation. Ceci pourrait être la conséquence d'une plus grande difficulté à décider et mettre en œuvre une ventilation non invasive chez les patients présentant des signes bulbaires importants (67).

III. Analyse multivariée

Nous avons fait le choix de sélectionner les variables de l'analyse multivariée parmi celles étant significatives en analyse univariée en fonction de leur intérêt clinique, des données de la littérature et à l'aide d'une matrice de corrélation.

Dans un premier temps, une première analyse multivariée a été réalisée dans cette étude. Celle-ci ne mettait en évidence qu'une relation significative entre la survie globale et l'âge du patient. Ce résultat a motivé la réalisation d'une nouvelle analyse multivariée selon le modèle « backward ». Dans cette nouvelle analyse, seuls un âge élevé et une chute de la CVF $\geq 15\%$ étaient associés à une diminution de la survie globale.

Les autres variables de l'analyse multivariée pourtant reconnus comme des facteurs pronostiques n'étaient pas associés à la survie globale dans cette étude. Ceci pourrait être la conséquence d'une trop faible puissance de l'étude ou d'une interaction importante entre paramètres musculaires respiratoires ne permettant pas leur maintien dans le modèle.

Cependant, cette analyse a permis de montrer qu'un $\Delta CVF_{\text{décub}} \geq 15\%$ était un facteur de mauvais pronostic fort. Ceci est intéressant car en pratique courante la mesure de cette variable ne nécessite qu'un simple spiromètre et pourrait donc être effectuée de façon simple et régulière au cours du suivi du patient. Il faut tout de même indiquer que la réalisation de cette mesure en routine n'est pas toujours simple de par le handicap important que peuvent présenter les patients atteints de SLA à un stade avancé. Il convient également de disposer d'un spiromètre adapté et d'un personnel formé à la technique.

IV. Limites de l'étude

Premièrement, cette étude était limitée par son caractère rétrospectif et monocentrique. De plus, certaines variables de l'analyse univariée et multivariée n'ont pu être associées significativement à la survie globale à cause d'une puissance insuffisante, en particulier la forme bulbaire de la maladie.

Ensuite, on peut signaler le nombre important de perdus de vue dans le suivi des patients lié essentiellement à des changements de domiciliation. Ceci a probablement modifié l'analyse de la survie globale dans cette étude. L'analyse de la survie sans ventilation a elle aussi souffert d'un nombre important de données manquantes concernant la date précise de mise en place d'une VNI chez les patients. Ce manque de données aura certainement sous-estimé le taux de mise en place d'une ventilation non invasive dans la population de l'étude.

De plus, d'autres données manquantes concernant le bilan respiratoire ont certainement influencé le résultat de l'étude. Ce manque de donnée est principalement lié à la difficulté de réaliser un bilan respiratoire complet chez les patients atteints de SLA (handicap moteur limitant la mesure de CV en décubitus, trouble de la fermeture de bouche).

Enfin, l'ensemble des données cliniques ont été essentiellement recueillies lors du bilan respiratoire du patient. Ces données ne reflètent donc pas un examen neurologique approfondi qui aurait pu mettre évidence certains facteurs pronostiques connus dans la SLA comme notamment l'ALSFRS-R (47,49). Tout comme l'ALSFRS-R, l'atteinte cognitive du patient parfois sévère dans la SLA (107), n'est pas étudiée dans ce travail car non disponible systématiquement au moment du bilan EFR retenu pour l'analyse. Cette atteinte cognitive peut altérer la coopération pendant les EFR essentiellement constituée de manœuvres maximales volontaires. L'étude a essentiellement inclus des patients en début d'évolution, puisqu'il s'agissait du premier bilan EFR dédié. Il est possible que la valeur pronostique des différents paramètres évolue avec la progression de la maladie.

Il aurait probablement été pertinent d'évaluer la pente de déclin des différents paramètres et non seulement leur valeur à un instant donné. Cette analyse aurait nécessité un suivi trimestriel régulier pour tous les patients. En effet, selon *Chiò A. et al 2002*, une dégradation à 6 mois de la force musculaire inspiratoire est liée à la mortalité. La valeur prédictive des paramètres au fil du temps a également été très bien analysée par Polkey et al (53), et montre un avantage très net des paramètres musculaires (Pimax, SNIP, Pdi) par rapport à la simple CV, particulièrement peu sensible. Il est cependant difficile de réaliser en routine une mesure et une surveillance des Pdi, technique invasive et très peu disponible dans les centres SLA.

Ce travail avec une évaluation respiratoire multiparamétrique précoce chez les patients atteints de SLA a permis de confirmer plusieurs facteurs pronostiques importants avec les valeurs seuil, comme une valeur de 7cmH₂O pour la P_bstim, de 60% pour la meilleure valeur de la P_imax ou du SNIP et de 15% pour la chute de la CVF en décubitus.

La sélection des paramètres EFR les plus pertinents a un intérêt majeur pour le pneumologue et le neurologue en pratique clinique courante, pour adapter au mieux la prise en charge respiratoire du patient. L'identification de facteurs pronostiques est importante dans la SLA pour améliorer sa prise en charge notamment la décision de mise en place de VNI qui reste, selon *Georges et al. 2017* (108) encore trop tardive aujourd'hui en France.

Au total, cette étude a permis de mieux caractériser les facteurs pronostiques dans le bilan respiratoire de la SLA, ce qui est fondamental en pratique clinique pour le pneumologue prenant en charge ces malades. Ceci a aussi permis de confirmer l'importance de l'évaluation musculaire respiratoire dans la SLA avec des méthodes simples en dehors de la Pbstim, encore peu disponible dans les centres. La poursuite de ce travail pourrait consister en la réalisation d'un outil pronostique prenant en compte ces différents facteurs afin de caractériser facilement le pronostic respiratoire du patient. Plusieurs études ont déjà proposé des modèles d'outils composites prenant en compte différentes variables (109,110).

CONCLUSION

Cette étude à permis de mettre en évidence plusieurs facteurs pronostiques dans le bilan respiratoire des patients atteint de la SLA. Certains peu connus ont pu être mis en relief comme la pression buccale par stimulation diaphragmatique magnétique. De plus, certaines valeurs seuil pour ces facteurs pronostiques ont pu être validées. Ceci à une réelle pertinence clinique pour assister pneumologue et neurologue au quotidien dans la prise en charge de la maladie. De plus, cette étude ouvre la voie à la création d'un nouvel outil composite intégrant les EFR utilisables en routine, permettant d'évaluer de façon fiable le pronostic des patients atteint de SLA lors du bilan initial ou pendant le suivi.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux P-M, Marin B. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2016;172(1):37-45.
2. Soriani M-H, Desnuelle C. [Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. sept 2009;165(8-9):627-40.
3. Chiò A, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Bottacchi E, Mutani R, et al. Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology*. 24 févr 2009;72(8):725-31.
4. Marin B, Hamidou B, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau M, et al. Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe--the French register of ALS in Limousin (FRALim register). *Eur J Neurol*. oct 2014;21(10):1292-300, e78-79.
5. Huisman MHB, de Jong SW, van Doormaal PTC, Weinreich SS, Schelhaas HJ, van der Kooi AJ, et al. Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture-recapture methodology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2011;82(10):1165-70.
6. Manjaly ZR, Scott KM, Abhinav K, Wijesekera L, Ganesalingam J, Goldstein LH, et al. The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. oct 2010;11(5):439-42.
7. Kunst CB. Complex genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet*. déc 2004;75(6):933-47.
8. Cudkowicz ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, Chin W, Geller B, Hayden DL, et al. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. févr 1997;41(2):210-21.
9. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 21 mars 2008;319(5870):1668-72.
10. Ditsworth D, Maldonado M, McAlonis-Downes M, Sun S, Seelman A, Drenner K, et al. Mutant TDP-43 within motor neurons drives disease onset but not progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol (Berl)*. juin 2017;133(6):907-22.
11. Salameh JS, Brown RH, Berry JD. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Review. *Semin*

- Neurol. août 2015;35(4):469-76.
12. Chio A, Calvo A, Dossena M, Ghiglione P, Mutani R, Mora G. ALS in Italian professional soccer players: the risk is still present and could be soccer-specific. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* août 2009;10(4):205-9.
 13. Abel EL. Football increases the risk for Lou Gehrig's disease, amyotrophic lateral sclerosis. *Percept Mot Skills.* juin 2007;104(3 Pt 2):1251-4.
 14. Gallo V, Bueno-De-Mesquita HB, Vermeulen R, Andersen PM, Kyrozis A, Linseisen J, et al. Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: analysis of the EPIC cohort. *Ann Neurol.* avr 2009;65(4):378-85.
 15. Johansen C, Olsen JH. Mortality from amyotrophic lateral sclerosis, other chronic disorders, and electric shocks among utility workers. *Am J Epidemiol.* 15 août 1998;148(4):362-8.
 16. Peters TL, Fang F, Weibull CE, Sandler DP, Kamel F, Ye W. Severe head injury and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* mai 2013;14(4):267-72.
 17. Weisskopf MG, Cudkowicz ME, Johnson N. Military Service and Amyotrophic Lateral Sclerosis in a Population-based Cohort. *Epidemiol Camb Mass.* nov 2015;26(6):831-8.
 18. McGuire V, Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS, et al. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 15 juin 1997;145(12):1076-88.
 19. Fitzgerald KC, O'Reilly EJ, Falcone GJ, McCullough ML, Park Y, Kolonel LN, et al. Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acid intake and risk for amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol.* sept 2014;71(9):1102-10.
 20. Gallo V, Vanacore N, Bueno-de-Mesquita HB, Vermeulen R, Brayne C, Pearce N, et al. Physical activity and risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis in a prospective cohort study. *Eur J Epidemiol.* mars 2016;31(3):255-66.
 21. Luna J, Logroscino G, Couratier P, Marin B. Current issues in ALS epidemiology: Variation of ALS occurrence between populations and physical activity as a risk factor. *Rev Neurol (Paris).* 3 mai 2017;
 22. Gresham LS, Molgaard CA, Golbeck AL, Smith R. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational heavy metal exposure: a case-control study. *Neuroepidemiology.* 1986;5(1):29-38.
 23. Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Youk A, Talbott EO. Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies: pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environ Res.* août 2012;117:112-9.
 24. Weisskopf MG, Morozova N, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, et al. Prospective study of chemical exposures and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*

- Neurosurg Psychiatry. mai 2009;80(5):558-61.
25. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol*. nov 2013;9(11):617-28.
 26. Jafari-Schluep HF, Khoris J, Mayeux-Portas V, Hand C, Rouleau G, Camu W, et al. [Superoxyde dismutase 1 gene abnormalities in familial amyotrophic lateral sclerosis: phenotype/genotype correlations. The French experience and review of the literature]. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2004;160(1):44-50.
 27. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Lond Engl*. 12 mars 2011;377(9769):942-55.
 28. Guennoc A-M, Camu W, Corcia P. [Awaji criteria: new diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. juill 2013;169(6-7):470-5.
 29. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. déc 2000;1(5):293-9.
 30. Geevasinga N, Menon P, Scherman DB, Simon N, Yiannikas C, Henderson RD, et al. Diagnostic criteria in amyotrophic lateral sclerosis: A multicenter prospective study. *Neurology*. 16 août 2016;87(7):684-90.
 31. Chiò A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. nov 1999;246 Suppl 3:III1-5.
 32. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis; Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. mars 2012;19(3):360-75.
 33. Zoccolella S, Palagano G, Fraddosio A, Russo I, Ferrannini E, Serlenga L, et al. ALS-plus: 5 cases of concomitant amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. sept 2002;23 Suppl 2:S123-124.
 34. Gubbay SS, Kahana E, Zilber N, Cooper G, Pintov S, Leibowitz Y. Amyotrophic lateral sclerosis. A study of its presentation and prognosis. *J Neurol*. 1985;232(5):295-300.
 35. Swash M. The diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. A discussion. *Adv Neurol*. 1995;68:157-60.
 36. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Ellul J, Andriopoulos I, Katsoulas G, et al. Clinical and epidemiological features of motor neuron disease in south-western Greece. *Acta Neurol Scand*. févr 2005;111(2):108-13.
 37. Guide Affection longue durée - Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Sclérose Latérale Amyotrophique - HAS Novembre 2015- (www.has-sante.fr)

38. Conférence de Consensus - Recommandations professionnelles. Prise en charge des personnes atteintes de Sclérose Latérale Amyotrophique - Texte des recommandations (version longue) Nice Novembre 2005 (www.has-sante.fr)
39. 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.* 31 oct 1999;169(1-2):13-21.
40. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* déc 2009;10(5-6):310-23.
41. Gil J, Funalot B, Verschuere 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.* nov 2008;15(11):1245-51.
42. 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.* juin 2011;82(6):628-34.
43. Patin F, Corcia P, Madji Hounoum B, Veyrat-Durebex C, Respaud E, Piver E, et al. Biological follow-up in amyotrophic lateral sclerosis: decrease in creatinine levels and increase in ferritin levels predict poor prognosis. *Eur J Neurol.* oct 2015;22(10):1385-90.
44. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* sept 2003;74(9):1258-61.
45. 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 J Neurol.* juin 1995;118 (Pt 3):707-19.
46. Chiò A, Bottacchi E, Buffa C, Mutani R, Mora G, PARALS. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2006;77(8):948-50.
47. Creemers H, Grupstra H, Nollet F, van den Berg LH, Beelen A. Prognostic factors for the course of functional status of patients with ALS: a systematic review. *J Neurol.* juin 2015;262(6):1407-23.
48. Moura MC, Novaes MRCG, Eduardo EJ, Zago YSSP, Freitas RDNB, Casulari LA. Prognostic Factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Study. *PloS One.* 2015;10(10):e0141500.
49. 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.* 24 janv 2006;66(2):265-7.
50. Fallat RJ, Jewitt B, Bass M, Kamm B, Norris FH. Spirometry in amyotrophic lateral

- sclerosis. *Arch Neurol*. févr 1979;36(2):74-80.
51. Stambler N, Charatan M, Cedarbaum JM. Prognostic indicators of survival in ALS. ALS CNTF Treatment Study Group. *Neurology*. janv 1998;50(1):66-72.
 52. Perez T. [Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): evaluation of respiratory function]. *Rev Neurol (Paris)*. juin 2006;162 Spec No 2:4S188-184S194.
 53. Polkey MI, Lyall RA, Yang K, Johnson E, Leigh PN, Moxham J. Respiratory Muscle Strength as a Predictive Biomarker for Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2017;195(1):86-95.
 54. Morgan RK, McNally S, Alexander M, Conroy R, Hardiman O, Costello RW. Use of Sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2005;171(3):269-74.
 55. Danel-Brunaud V, Perez T, Just N, Destée A. [Management and treatment of respiratory failure associated with amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. avr 2005;161(4):480-5.
 56. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 14 mars 2012;(3):CD001447.
 57. Soriani M-H, Desnuelle C. Care management in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 28 avr 2017;
 58. Desnuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. ALS riluzole-tocopherol Study Group. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. mars 2001;2(1):9-18.
 59. Bede P, Oliver D, Stodart J, van den Berg L, Simmons Z, O Brannagáin D, et al. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis: a review of current international guidelines and initiatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2011;82(4):413-8.
 60. Desport J-C, Mabrouk T, Bouillet P, Perna A, Preux P-M, Couratier P. Complications and survival following radiologically and endoscopically-guided gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. juin 2005;6(2):88-93.
 61. Sancho J, Servera E, Díaz J, Marín J. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. avr 2004;125(4):1400-5.
 62. Kang SW, Bach JR. Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil*. juin 2000;79(3):222-7.
 63. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Mustfa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 mars 2013;(3):CD004427.

64. Sanjuán-López P, Valiño-López P, Ricoy-Gabaldón J, Vereá-Hernando H. Amyotrophic lateral sclerosis: impact of pulmonary follow-up and mechanical ventilation on survival. A study of 114 cases. *Arch Bronconeumol.* déc 2014;50(12):509-13.
65. Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. *Chest.* juill 2002;122(1):92-8.
66. Gordon PH, Salachas F, Bruneteau G, Pradat P-F, Lacomblez L, Gonzalez-Bermejo J, et al. Improving survival in a large French ALS center cohort. *J Neurol.* sept 2012;259(9):1788-92.
67. Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, Shaw PJ, Gibson GJ. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology.* 22 juill 2003;61(2):171-7.
68. Chiò A, Calvo A, Moglia C, Gamna F, Mattei A, Mazzini L, et al. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a 10 year population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 2012;83(4):377-81.
69. Vandoorne E, Vrijsen B, Belge C, Testelmans D, Buyse B. Noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: effects on sleep quality and quality of life. *Acta Clin Belg.* déc 2016;71(6):389-94.
70. Cazzolli PA, Oppenheimer EA. Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. *J Neurol Sci.* août 1996;139 Suppl:123-8.
71. Connolly S, Galvin M, Hardiman O. End-of-life management in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* avr 2015;14(4):435-42.
72. 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.* déc 2005;12(12):921-38.
73. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollewe K, Leigh PN, et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* août 2007;8(4):195-213.
74. Just N, Bautin N, Danel-Brunaud V, Debroucker V, Matran R, Perez T. The Borg dyspnoea score: a relevant clinical marker of inspiratory muscle weakness in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J.* févr 2010;35(2):353-60.
75. Serisier DE, Mastaglia FL, Gibson GJ. Respiratory muscle function and ventilatory control. I in patients with motor neurone disease. II in patients with myotonic dystrophy. *Q J Med.* 1982;51(202):205-26.
76. Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 2000;161(1):166-70.
77. American Thoracic Society/European Respiratory Society. *ATS/ERS Statement on*

- respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 août 2002;166(4):518-624.
78. Baumann F, Henderson RD, Morrison SC, Brown M, Hutchinson N, Douglas JA, et al. Use of respiratory function tests to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2010;11(1-2):194-202.
79. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, et al. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil.* janv 2001;82(1):123-8.
80. Varrato J, Siderowf A, Damiano P, Gregory S, Feinberg D, McCluskey L. Postural change of forced vital capacity predicts some respiratory symptoms in ALS. *Neurology.* 24 juill 2001;57(2):357-9.
81. Lechtzin N, Wiener CM, Shade DM, Clawson L, Diette GB. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest.* févr 2002;121(2):436-42.
82. Perez T. Comment explorer en première intention les muscles respiratoires ? *Revue des Maladies Respiratoires.* Vol 22, N° 1-C2 - février 2005 - pp. 37-46
83. Lechtzin N, Rothstein J, Clawson L, Diette GB, Wiener CM. Amyotrophic lateral sclerosis: evaluation and treatment of respiratory impairment. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* mars 2002;3(1):5-13.
84. Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax.* nov 1995;50(11):1131-5.
85. Prigent H, Orlikowski D, Fermanian C, Lejaille M, Falaize L, Louis A, et al. Sniff and Muller manoeuvres to measure diaphragmatic muscle strength. *Respir Med.* déc 2008;102(12):1737-43.
86. Uldry C, Fitting JW. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax.* avr 1995;50(4):371-5.
87. 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.* juin 1996;9(6):1224-31.
88. Hamnegård CH, Wragg S, Kyroussis D, Mills G, Bake B, Green M, et al. Mouth pressure in response to magnetic stimulation of the phrenic nerves. *Thorax.* juin 1995;50(6):620-4.
89. de Bruin PF, Watson RA, Khalil N, Pride NB. Use of mouth pressure twitches induced by cervical magnetic stimulation to assess voluntary activation of the diaphragm. *Eur Respir J.* sept 1998;12(3):672-8.
90. Santos DB, Desmarais G, Falaize L, Ognà A, Cognet S, Louis B, et al. Twitch mouth pressure for detecting respiratory muscle weakness in suspicion of neuromuscular

- disorder. *Neuromuscul Disord* NMD. 2 févr 2017;
91. 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*. févr 2000;15(2):332-7.
 92. Man WD-C, Moxham J, Polkey MI. Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function. *Eur Respir J*. nov 2004;24(5):846-60.
 93. Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. *Chest*. déc 1996;110(6):1566-71.
 94. Kang SW, Bach JR. Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil*. juin 2000;79(3):222-7.
 95. Sancho J, Servera E, Díaz J, Marín J. Predictors of ineffective cough during a chest infection in patients with stable amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2007;175(12):1266-71.
 96. Polkey MI, Lyall RA, Green M, Nigel Leigh P, Moxham J. Expiratory muscle function in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. sept 1998;158(3):734-41.
 97. Marin B, Beghi E, Vial C, Bernard E, Lautrette G, Clavelou P, et al. Evaluation of the application of the European guidelines for the diagnosis and clinical care of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients in six French ALS centres. *Eur J Neurol*. avr 2016;23(4):787-95.
 98. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, et al. Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2008;79(1):33-7.
 99. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, et al. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Sci*. 15 mai 2008;268(1-2):28-32.
 100. Pinto AC, Evangelista T, Carvalho M, Alves MA, Sales Luís ML. Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial. *J Neurol Sci*. mai 1995;129 Suppl:19-26.
 101. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Forced vital capacity (FVC) as an indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 2006;77(3):390-2.
 102. Schmidt EP, Drachman DB, Wiener CM, Clawson L, Kimball R, Lechtzin N. Pulmonary predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis: use in clinical trial design. *Muscle Nerve*. janv 2006;33(1):127-32.
 103. 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*. déc 1999;46(6):887-93.

104. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol.* oct 2001;124(Pt 10):2000-13.
105. 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.* juill 1991;66(7):686-94.
106. Laghi F, Tobin MJ. Relationship between transdiaphragmatic and mouth twitch pressures at functional residual capacity. *Eur Respir J.* mars 1997;10(3):530-6.
107. Tard C, Defebvre L, Moreau C, Devos D, Danel-Brunaud V. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their prognostic value. *Rev Neurol (Paris).* mai 2017;173(5):263-72.
108. Georges M, Golmard J-L, Llontop C, Shoukri A, Salachas F, Similowski T, et al. Initiation of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis and clinical practice guidelines: Single-centre, retrospective, descriptive study in a national reference centre. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* févr 2017;18(1-2):46-52.
109. Knibb JA, Keren N, Kulka A, Leigh PN, Martin S, Shaw CE, et al. A clinical tool for predicting survival in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2016;87(12):1361-7.
110. Scotton WJ, Scott KM, Moore DH, Almedom L, Wijesekera LC, Janssen A, et al. Prognostic categories for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* oct 2012;13(6):502-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Echelle de BORG modifiée

0	Pas du tout de dyspnée
0,5	Très, très légère
1	Très légère
2	Légère
3	Modérée
4	Un peu sévère
5	Sévère
6	} Très sévère
7	
8	
9	
10	Très, très sévère

AUTEUR : Nom : PARIS

Prénom : Nicolas

Date de Soutenance : 27 juin 2017

Titre de la Thèse :

Facteurs pronostiques dans le bilan respiratoire des patients présentant une sclérose latérale amyotrophique.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Pneumologie

DES + spécialité : Pneumologie

Mots-clés : SLA, facteurs pronostiques, EFR, P_{lmax}, SNIP, P_{bstim}

Résumé :

Introduction :

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie rare dont le pronostic est principalement grevé par une atteinte progressive de la fonction respiratoire. Le patient doit donc bénéficier d'une évaluation respiratoire régulière afin de mettre en place des thérapeutiques adaptées et efficaces. L'objectif de cette étude était de définir les facteurs pronostiques dans le bilan respiratoire des patients atteints de SLA.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique au CHRU de Lille. Nous avons inclus 97 patients qui ont bénéficiés d'un bilan respiratoire de 2010 à 2013 pour une SLA diagnostiquée selon les critères d'El Escorial. Plusieurs valeurs cliniques, spirométriques, pléthysmographiques et musculaires respiratoires ont été recueillies. Le critère de jugement principal était la survie globale.

Résultats : La médiane de survie globale était de 29 mois (IQR 17.0 ; 35.0). Les facteurs pronostics mis en évidence étaient, le pourcentage de CVF par rapport à la valeur théorique avec un hazard ratio de 0,84 IC95% [0.757 - 0.932], la meilleure valeur de la P_{lmax} ou du SNIP en pourcentage de la théorique avec un hazard ratio de 0,82 IC95% [0.742 - 0.905] et la valeur de la P_{bstim} avec un hazard ratio égal à 0,934 IC95% [0.895 - 0.974]. Pour ces deux dernières variables, les seuils de 60% (p <0,001) et 7 cmH₂O (p <0,001) ont été respectivement retenus. Une chute de la CVF en décubitus par rapport à la valeur assise ≥20% était un facteur de mauvais pronostic, hazard ratio 2,33 IC95% [1.225 - 4.43].

Conclusion : Plusieurs facteurs pronostiques ont pu être identifiés dans cette étude avec la mise en évidence de seuil pour ces valeurs. Ceci à un réel intérêt clinique pour assister le pneumologue au quotidien dans la prise en charge de la maladie. De plus, cette étude ouvre la voie à la création d'un nouvel outil permettant d'évaluer de façon fiable le pronostic des patients atteint de SLA lors du bilan respiratoire de la maladie.

Composition du Jury :

Président : Pr WALLAERT

Assesseurs : Pr MATRAN, Dr CHENIVESSE, Dr DANEL-BRUNAUD, Dr PEREZ