

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2020

N° 2020-19

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

PNEUMOLOGIE

par

Thomas GEORGES

Né le 09/10/1991 à Lille

Présentée et soutenue publiquement le 11 mars 2020

**Intérêt de la capnographie transcutanée pour le diagnostic de
l'hypoventilation alvéolaire nocturne résiduelle chez les patients
suivis pour un syndrome obésité-hypoventilation traités par
ventilation non invasive au domicile : une étude prospective**

Président : Monsieur le Professeur Francois-Xavier BLANC

Directeur de thèse : Dr Sandrine JAFFRE

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2020

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

PNEUMOLOGIE

par

Thomas GEORGES

Né le 09/10/1991 à Lille

Présentée et soutenue publiquement le 11 mars 2020

Intérêt de la capnographie transcutanée pour le diagnostic de l'hypoventilation alvéolaire nocturne résiduelle chez les patients suivis pour un syndrome obésité-hypoventilation traités par ventilation non invasive au domicile : une étude prospective

Président : Monsieur le Professeur Francois-Xavier BLANC

Directeur de thèse : Dr Sandrine JAFFRE

Remerciements

A Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC,
De m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et d'avoir su me guider tout au long de mon parcours.

A Madame le Docteur Sandrine JAFFRE,
D'avoir accepté de diriger ce travail, pour m'avoir apporté de précieux conseils pour la réalisation de ce projet, et pour m'avoir encouragé à aller au bout de mes capacités.

A Monsieur le Professeur Antoine MAGNAN,
De m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Pour votre accessibilité et votre dynamisme.

A Monsieur le Professeur Frédéric GAGNADOUX,
De m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury et d'enrichir nos connaissances par votre expertise.

A toute l'équipe d'ALISEO,
Pour avoir permis la réalisation concrète de ce travail.

A toute l'équipe de pneumologie de Laennec, de La Roche sur Yon, et de St Jacques
Pour avoir su m'accompagner tout au long de mon parcours.

A Madame Béatrice GUYOMARCH,
Pour la réalisation des statistiques de cette recherche.

A tous les pneumologues rencontrés durant mon internat et particulièrement Jean, Carole, Manu, Maël, Camille.
Pour m'avoir guidé lors de mes premiers pas d'interne.

A mes (pas si vieux) compagnons d'amphi ou de bières selon les circonstances ;
Etienne, Gauthier, Alexandre, Valentin, Antoine, François, Florent et tous ceux qui sont passés par l'After, l'Appart café, le Colbert ou bien la salle info, les TP de bacterio puis le taudis ou la BU.

A mes amis lillois expatriés ou pas ; Les Oubrabusch, les Benali, les Pataman, les Delarey, Alice de Nice, Valentin et Victor roi des jeudis vins,
Pour toutes les sessions de Noël des paquis que l'on ne compte plus et ceux à venir.

Aux cointernes de premier semestre, Flavien et Thibaut,
Pour avoir rendu la Vendée attractive

Aux phtisiologues,
Pour votre bonne humeur et pour avoir rendu moins austère la zone industrielle de Saint Herblain et ses environs.

A ma belle-famille,

Pour m'avoir appris à lire courrier international avec des bottes aux pieds en écoutant une histoire drôle à moult rebondissements tout en tenant (à ma façon) un bébé dans les bras.

A mes grands-parents,

Pour me soutenir dans mes projets de cabane au fond du jardin, de chevalier ou de médecin.

A mes frères et sœurs et leurs valeurs ajoutées,

Pour être resté enfermé dans le coffre de la voiture, pour avoir été acheté à Shopi, pour avoir laissé une trace indélébile de nos combats sur deux de mes doigts, pour garder mes futurs enfants (eh oui ! merci grosse !) et bien plus encore.

A mes parents,

Pour m'avoir transmis votre engagement et vos valeurs : la tolérance, le respect, le VAFC (et oui biloute, ça ça vient de toi !) et bien d'autres encore.

A ma cerezita,

Pour son indéfectible soutien. Rendez-vous en septembre 2021 avec Steven, Kimberley and Cie.

Table des matières

ABRÉVIATIONS	6
I. INTRODUCTION	7
A. GENERALITES SUR LE SYNDROME OBESITE-HYPOVENTILATION	7
1) Définition	7
2) Epidémiologie	7
3) Physiopathologie	8
4) Diagnostic	10
5) Pronostic	11
6) Traitement	11
B. LA CAPNOGRAPHIE TRANSCUTANEE	12
1) Principe de fonctionnement	12
2) Corrélation au gaz du sang	12
3) Intérêt pronostique de la PtcCO ₂ chez les patients neuro-musculaires	13
C. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	13
II. MATERIEL ET METHODES	14
A. PATIENTS	14
B. CRITERES DE JUGEMENT	15
C. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	16
D. ETHIQUE	16
E. ANALYSE STATISTIQUE	17
III. RESULTATS	18
IV. DISCUSSION.....	24
A. ANALYSE DESCRIPTIVE DE NOTRE ETUDE	24
B. APPORT DE LA CAPNOGRAPHIE TRANSCUTANEE DANS LE DIAGNOSTIC D'HYPOVENTILATION RESIDUELLE.....	26
C. LIMITES DE L'ETUDE	27
V. CONCLUSION	30
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	31
VII. ANNEXES.....	35
A. LETTRE D'INFORMATION	35
B. CRF	37

Abréviations

AASM : American Academy of Sleep Medicine

ATS : American Thoracic Society

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

CO₂ : Dioxyde de Carbone

GDS : Gaz Du Sang

EPAP : Expiratory Positive Airway Pressure

ERS : European Respiratory Society

HA : Hypoventilation Alvéolaire

HCO₃⁻ : Bicarbonate

H₂CO₃: Acide Carbonique

H⁺ : Hydrogène

IAH : Index Apnée – Hypopnée

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPAP : Inspiratory Positive Airway Pressure

kPa : Kilo Pascal

mmHg : millimètre de Mercure

NM : Neuro-Musculaire

pH : Potentiel Hydrogène

PPC : Pression Positive Continue

PtcCO₂ : Pression Transcutanée en Dioxyde de Carbone

PVN : Polygraphie Ventilatoire Nocturne

SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil

SOH : Syndrome Obésité-Hypoventilation

VNI : Ventilation Non Invasive

VS : Ventilation Spontanée

I. Introduction

A. Généralités sur le syndrome obésité-hypoventilation

1) Définition

Le syndrome obésité-hypoventilation (SOH) est défini comme l'association d'une obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) avec une hypercapnie diurne ($\text{PaCO}_2 \geq 6 \text{ kPa}$ ou 45 mmHg), après exclusion d'une autre pathologie respiratoire chronique pouvant entraîner une hypoventilation alvéolaire (1).

Il est souvent diagnostiqué lors d'un épisode de décompensation respiratoire aiguë avec acidose respiratoire chez des patients présentant une hypercapnie chronique, ou lorsque des symptômes cliniques (somnolence diurne excessive, asthénie, céphalées, ...) amènent à la réalisation d'un enregistrement respiratoire nocturne.

2) Epidémiologie

Ces trente dernières années, la prévalence de l'obésité en France et dans le monde est en nette hausse. En France, elle était estimée en 2016 à 15,8% dans la population masculine et 15,6% dans la population féminine. À l'échelle mondiale, elle était évaluée à 12% soit 604 millions de personnes (2). Les patients obèses sont particulièrement exposés à deux troubles respiratoires au cours du sommeil : le Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil (SAOS) et le SOH.

La prévalence du SAOS dans cette population est estimée entre 40 et 60%, et cette proportion est d'autant plus grande que l'IMC est élevé (3).

En ce qui concerne le SOH, sa prévalence est évaluée entre 8 et 20% chez les patients obèses adressés à un centre du sommeil (1). Dans une population de patients obèses adultes ambulatoires en France, elle a récemment été estimée à 1,10% (4), ce qui représenterait environ 100 000 personnes dans notre pays.

3) Physiopathologie

Trois phénomènes intriqués jouent une place prépondérante dans la genèse du SOH : l'altération de la mécanique ventilatoire, les troubles respiratoires au cours du sommeil et les modifications de la commande centrale (figure 1).

Sur le plan de la mécanique ventilatoire, l'excès de masse grasse modifie les résistances et forces imposées à l'ensemble de l'appareil respiratoire. Le volume de réserve expiratoire diminue ce qui entraîne une baisse de la Capacité Résiduelle Fonctionnelle (CRF) (5). La réduction des volumes pulmonaires favorise la fermeture prématurée des petites voies aériennes et la formation de micro-atélectasies, à l'origine d'inadéquation ventilation-perfusion (6). La mécanique ventilatoire est également altérée avec diminution de la compliance thoracique, ce qui conduit à une augmentation du travail respiratoire. Par ailleurs, la course diaphragmatique peut être gênée par l'excès de masse grasse, principalement en position allongée (7).

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil est retrouvé chez environ 90% des patients atteint par le SOH, et parmi eux, près de 70% présentent un SAOS sévère avec index apnée-hypopnée ≥ 30 /h de sommeil (8). Chez ces patients apnéiques, la répétition et la profondeur des épisodes d'obstruction, associées à une période de ventilation normale écourtée, peut amener à l'apparition d'une hypercapnie nocturne. Pour tamponner celle-ci et retourner à un pH normal, l'organisme réagit en augmentant la réabsorption des bicarbonates (HCO_3^-). La demi-vie d'élimination des bicarbonates étant plus longue que celle du dioxyde de carbone (CO_2), il se produit une accumulation d' HCO_3^- , ce qui altère au final la réponse ventilatoire au CO_2 . Ceci est à l'origine d'une diminution de la réponse ventilatoire durant l'éveil (7).

Il existe également une diminution de la commande centrale chez les patients SOH. Face à une augmentation de la charge de travail respiratoire, les patients obèses eucapniques augmentent leur commande ventilatoire afin de maintenir un niveau de PaCO_2 normal. Le SOH empêche la mise en œuvre de ce mécanisme

compensatoire. Apparaît alors l'hypoventilation alvéolaire. À la phase initiale de la maladie, celle-ci survient essentiellement en sommeil paradoxal.

Cette mauvaise adaptation de la commande ventilatoire est probablement en lien avec un trouble de sensibilité à la leptine. La leptine est une adipokine sécrétée par le tissu adipeux. Il a été démontré chez la souris obèse déficiente en leptine qu'il existait chez celle-ci une diminution de la réponse au CO_2 , qui se corrigeait après supplémentation par cette cytokine (9).

En pathologie humaine, une élévation des taux sanguins de leptine a été mise en évidence chez des patients obèses et les SOH avaient des taux plus élevés que les patients obèses eucapniques. Il a donc été supposé un mécanisme de résistance à la leptine (10).

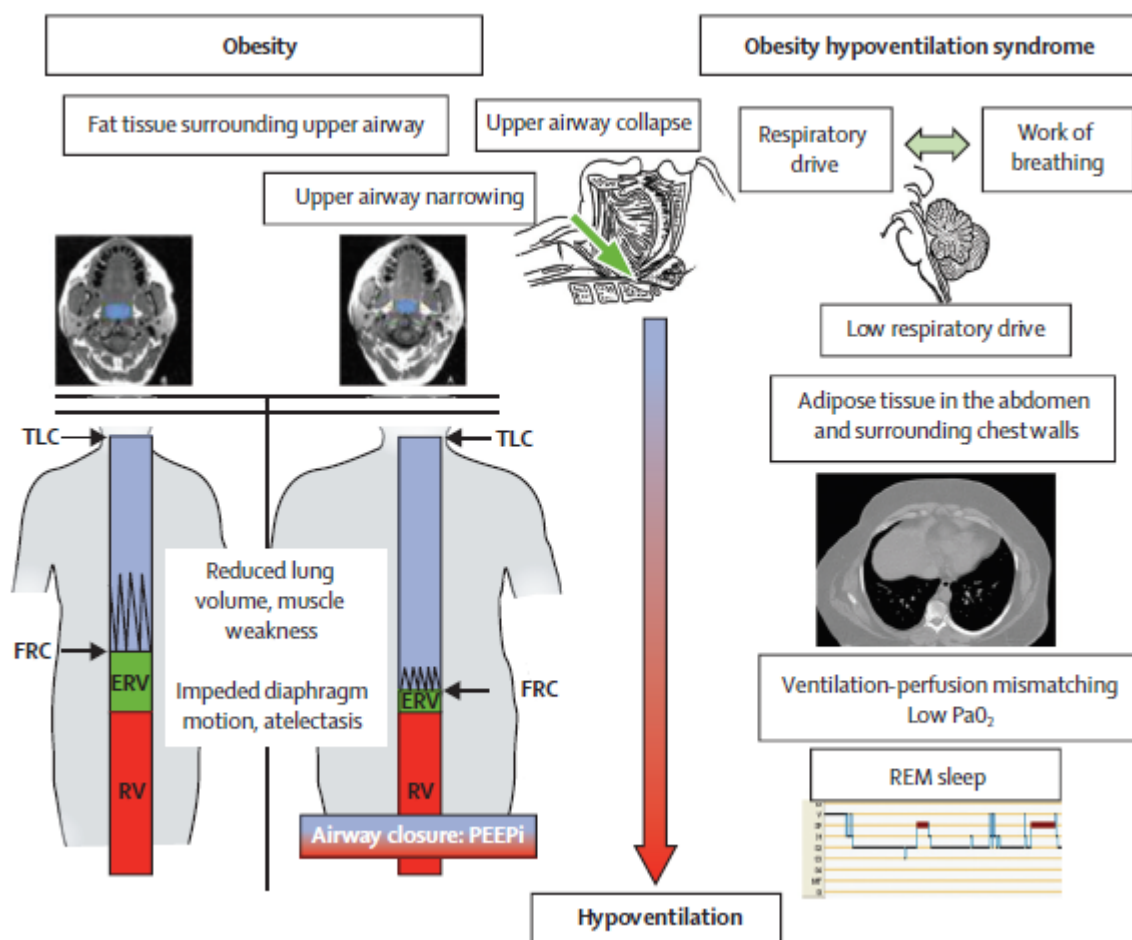


Figure 1: Obesity-related changes in the respiratory system, respiratory drive, and in breathing during sleep (10)

4) Diagnostic

Le SOH est souvent diagnostiqué lors d'un épisode de décompensation respiratoire aiguë avec acidose respiratoire chez des patients présentant une hypercapnie chronique, ou lorsque des symptômes cliniques amènent à la réalisation d'un enregistrement respiratoire nocturne (11).

Bien que la définition implique une hypercapnie diurne avec $\text{PaCO}_2 \geq 6\text{kPa}$ ou 45 mmHg, l'European Respiratory Society (ERS) a proposé une classification du SOH en 4 stades (figure 2) selon le taux de bicarbonates, la valeur de PaCO_2 , la durée d'hypoventilation nocturne et les comorbidités (12).

0	At risk	BMI $>30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$	OSA	No hypercapnia
I	Obesity-associated sleep hypoventilation	BMI $>30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$	OSA/hypoventilation during sleep	Intermittent hypercapnia during sleep, full recovery during sleep (PaCO_2 or PtCO_2 morning~evening)
II	Obesity-associated sleep hypoventilation	BMI $>30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$	OSA/hypoventilation during sleep	Serum bicarbonate $<27 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ during wake Intermittent hypercapnia during sleep (PaCO_2 or PtCO_2 morning~evening)
III	Obesity hypoventilation	BMI $>30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$	OSA/hypoventilation during sleep	Serum bicarbonate $\geq 27 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ during wake Bicarbonate increased during day
IV	Obesity hypoventilation syndrome	BMI $>30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$	OSA/hypoventilation during sleep	Sustained hypercapnia ($\text{Pco}_2 >45 \text{ mmHg}$) while awake Sustained hypercapnia while awake, cardiometabolic comorbidities

BMI: body mass index; OSA: obstructive sleep apnoea; PaCO_2 : arterial carbon dioxide tension; PtCO_2 : transcutaneous carbon dioxide tension; Pco_2 : carbon dioxide tension.

Figure 2. Les stades d'hypoventilation dans l'obésité selon (12)

Pour établir le diagnostic de SOH à l'état stable, il est recommandé d'effectuer un enregistrement respiratoire nocturne (polysomnographie ou polygraphie ventilatoire) (1). Cet examen permet de déterminer le mécanisme prépondérant de l'hypercapnie (avec ou sans SAOS). Il est nécessaire également de mesurer la capnie diurne par un gaz du sang, qui reste le gold standard pour confirmer le diagnostic (1).

Néanmoins, le diagnostic peut être retardé par l'absence de réalisation systématique de gaz du sang dans certains centres du sommeil. Il a donc été récemment proposé par l'American Thoracic Society (ATS) de réaliser systématiquement un gaz du sang chez les patients évalués pour une recherche de SAOS présentant une haute probabilité de SOH ($> 20\%$) (ceci correspond aux patients ayant un IMC $\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$).

Pour les patients ayant une probabilité de SOH faible à intermédiaire (< 20% soit ceux ayant un IMC entre 30 et 40 kg/m²), un taux de bicarbonates veineux inférieur à 27 mmol/l pourrait permettre d'exclure un SOH. L'oxymétrie nocturne n'est pas recommandée pour le diagnostic compte tenu d'une sensibilité insuffisante (13).

5) Pronostic

Les patients présentant un SOH ont une mortalité et une morbidité plus importante que les patients obèses eucapniques. Parmi une cohorte de patients hospitalisés, il a été retrouvé un risque plus important de séjour en soins intensifs et d'intubation oro-trachéale chez les obèses SOH que non SOH. A 18 mois, ces patients avaient un pronostic de survie moins bon, avec un taux de décès à 23% dans le groupe SOH contre 9% dans le groupe obèse eucapnique (14). Les comorbidités fréquemment retrouvées sont le diabète, les cardiopathies ischémiques et hypertensives ainsi que l'hypertension pulmonaire (8,11,14). En effet, le SOH est associé à une inflammation systémique chronique de bas grade, en lien avec une inflammation du tissu adipeux (15), ce qui explicite la dysfonction endothéliale et la résistance à l'insuline observées chez ces patients.

6) Traitement

La réduction pondérale et l'appareillage par pression positive sont les traitements de première ligne.

Il existe deux modalités de thérapie par pression positive : la ventilation non invasive (VNI) et la pression positive continue (PPC). Chez les patients sans apnée sévère, la VNI est plus efficace que les mesures hygiéno-diététiques seules sur la PaCO₂, la somnolence, la qualité de vie et les paramètres de polysomnographie (16). Une étude rétrospective a retrouvé une amélioration de la survie sous VNI par rapport à une cohorte historique de patients non traités (17). Dans cette étude de cohorte de BUDWEISER *et al*, le taux de mortalité à 18 mois était de 3,1% chez les patients sous VNI contre 23% dans la cohorte de patients non traités.

Actuellement, les modalités de ventilation sont discutées chez les patients SOH avec SAOS sévère (18).

La surveillance des patients ventilés au domicile se base principalement sur la tolérance de la ventilation, l'amélioration clinique, les valeurs de gaz du sang et l'oxymétrie nocturne (19).

Au-delà du traitement de l'hypoventilation alvéolaire par pression positive et de la perte de poids, le traitement du SOH nécessite évidemment une prise en charge multidisciplinaire pour prendre en charge les comorbidités, notamment métaboliques et cardiovasculaires.

B. La capnographie transcutanée

1) Principe de fonctionnement

La capnographie transcutanée permet une mesure non invasive de la PaCO_2 .

Elle fonctionne grâce à une membrane en téflon perméable au gaz recouvrant une solution riche en HCO_3^- dans laquelle trempe deux électrodes (l'une sensible au pH et l'autre en argent). Un capteur local permet de chauffer la peau légèrement au-dessus de la température du corps (à 42°C) et d'ainsi augmenter la perméabilité de la peau pour les gaz. Le CO_2 diffuse à travers la peau puis la membrane pour réagir avec l'eau de la solution et ainsi former de l' H_2CO_3 qui se dissociera en HCO_3^- et H^+ . La production d' H^+ s'accompagne d'un changement de pH qui sera détecté grâce à un signal émis entre l'électrode sensible au pH et l'électrode de référence en argent. La PtcCO_2 est ensuite déterminée grâce à l'équation d'Henderson-Hasselbach (19).

2) Corrélation au gaz du sang

La généralisation de la mesure transcutanée du CO_2 a longtemps été limitée par des problèmes de dérive du signal. Néanmoins, grâce à l'amélioration technologique, il s'agit désormais d'un procédé fiable. Dans une étude de 2016 chez des patients ventilés par VNI (dont des SOH), la différence moyenne entre PtcCO_2 et PaCO_2 était de 0,23 kPa (1,7 mmHg) avec un intervalle de confiance à 95% compris entre -0,32 kPa et + 0,79 kPa (-2,4 à 5,9 mmHg). La dérive du signal n'était que de 0,14 +/- 0,54 kPa/8h (1,5 +/- 4,05 mmHg) (20). Récemment, ces résultats ont été confirmés dans une revue de la littérature, principalement pour les appareils des marques Tosca et Sentec, tant que le capteur était placé sur un lobe d'oreille et chauffé à 42°C , avec

un intervalle de confiance entre -0,8 et + 0,8 kPa (-6 à +6 mmHg). Cette revue de la littérature intéressait tous les patients ventilés et non plus seulement les patients neuro-musculaires (21).

3) Intérêt pronostique de la PtcCO₂ chez les patients neuro-musculaires

Plusieurs études ont montré une réduction de la mortalité chez les patients neuromusculaires ventilés correctement (définis par un contrôle nocturne satisfaisant) ainsi que le caractère délétère d'une hypoventilation alvéolaire nocturne persistante (22,23). Une autre étude récente a montré la valeur pronostique de la mesure transcutanée nocturne chez des patients neuromusculaires ventilés à domicile. Les patients ayant une hypoventilation alvéolaire nocturne résiduelle définie par une PtcCO₂ > 49 mmHg pendant plus de 10% de la nuit ou un pic de PtcCO₂ > 55 mmHg avaient un risque plus important de mortalité ou de présenter un événement respiratoire. L'oxymétrie nocturne ne permettait pas d'identifier ces patients (24).

C. Objectifs de l'étude

Du fait de l'épidémie d'obésité, le nombre de patients SOH ne cesse d'augmenter. La capnographie transcutanée est une technique bien validée dans le suivi des patients neuro-musculaires ventilés. Son utilisation pour diagnostiquer une hypoventilation nocturne est validée chez ces patients. Son intérêt chez les patients SOH n'a pas été montré jusqu'à présent.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer si la capnographie transcutanée permet de détecter une proportion plus importante de patients SOH présentant une hypoventilation nocturne persistante malgré le traitement par ventilation non invasive au long cours, par rapport à la surveillance actuelle basée sur les gaz du sang et l'oxymétrie nocturne. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la faisabilité et la tolérance de la mesure du CO₂ transcutané au domicile.

II. Matériel et méthodes

A. Patients

Ont été inclus de manière prospective des patients présentant un syndrome obésité-hypoventilation. Ceux-ci étaient vus en consultation, à l'état stable, à distance d'une exacerbation. Il s'agissait d'une étude monocentrique réalisée au CHU de Nantes.

Etaient inclus les patients suivants :

- Patients présentant un syndrome obésité-hypoventilation (défini par une PaCO_2 diurne > 45 mmHg sur les gaz du sang artériel, à distance d'une exacerbation (à l'état stable), chez un individu ayant un IMC > 30 kg/m²),
- Patients appareillés par Ventilation Non Invasive au long cours depuis au moins 3 semaines et suivi au minimum de manière annuelle en consultation.

Les critères de non-inclusion étaient :

- Patient refusant de participer à l'étude
- Patient sous tutelle et/ou curatelle
- Patient mineur
- Femme enceinte
- Autres causes d'hypoventilation alvéolaire (Trouble ventilatoire obstructif avec VEMS/CVF inférieur à 0,70, cyphoscoliose, paralysie diaphragmatique, pathologie neuromusculaire).

Les paramètres de la ventilation non invasive étaient titrées au préalable au cours d'une hospitalisation. L'IPAP était augmentée jusqu'à obtenir une normalisation de la PaCO_2 , dans la limite de la tolérance du patient. L'EPAP était ajustée pour obtenir une disparition des désaturations sur l'oxymétrie nocturne et un IAH résiduel < 5 /h sur les paramètres machines. La Fréquence Respiratoire (FR) imposée par la machine a été calculée à partir de la ventilation spontanée (VS) du patient, à savoir $\text{FR} = \text{VS} - 2$. Elle était ensuite adaptée à la tolérance. Les patients étaient appareillés par une Bipap A30 ou A40® du constructeur Phillips.

B. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'hypoventilation alvéolaire nocturne résiduelle évaluée par :

- un critère gazométrique : $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg (6kPa) ou une élévation des bicarbonates > 27 mmol/L ou un excès de base > 4 mmol/l (25). Ce gaz du sang était réalisé au cours de la consultation
- un critère d'oxymétrie nocturne : saturation inférieure à 90% du temps plus de 10% du temps de sommeil (19)
- un critère de PtcCO_2 : Une PtCO_2 nocturne > 49 mmHg plus de 10% du temps (24)

Nous avons réalisé une analyse séquentielle de l'hypoventilation alvéolaire résiduelle, à savoir :

- dans un premier temps, le nombre d'hypoventilations définies selon les gaz du sang
- dans un deuxième temps, le nombre d'hypoventilations détectées grâce à l'addition de l'oxymétrie nocturne et des gaz du sang
- dans un troisième temps, le nombre d'hypoventilations diagnostiquées grâce à l'apport combiné des trois examens.

Cela permettait d'évaluer précisément l'apport de la PtcCO_2 par rapport aux examens actuels.

C. Caractéristiques de la population

Les données collectées concernant la population comprenaient le sexe, l'âge, le poids, la taille, l'indice de masse corporel, les EFR (avec mesure de la capacité vitale, du VEMS et du rapport de Tiffeneau, de la CPT si disponible), les valeurs des gaz du sang (pH, PaCO₂, PaO₂, bicarbonatémie, la SaO₂, l'excès de base), les comorbidités cardiovasculaires et neurologiques, l'antécédent de diabète (et son traitement), le statut tabagique, l'existence d'un Syndrome d'Apnées du Sommeil (SAS) associé (si documenté), la présence d'un traitement diurétique ainsi que les paramètres et l'observance de la ventilation.

Les patients ont été inclus lors de leur visite annuelle en consultation dans le cadre de leur suivi programmé avec un bilan gazeux. Les paramètres cliniques d'hypoventilation alvéolaire étaient également recherchés (céphalées, sensation de sommeil non réparateur, intolérance à la ventilation ...). La non-opposition des patients était obtenue lors de cette visite, après remise d'une information orale et écrite. Des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) (datant de moins d'un an si possible) étaient colligées dans le dossier. Il était également réalisé une oxymétrie couplée à une mesure du CO₂ transcutané (PtcCO₂), par un appareil de type Tosca TCM5®, Radiometer. La fiabilité de cet appareil a été confirmée dans une revue de la littérature récente (24).

Ces examens sont réalisables en routine par les prestataires à la demande du médecin prescripteur. Ils étaient donc effectués à domicile par l'intermédiaire du prestataire habituel du patient.

D. Ethique

Conformément à la loi Jardé sur les recherches non interventionnelles, tous les patients ont reçu une information écrite et orale et ont fourni une non-opposition orale, qui a été consignée dans le dossier.

Cette étude a été validée par le CPP.

Elle a été enregistrée dans clinical trials sous le nom de NCT03572712

Cette étude a été financée grâce à l'Altadir.

E. Analyse statistique

L'hypoventilation alvéolaire résiduelle était analysée comme un critère binaire. Elle était calculée pour chaque examen (gaz du sang et oxymétrie nocturne, capnographie) et comparée avec un test de McNemar. La concordance des examens était calculée par le coefficient Kappa.

Le nombre d'examens non interprétables était également analysé.

Les sensibilités et spécificités étaient calculées en prenant la combinaison GDS et oxymétrie comme examen de référence.

Nous avons recherché des variables associées à la persistance d'une hypoventilation alvéolaire nocturne sur la capnographie transcutanée par un test de Mann et Whitney pour les variables quantitatives et un χ^2 pour les variables qualitatives. Un résultat était considéré comme significatif si p était inférieur à 0,05. Le logiciel utilisé était SAS version 9.4.

III. Résultats

Sur les 627 patients vus en consultation dans le cadre de notre cohorte de patients ventilés à domicile entre août 2018 et novembre 2019, nous avons proposé à 47 patients de participer à notre étude et 32 ont finalement été inclus (figure 3).

Les caractéristiques de la population et les paramètres de ventilation sont détaillés dans les tableaux 1 et 2.

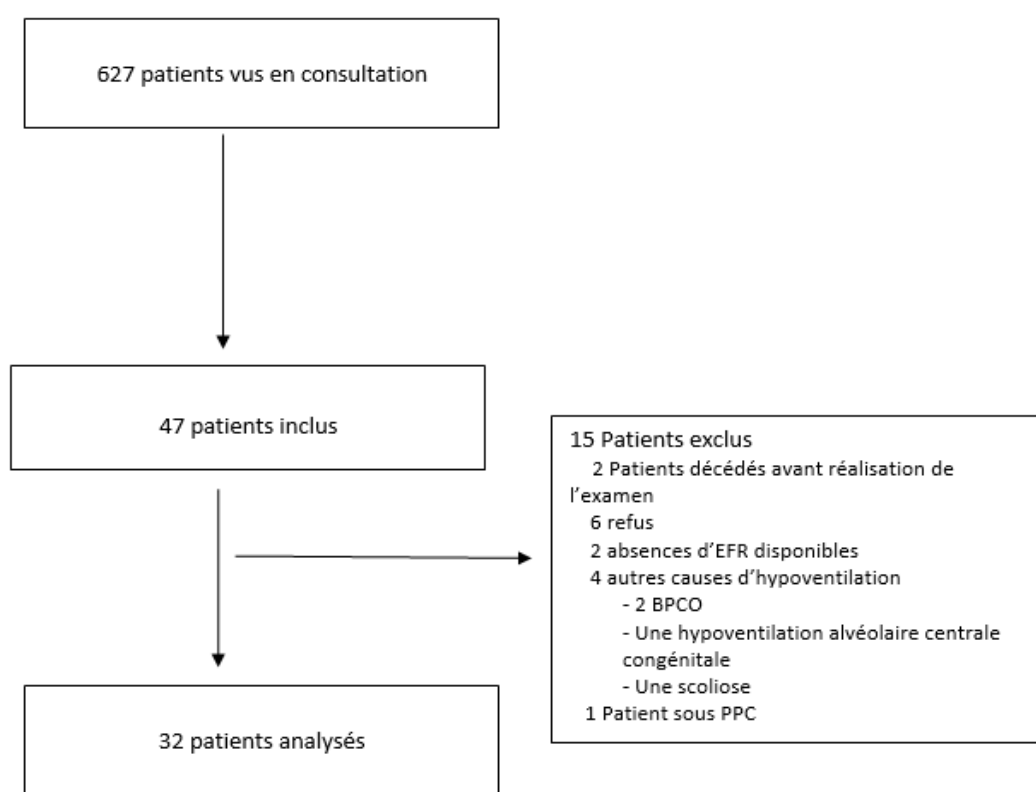


Figure 3. Flow Chart

Tableau 1. Caractéristiques des patients	
Age (ans)	62,7 +/- 10,6
Homme/Femme	12 (37,5%) /20 (62,5%)
Poids (kg)	125 +/- 22
Taille (cm)	1,64 +/- 0,09
IMC (kg/m²)	46,6 +/- 7,5
HTA	24 (75%)
Antécédent d'AVC	0
Cardiopathie ischémique	3 (9%)
Insuffisance cardiaque	7 (22%)
<i>Diastolique</i>	4 (13%)
<i>Systolique</i>	3 (9%)
Prise de plus de 2 antihypertenseurs	5 (16%)
Diabète	13 (41%)
Anti-diabétique oral	13 (41%)
Insulinothérapie	6 (19%)
Diurétiques	14 (44%)
Oxygène	4 (12,5%)
Tabagisme	12
<i>Actif</i>	6
<i>Passif</i>	6
<i>Nb Paquet-années moyen</i>	26
PVN avant mise sous VNI	12 (37,5%)
IAH	51 +/- 30
Circonstances d'appareillage	
<i>Post-réanimation</i>	15 (47%)
<i>Etat stable</i>	17 (53%)
Explorations Fonctionnelles Respiratoires	
Rapport de Tiffeneau	0,76
VEMS	75 +/- 14 %
CVF (%)	78 +/- 14 %
CPT (%)	83 +/- 11 %
CRF (%)	80 +/- 15 %

Les chiffres suivis d'un écart-type sont des moyennes. Les chiffres suivis d'un pourcentage correspondent au nombre de patients présentant cette caractéristique (% du nombre total de patients). IMC : Indice de Masse Corporelle ; HTA : Hypertension Artérielle ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; PVN : Polygraphie Ventilatoire Nocturne ; IAH : index Apnée-Hypopnée ; Rapport de Tiffeneau = VEMS/CVF ; VEMS : Volume Expiratoire Maximale par Seconde ; CVF Capacité Vitale Forcée ; CPT : Capacité Pulmonaire Totale ; CRF : Capacité Résiduelle Fonctionnelle.

Les données EFR sont exprimées en pourcentage de la théorique.

Tableau 2. Caractéristiques de la ventilation	
Type de masque <i>Facial</i> <i>Nasal</i>	31 1
IPAP (cmH₂O)	22,4 +/- 2,4
EPAP (cmH₂O)	9,5 +/- 2,5
FR (/min)	15,7 +/- 1,2
Observance moyenne (en heure)	7,6 +/- 1,2
Pourcentage de cycles déclenchés par le patient	46 +/- 22
Fuites totales (en L) <i>Maximales</i> <i>Moyennes</i>	56 +/- 20 49 +/- 12
IAH résiduel	6,2 +/- 5

Les résultats sont exprimés en valeur absolue +/- écart-type. IPAP : Inspiratory Positive Airway Pressure ; EPAP : Expiratory Positive Airway Pressure ; FR : Fréquence Respiratoire ; IAH : Index Apnée-Hypopnée

Il existait une légère prédominance féminine (62%), l'IMC moyen était de 46,6 kg/m². La prévalence de l'HTA, du diabète et de l'insuffisance cardiaque était respectivement de 75%, 41% et de 22%. Quinze patients (47%) ont été appareillés au décours d'un passage aux soins intensifs respiratoires pour une acidose hypercapnique, 17 l'ont été à l'état stable (53%) (tableau 1).

Les patients étaient ventilés par masque facial dans 31 cas (97%), l'IPAP et l'EPAP étaient de 22,4 et 9,5 cmH₂O. L'observance était bonne à 7,6 heures en moyenne (tableau 2).

Trois capnographies (9%) n'ont pas été interprétables, deux fois en raison d'une perte de signal et une fois en raison de valeurs semblant aberrantes. Il y avait donc 29 capnographies analysables. Quatre oxymétries n'étaient pas interprétables.

La capnographie retrouvait une hypoventilation alvéolaire persistante dans 18 cas, et n'en retrouvait pas chez 11 patients. Elle retrouvait une hypoventilation alvéolaire nocturne plus souvent que les gaz du sang. En effet, sur ces 29 patients, seulement

7 avaient une hypoventilation définie selon les critères gazométriques (soit 24%). Sur ces 7 gaz du sang, il était toujours retrouvé une hypoventilation sur le critère des bicarbonates et la PaCO_2 était supérieure à 45 mmHg (6 kPa) dans 3 cas. L'oxymétrie ne mettait en évidence que 2 hypoventilations alvéolaires persistantes sur 28 examens analysés, soit 7%. L'association gaz du sang/oxymétrie mettait en évidence 9 hypoventilations alvéolaires persistantes (soit 32% de la population analysée).

La capnographie transcutanée retrouvait une hypoventilation alvéolaire dans 11 cas alors même que l'association oxymétrie/gaz du sang était normale.

Concernant les données cliniques d'hypoventilation, un seul patient était symptomatique et rapportait une asthénie. Pour ce patient, la capnographie et le gaz du sang (sur le critère des bicarbonates) confirmaient l'hypoventilation alvéolaire.

Il n'y a pas eu d'effet indésirable en lien avec l'utilisation de la capnographie transcutanée.

Le coefficient Kappa mesuré entre l'association oxymétrie/gaz du sang et la capnographie transcutanée était de 0,16 [-0,13 ; 0,44], ce qui signe une concordance mauvaise.

Nous n'avons pas mis en évidence de facteur associé à la persistance d'une hypoventilation alvéolaire nocturne persistante. Les groupes capnographies positives et capnographies négatives n'étaient pas différents en terme d'IMC, de circonstances d'appareillage, de pourcentage de cycles déclenchés par le patient, d'aide inspiratoire, de volume courant et de volume courant indexé au poids théorique (tableau 4).

		Capnographie			p-value
		Négative	Positive	Total	
		11	18	29	
Hypoventilation nocturne résiduelle selon les gaz du sang	Négative	10 (90.91%)	12 (66.67%)	22 (75.86%)	0,0023
	Positif	1 (9.09%)	6 (33.33%)	7 (24.14%)	
Hypoventilation nocturne résiduelle selon l'oxymétrie	Echec de l'oxymétrie	1	0	1	0,0002
	Négative	9 (90%)	17 (94, 44%)	26 (92,86%)	
	Positive	1 (10%)	1 (5,56%)	2 (7,14%)	
Hypoventilation nocturne selon l'association GDS / Oxymétrie	Echec de l'oxymétrie	1	0	1	0,0126
	Négative	8 (80.00%)	11 (61.11%)	19 (67.86%)	
	Positive	2 (20.00%)	7 (38.89%)	9 (32.14%)	

Tableau 3. Détection de l'hypoventilation résiduelle selon les différents examens. Les chiffres sont exprimés en valeurs absolues (% par rapport au nombre total d'examen réalisé)

Négative = Pas d'hypoventilation, positive = hypoventilation détectée par l'examen

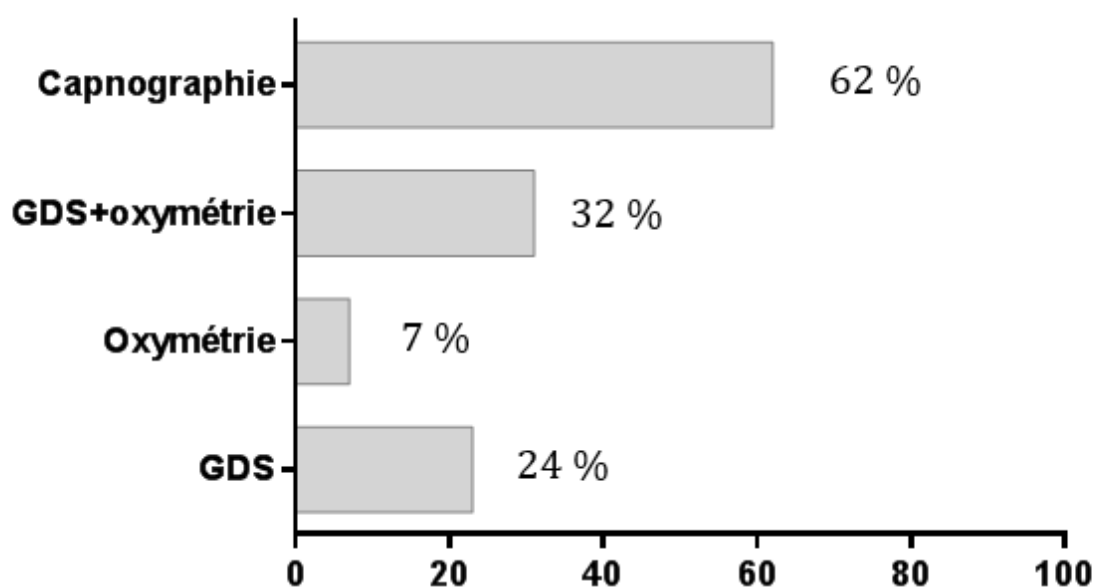


Figure 4. Prévalence de l'hypoventilation alvéolaire résiduelle selon les différents examens (en %)

	Capnographie Normale N = 11	Capnographie montrant une hypoventilation résiduelle N = 18	Total N = 29	p-value
Pourcentage de cycles déclenchés par le patient	41.45 % +/- 27,4	49.89 % +/- 26,7	46,69 % +/- 26,69	0,3199
IMC (kg/m²)	47,06 +/- 7,88	46,11 +/- 8,24	46,47 +/- 7,97	0,6726
Vt moyen (mL)	516 +/- 147	557 +/- 157	544 +/- 142	0,5834
Vt indexé au poids théorique (mL/kg)	9,02 +/- 2,90	9,68 +/- 2,29	9,48 +/- 2,45	0,277
Aide Inspiratoire (cm H2O)	13,5 +/- 3,2	12,7 +/- 3	13 +/- 3	0,5003
Circonstances d'appareillage				
Etat stable	5	9	14	0,81
Post-réanimation	6	9	15	

Tableau 4. Analyses exploratoires pour recherche de facteurs associés à l'hypoventilation alvéolaire persistante.
Les résultats sont exprimés en moyenne +/- écart-type.

IV. Discussion

Cette étude permet donc de mettre en évidence l'intérêt majeur de la capnographie transcutanée pour détecter une hypoventilation alvéolaire persistante chez les patients SOH ventilés au domicile. La capnographie transcutanée est plus discriminante que l'association GDS/oxymétrie pour la détection de cette hypoventilation.

A. Analyse descriptive de notre étude

Trente-deux patients ont été inclus dans l'étude, les caractéristiques cliniques sont comparables à celles relevées dans les récents essais thérapeutiques randomisés (26) (16) (27), ce qui témoigne d'une bonne représentativité de notre échantillon malgré le faible effectif.

Nous avons inclus moins de patients que prévu initialement dans notre protocole. En effet, après application de nos critères d'exclusion, seul 7% de nos patients ventilés à domicile étaient incluables, dont finalement 5% ont été inclus. Ceci s'explique par la fréquence d'un trouble ventilatoire obstructif associé, chez les patients obèses suivis dans notre centre. En effet, dans une autre étude réalisée au CHU de Nantes sur des patients obèses ventilés, le rapport de Tiffeneau moyen de l'ensemble des patients inclus était de 0,68, ce qui témoigne de la prévalence importante du trouble ventilatoire obstructif (28) dans notre cohorte de patients. À ceci s'ajoute la prise fréquente de traitements psychotropes. Le SOH « pur » reste une pathologie relativement peu fréquente chez les patients obèses suivis dans notre centre.

Sur les 32 patients inclus, 15 (47%) ont été appareillés au décours d'une insuffisance respiratoire aiguë. Ce taux est un peu plus élevé que ceux précédemment relevés dans la littérature. PRIOU *et al* (11) reportait un taux de 28% de patients SOH appareillés au décours d'un passage en réanimation pour acidose respiratoire. Dans l'étude de HOWARD *et al* (27), ce taux était de 41%. Ceci s'explique par l'existence d'une unité de soins intensifs à proximité de l'unité d'appareillage dans notre centre.

Compte tenu des circonstances d'appareillage, ces 15 patients n'ont pas eu de PVN avant la mise en route de l'assistance respiratoire. Sur les 17 patients appareillés à l'état stable, 12 patients (70%) ont eu une PVN avant mise en place de la VNI. Dans l'étude de HOWARD (27), qui comparait un traitement par VNI à une PPC, le taux de réalisation d'une polysomnographie avant randomisation était de 78%. Si tous les patients ne bénéficient pas d'une PVN en pré-appareillage dans notre étude, cela peut s'expliquer par le délai avant d'obtenir cet examen, qui peut-être de plusieurs mois.

Les dernières recommandations de l'ATS ne décrivent pas de modalités optimales de titration de la PEP (12). Nous nous sommes basés sur la correction des anomalies oxymétriques et sur l'IAH résiduel calculé par les logiciels machines. Cette dernière méthode de mesure est désormais considérée comme fiable. GEORGES *et al* ont comparé en 2015 les valeurs d'IAH mesurées par la machine aux valeurs d'IAH de 3 polysomnographies successives chez 10 patients SOH. En utilisant un seuil d'IAH inférieur à 10 pour définir un contrôle adéquat des événements nocturnes, le logiciel machine avait une sensibilité de 90,9%, une spécificité et une valeur prédictive positive de 100% et une spécificité de 71% (28). Dans notre étude la majorité des patients avaient un IAH < 10/h sur les données machines, ceci témoigne selon nous d'une bonne correction du SAOS.

Dans notre population, l'EPAP moyenne à 9,5 +/- 2,5 H₂O témoigne de la fréquence d'un SAOS associé. L'aide inspiratoire (définie comme la soustraction de l'EPAP à l'IPAP) était de 12,9 +/- 2,4 cm H₂O. Ces 2 valeurs sont également en concordance avec les essais thérapeutiques réalisés récemment dans le SOH. Dans les 3 études de MASA *et al*, l'EPAP et l'aide inspiratoire étaient respectivement de 7,1 et 11,1 cmH₂O, 7,8 cmH₂O et 12,2 cmH₂O, et 8,2 et 11,5 cmH₂O (16) (27) (29). L'aide inspiratoire était plus basse dans l'étude de HOWARD *et al* (27). En effet, l'EPAP était de 11,9 cmH₂O pour une aide inspiratoire à 7,4 cmH₂O.

B. Apport de la capnographie transcutanée dans le diagnostic d'hypoventilation résiduelle

A notre connaissance, notre étude est la première à démontrer l'intérêt de la capnographie transcutanée pour détecter l'hypoventilation alvéolaire persistante malgré un traitement par VNI dans une cohorte composée exclusivement de patients SOH. Une des grandes forces de notre étude relève de son caractère prospectif, limitant au maximum les biais. Il s'agissait d'une étude « de vraie vie ».

L'intérêt de la capnographie transcutanée est d'autant plus important étant donné la proportion de patients asymptomatiques qui avaient une hypoventilation nocturne persistante. En effet, un seul patient se plaignait d'asthénie. Les recommandations suggèrent la recherche de signes cliniques (19) qui sont finalement peu fréquents au regard de l'hypoventilation alvéolaire nocturne persistante retrouvée sur la capnographie transcutanée. Ces signes cliniques sont tardifs et leur absence ne permet pas de s'assurer d'un contrôle adéquat de la ventilation.

Nos résultats sont cohérents avec ceux de GEORGES *et al* qui retrouvaient également un manque de sensibilité de l'oxymétrie et du gaz du sang pour détecter une hypoventilation alvéolaire persistante dans une cohorte de patients neuromusculaires. Les seuils utilisés étaient une $P_{tc}CO_2$ moyenne supérieure à 49 mmHg et une SpO_2 nocturne inférieure à 90% pendant plus de 30% du temps ou une SpO_2 nocturne inférieure à 88% plus de 5 minutes consécutives. Sur les 52 fois où l'association gaz du sang/oxymétrie était normale, 16 (30,8%) capnographies transcutanées étaient pathologiques (30). La sensibilité de l'association gaz du sang/oxymétrie était toutefois meilleure dans l'étude d'AARRESTAD *et al* publiée en 2018. L'association gaz du sang/oxymétrie/observance contre capnographie transcutanée, chez des patients restrictifs ventilés au long cours, avait une sensibilité de 84% (IC95% 66-95) (31). Là encore il s'agissait majoritairement de patients neuromusculaires.

Il a déjà été souligné le manque de sensibilité de l'oxymétrie nocturne dans cette indication (32). À la différence des maladies respiratoires ayant pour conséquence une inadéquation ventilation/perfusion ou un trouble de diffusion, la cause principale

de l'hypoxémie dans le SOH est l'hypoventilation alvéolaire. Du fait de valeurs initiales de PaO_2 supérieures, se situant sur la partie plate de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, la désaturation détectable par oxymétrie est donc plus tardive dans cette population (33).

Les recommandations préconisent la réalisation d'un gaz du sang et la mesure des bicarbonates. Dans notre étude, parmi les 22 patients avec un gaz du sang « normal » selon nos critères, 12 (55%) avaient en fait une hypoventilation alvéolaire nocturne détectée par la capnographie transcutanée. Les gaz du sang étaient prélevés lors de la consultation, à distance du réveil, ce qui est majoritairement le cas lors du suivi de ces patients. Hors, les gaz du sang en journée sont un reflet imparfait de la ventilation nocturne (34), ce qui diminue certainement la sensibilité de cet examen.

Nous pouvons relever le pourcentage d'échec (9%) relativement important de la capnographie transcutanée, ce qui n'est pas anodin compte tenu du coût de l'examen et des consommables, ainsi que du temps nécessaire pour la réalisation de cet examen par le prestataire (passage d'un technicien à domicile). GEORGES *et al* reportaient un taux d'échec de 4% (30). AARESTAD avait pour sa part 3% d'examens non analysables (20). Les chiffres légèrement plus élevés dans notre étude sont probablement en lien avec le fait que nous avons réalisé l'examen au domicile des patients et non à l'hôpital, ce qui correspond « à la vraie vie ».

Nous n'avons pas mis en évidence de facteur clinique ou ventilatoire associé à la persistance d'une hypoventilation alvéolaire nocturne détectée par capnographie transcutanée. En effet, l'IMC, le taux de déclenchement, les circonstances d'appareillage, le volume courant (indexé au poids théorique) et l'aide inspiratoire n'étaient pas corrélés à la persistance d'une hypoventilation alvéolaire sous VNI. Notre étude n'était néanmoins pas conçue pour cela et manquait donc de puissance statistique à cet égard.

C. Limites de l'étude

Les définitions de l'hypoventilation par capnographie transcutanée sont multiples et la prévalence de l'hypoventilation varie donc selon les valeurs de PtcCO₂ choisies. Dans notre étude, nous n'avons pas choisi les valeurs de l'American Academy of Sleep Medicine (35) mais les valeurs d'Ogna et coll car celles-ci avaient une valeur pronostique dans une population de patients neuromusculaires (24). L'AASM retient une valeur de PtcCO₂ > 55 mmHg plus de 10 minutes ou une augmentation de la capnie de plus de 10 mmHg par rapport aux valeurs de journées, mesurées en position allongée. Nous n'avons pas retenu cette définition car dans l'étude d'Ogna et coll (25), de telles valeurs de PtcCO₂ nocturne n'étaient pas discriminantes pour définir un sur-risque de mortalité. Selon une autre étude récente, la valeur de PtcCO₂ pic à 49 mmHg serait pronostique de la nécessité de démarrer une ventilation non invasive à moyen terme dans une population de neuromusculaires non ventilés (36).

Tous nos patients dans cette étude étaient traités par ventilation non invasive à double niveau de pression et non par PPC. Ceci s'explique en partie par le recrutement particulier de notre centre, où beaucoup de patients SOH sont suivis au décours d'une décompensation hypercapnique de leur maladie. Compte tenu de la sévérité de la présentation initiale de la maladie, une VNI est instaurée au long cours chez la majorité de ces patients lorsqu'elle est tolérée. Actuellement, les modalités de ventilation optimale chez les patients SOH sont discutées (18). Sur des études de courts termes, la PPC et la VNI ont toutes deux montrées une amélioration des valeurs de PaCO₂, de bicarbonates, des symptômes cliniques et des données de la polysomnographie, sans différence significative entre ces deux modalités de traitement, chez des patients SOH ayant un SAOS sévère. De même, l'observance était similaire entre ces deux traitements (27) (26). Néanmoins, dans l'une de ces études, la qualité de vie en lien avec la santé, ainsi que les paramètres fonctionnels (spirométrie, test de marche de 6 minutes) (27) et échocardiographiques (mesure des pressions artérielles pulmonaires systoliques et de la masse ventriculaire gauche) étaient plus améliorés dans le groupe VNI que PPC (37).

Une autre étude de MASA *et al* comparant PPC et VNI sur le long terme chez les patients SOH a été publiée cette année (30). Après un suivi de 3 ans, il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne les jours d'hospitalisation entre les

groupes PPC et VNI. Toutefois, il y a eu moins d'événements que prévu initialement, ce qui a rendu difficile l'obtention de résultats significatifs dans cette étude de supériorité. Par ailleurs, la population était différente de notre étude puisqu'elle concernait des malades appareillés à l'état stable. Enfin, il n'y a pas eu de réalisation de capnographie transcutanée pour comparer l'hypoventilation alvéolaire nocturne persistante. Ces éléments ont donc été publiés alors que nous avons débuté notre étude et qu'au moment où nous l'avons fait, la ventilation à double niveau de pression était le traitement de première intention.

Notre étude consistait en l'évaluation d'une méthode diagnostique. À notre connaissance, la pertinence clinique et l'impact pronostic de corriger l'hypoventilation alvéolaire nocturne résiduelle n'a pas été évaluée dans le SOH. Néanmoins, les données récentes de la littérature prouvent l'intérêt de corriger l'hypoventilation alvéolaire nocturne dans les populations de BPCO (38) (40) et de neuro-musculaires (25) pour diminuer la mortalité. Kohnlein *et al* ont d'abord montré en 2014 (39) qu'abaisser les valeurs de PaCO_2 de 20% ou atteindre une PaCO_2 inférieure à 48 mmHg permettait une diminution de la mortalité chez le BPCO (Hazard Ratio 0,24, IC95% 0,11 – 0,49). En diminuant la PaCO_2 à 6 semaines et 3 mois, Murphy *et al* ont publié des résultats qui allaient dans le même sens en matière d'efficacité sur la mortalité et les réadmissions hospitalières (39). En 2016, Ognja mettait en évidence un seuil pathologique si la PtcCO_2 était supérieure à 49 mmHg plus de 10% du temps d'enregistrement (25). L'existence dans notre étude d'une hypoventilation alvéolaire persistante malgré une aide inspiratoire questionne, alors que l'on s'interroge sur la place de la PPC dans le SOH. Ainsi, la pertinence clinique et l'impact pronostic de corriger l'hypoventilation alvéolaire nocturne résiduelle dans le SOH nécessiteraient certainement de faire l'objet d'études ultérieures.

Enfin, l'effectif de notre étude était peu important et nécessite d'interpréter ces résultats avec une certaine prudence.

V. Conclusion

Il est fondamental de s'assurer du contrôle de l'hypoventilation nocturne chez les patients appareillés à domicile. Nous avons mené une étude prospective monocentrique permettant de montrer que la clinique, l'oxymétrie nocturne, les gaz du sang et même la combinaison des trois n'est pas suffisante pour exclure avec certitude l'hypoventilation alvéolaire nocturne persistante. Dans notre étude, la capnographie transcutanée permet une meilleure détection de l'hypercapnie nocturne résiduelle chez des patients SOH ventilés. Nous pensons que le monitoring transcutané du CO₂ devrait être effectué régulièrement au domicile des patients SOH ventilés au domicile.

VI. Bibliographie

1. Masa JF, Pépin J-L, Borel J-C, Mokhlesi B, Murphy PB, Sánchez-Quiroga MÁ. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev.* 31 mars 2019;28(151):180097.
2. Matta J, Carette C, Rives Lange C, Czernichow S. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. mai 2018;47(5):434- 8.
3. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 1 mai 2013;177(9):1006- 14.
4. Borel J-C, Guerber F, Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Arnol N, Taleux N, et al. Prevalence of obesity hypoventilation syndrome in ambulatory obese patients attending pathology laboratories: Obesity hypoventilation in outpatients. *Respirology.* août 2017;22(6):1190- 8.
5. Peters U, Suratt BT, Bates JHT, Dixon AE. Beyond BMI. *Chest.* mars 2018;153(3):702- 9.
6. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol.* janv 2010;108(1):206- 11.
7. Piper AJ, Grunstein RR. Big breathing: the complex interaction of obesity, hypoventilation, weight loss, and respiratory function. *J Appl Physiol.* janv 2010;108(1):199- 205.
8. Kessler R, The Obesity Hypoventilation revisited, a prospective study of 34 consecutive cases, *chest* 2001; 120369–376 2001.pdf.
9. Tankersley CG, O'Donnell C, Daoood MJ, Watchko JF, Mitzner W, Schwartz A, et al. Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. déc 1998;85(6):2261- 9.
10. Phipps PR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax.* 1 janv 2002;57(1):75- 6.
11. Priou P, Hamel J-F, Person C, Meslier N, Racineux J-L, Urban T, et al. Long-Term Outcome of Noninvasive Positive Pressure Ventilation for Obesity Hypoventilation Syndrome. *Chest.* juill 2010;138(1):84- 90.
12. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J.* 1 janv 2017;49(1):1600959.
13. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurubhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, et al. Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* août 2019;200(3):e6- 24.

14. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med.* 1 janv 2004;116(1):1- 7.
15. Borel J-C, Roux-Lombard P, Tamisier R, Arnaud C, Monneret D, Arnol N, et al. Endothelial dysfunction and specific inflammation in obesity hypoventilation syndrome. *PloS One.* 24 août 2009;4(8):e6733.
16. Masa JF, Corral J, Caballero C, Barrot E, Terán-Santos J, Alonso-Álvarez ML, et al. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea. *Thorax.* oct 2016;71(10):899- 906.
17. Budweiser S, Riedl SG, Jörres RA, Heinemann F, Pfeifer M. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med.* avr 2007;261(4):375- 83.
18. Noda JR, Masa JF, Mokhlesi B. CPAP or non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome: does it matter which one you start with? *Thorax.* mai 2017;72(5):398- 9.
19. Janssens J-P, Borel J-C, Pepin J-L, on behalf of the SomnoNIV Group. Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation. *Thorax.* 1 mai 2011;66(5):438- 45.
20. Aarrestad S, Tollefsen E, Kleiven AL, Qvarfort M, Janssens J-P, Skjøsberg OH. Validity of transcutaneous PCO₂ in monitoring chronic hypoventilation treated with non-invasive ventilation. *Respir Med.* mars 2016;112:112- 8.
21. Conway A, Tipton E, Liu W-H, Conway Z, Soalheira K, Sutherland J, et al. Accuracy and precision of transcutaneous carbon dioxide monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* févr 2019;74(2):157- 63.
22. Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Arnol N, Meininger V, Kraoua S, Salachas F, et al. Prognostic value of efficiently correcting nocturnal desaturations after one month of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: A retrospective monocentre observational cohort study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* sept 2013;14(5- 6):373- 9.
23. Georges M, Attali V, Golmard JL, Morélot-Panzini C, Crevier-Buchman L, Collet J-M, et al. Reduced survival in patients with ALS with upper airway obstructive events on non-invasive ventilation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2016;87(10):1045- 50.
24. Onga A, Nardi J, Prigent H, Quera Salva M-A, Chaffaut C, Lamothe L, et al. Prognostic Value of Initial Assessment of Residual Hypoventilation Using Nocturnal Capnography in Mechanically Ventilated Neuromuscular Patients: A 5-Year Follow-up Study. *Front Med.* 13 sept 2016

25. Hart N, Mandal S, Manuel A, Mokhlesi B, Pépin J-L, Piper A, et al. Obesity hypoventilation syndrome: does the current definition need revisiting? *Thorax*. janv 2014;69(1):83- 4.
26. Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M, et al. Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome. Pickwick Study. *Am J Respir Crit Care Med*. juill 2015;192(1):86- 95.
27. Howard ME, Piper AJ, Stevens B, Holland AE, Yee BJ, Dabscheck E, et al. A randomised controlled trial of CPAP versus non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. mai 2017;72(5):437- 44.
28. Bry C, Jaffré S, Guyomarc'h B, Corne F, Chollet S, Magnan A, et al. Noninvasive Ventilation in Obese Subjects After Acute Respiratory Failure. *Respir Care*. janv 2018;63(1):28- 35.
29. Masa JF, Mokhlesi B, Benítez I, Terreros FJG de, Sánchez-Quiroga MÁ, Romero A, et al. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 27 avr 2019;393(10182):1721- 32.
30. Georges M, Nguyen-Baranoff D, Griffon L, Foignot C, Bonniaud P, Camus P, et al. Usefulness of transcutaneous PCO₂ to assess nocturnal hypoventilation in restrictive lung disorders: Diagnosis of nocturnal hypoventilation. *Respirology*. oct 2016;21(7):1300- 6.
31. Aarrestad S, Qvarfort M, Kleiven AL, Tollefsen E, Skjønberg OH, Janssens J-P. Diagnostic accuracy of simple tools in monitoring patients with chronic hypoventilation treated with non-invasive ventilation; a prospective cross-sectional study. *Respir Med*. nov 2018;144:30- 5.
32. Ognà A, Nardi J, Prigent H, Quera Salva M-A, Chaffaut C, Lamothe L, et al. Prognostic Value of Initial Assessment of Residual Hypoventilation Using Nocturnal Capnography in Mechanically Ventilated Neuromuscular Patients: A 5-Year Follow-up Study. *Front Med [Internet]*. 13 sept 2016
33. Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care*. déc 2015;19(1):272.
34. Lee SK, Kim D, Choi WA, Won YH, Kim SM, Kang S-W. The Significance of Transcutaneous Continuous Overnight CO₂ Monitoring in Determining Initial Mechanical Ventilator Application for Patients with Neuromuscular Disease. *Ann Rehabil Med*. févr 2012;36(1):126- 32.
35. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med*
36. Orlikowski D, Prigent H, Quera Salva M-A, Heming N, Chaffaut C, Chevret S, et al. Prognostic value of nocturnal hypoventilation in neuromuscular patients. *Neuromuscul Disord NMD*. avr 2017;27(4):326- 30.

37. Corral J, Mogollon MV, Sánchez-Quiroga M-Á, Gómez de Terreros J, Romero A, Caballero C, et al. Echocardiographic changes with non-invasive ventilation and CPAP in obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. avr 2018;73(4):361- 8.
38. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. sept 2014;2(9):698- 705.
39. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 06 2017;317(21):2177- 86.

VII. Annexes

A. LETTRE D'INFORMATION

Note d'information pour la participation à la recherche

« Intérêt de la PtcCO₂ pour le diagnostic de l'hypoventilation alvéolaire résiduelle chez les patients SOH traités par ventilation non invasive au domicile : une étude prospective »

Médecin investigateur

Nom : Dr Sandrine JAFFRE

Service : Soins intensifs de Pneumologie

Adresse : Hôpital Laënnec, boulevard du Professeur Jacques Monod 44093 Nantes Cedex 01

Téléphone : 02.40.16.52.51

Responsable de la recherche

Nom : CHU de Nantes

Adresse : 5 allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES

Principaux contacts : **Secrétariat du Département Promotion**

Téléphone : 02 53 48 28 35

Ce document est remis au patient

Un exemplaire est conservé dans le dossier médical

Madame, Monsieur,

Le service de Pneumologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes effectue une recherche sur la surveillance des patients présentant un syndrome obésité-hypoventilation (SOH) appareillés par ventilation non invasive (méthode d'assistance ventilatoire nocturne). Actuellement, la surveillance de ce traitement se base sur la réalisation annuelle d'un gaz du sang (prise de sang au niveau d'une artère) et d'une oxymétrie nocturne (mesure de la concentration d'oxygène dans le sang pendant la nuit). Récemment, s'est développée une nouvelle technologie, appelée mesure du CO₂ transcutanée (ou capnographie transcutanée, PtcCO₂), permettant de mesurer le taux de gaz carbonique (CO₂) dans le sang au travers de la peau grâce à un capteur se fixant sur l'oreille

C'est ainsi que le CHU de Nantes a lancé à une étude visant à évaluer l'intérêt de cet outil pour surveiller l'efficacité de la ventilation non invasive chez des personnes présentant votre pathologie. En effet, le gaz carbonique est le principal marqueur biologique de l'hypoventilation alvéolaire.

Cet enregistrement du sommeil se fera au cours de votre suivi habituel, à savoir lors de l'enregistrement nocturne au domicile réalisé par le prestataire de la ventilation à domicile. Il n'y aura aucun frais à votre charge ni visite supplémentaire. Il n'y aura pas non plus de prise de sang supplémentaire. Vous serez contacté dans les 30 jours par téléphone pour s'assurer du bon déroulement de l'examen.

En acceptant de participer à cette étude, vous pourrez contribuer à l'amélioration de la qualité des soins apportés chez les personnes souffrant de votre pathologie.

Votre participation à la recherche, au cas où vous donneriez votre accord, ne pourra vous être confirmée qu'à la condition que vous remplissiez tous les critères d'inclusion pour participer à cette recherche.

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Il n'y a pas d'effet indésirable recensé. Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine du traitement du syndrome obésité-hypoventilation et devront être confirmés, ensuite, par des études cliniques complémentaires.

Votre médecin pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de vos données personnelles afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant vos données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter votre vie privée, vos données seront systématiquement codées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi auront connaissance de vos données nominatives. Ces données seront susceptibles d'être exploitées dans le cadre de publications ou de communications.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire de votre médecin. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du Docteur mentionné au début de ce document-

Cette étude est conforme à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée Cette étude a été enregistrée dans le fichier du Correspondant Informatique et Libertés (CIL) du CHU de Nantes.

Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés au Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé GNEDS.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche qui vous est présentée. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Si vous refusez de participer, les données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin. Cela ne modifiera en rien votre prise en charge dans le service.

A compléter par le patient

Prénom/Nom :

J'accepte que mes données soient utilisées pour cette recherche : ☐ **oui** ☐ **non**

Date :/...../.....

Signature :

B. CRF

CAHIER D'OBSERVATION

PtcCO₂-SOH

Réf. Promoteur : RC

«Intérêt de la PtcCO₂ pour le diagnostic de l'hypoventilation alvéolaire résiduelle chez les patients SOH traités par ventilation non invasive à domicile : une étude prospective»

Initiales patients : | | - | |
Nom Prénom

Date de naissance :/.....
Mois Année

N° patient : | | | |

N°inclusion

Investigateur Principal (si CRF papier) : GEORGES Thomas

Investigateur Coordonnateur (ou Principal si étude monocentrique) :

Dr Jaffre

Service Soins intensifs de Pneumologie

Site : Hôpital Laennec

CHU de Nantes

Tél. :

Fax :

E-mail : sandrine.jaffre@chu-nantes.fr

Promoteur :

CHU de Nantes

Département

Maison de la Recherche en Santé

5, allée de l'île Gloriette

44093 Nantes cedex 01 (FRANCE)

Tél. : 02 53 48 28 35

Fax : 02 53 48 28 36

Promotion

**CRITERES D'INCLUSION
(ET/OU DE PRE-
INCLUSION)**

1. <i>Patient majeur</i>	☐ Oui	☐ Non
2. Patient présentant un syndrome obésité-hypoventilation appareillé par ventilation non invasive au domicile (défini comme une PaCo2 > 45 mmHg, à distance d'une exacerbation chez un patient ayant un IMC > 30 kg/m ²)	☐ Oui	☐ Non
3. Le patient ne s'est pas opposé à son inclusion	☐ Oui	☐ Non
4. Le patient est affilié à un régime de la sécurité sociale	☐ Oui	☐ Non

**CRITERES DE NON-
INCLUSION**

1. Patient mineur ou majeur sous tutelle/curatelle ou femme enceinte	☐ Oui	☐ Non
2. Patient bénéficiant de l'AME	☐ Oui	☐ Non
3. Autre cause d'hypoventilation alvéolaire (BPCO, cyphoscoliose, atteinte diaphragmatique, atteinte neuromusculaire)	☐ Oui	☐ Non
4. Incapacité physique et/ou psychologique de suivre le protocole	☐ Oui	☐ Non

Poids :

Taille :

IMC :

Age :

EFR (fait le .././....)

	valeur absolue (en L)	% de la théorique
VEMS		
CVF		
VEMS/CVF		
CPT		

Gaz du sang (fait le .././..)

Variable mesurée	Résultats
pH	
PaCo2	Kpa
PaO2	Kpa
SaO2	%
Bicarbonatémie	mmol/l
Excès de base	mEq/l

Antécédents

Cardiovasculaire

HTA oui/non
Insuffisance cardiaque oui/non
Cardiopathie ischémique oui/non

Neurovasculaire
AVC oui/non

Métabolique
diabète oui/non

Traitement
plus de 3 hypertenseurs : oui/non
traitement antidiabétique oral oui/non
Insulinothérapie oui/non
Diurétiques oui/non
Oxygénothérapie au long cours oui/non

Tabagisme : oui/non
Nombre de paquet-années
Actif/Sevré

Polygraphie Ventilatoire disponible avant la mise sous VNI : oui/non
si oui, Index Apnée-Hypopnée :

Caractéristiques de la ventilation

IPAP	cmH ₂ O
EPAP	cmH ₂ O
Fréquence ventilatoire	
Observance de la ventilation moyenne (durée d'utilisation/nuit)	h
Pourcentage de cycles déclenchés par le patient	

Résultats de l'oxymétrie nocturne (réalisée le .././....)

SpO ₂ moyenne	
Temps passé avec une saturation inférieure à 90%	
Pourcentage du temps d'enregistrement passé avec une saturation inférieure à 90%	
Pourcentage de cycles déclenchés par le patient	

Résultats de la capnographie transcutanée

PtcCo ₂ moyenne	mmHg
Temps passé avec une PtcCo ₂ > 49 mmHg	minutes
Pourcentage du temps d'enregistrement passé	

avec une PtcCo2 > 49 mmHg	
Temps d'enregistrement	minutes

Applicabilité de la méthode

echec des gaz du sang : oui/non

echec de l'oxymétrie nocturne : oui/non

echec de la capnographie transcutanée : oui/non

si oui, est-ce en raison d'une perte de signal ?

d'un signal non interpretable ?

de valeurs semblant abberantes ?

Effet indésirable : oui/non

Si décès du patient,

- Date de décès : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

- Cause du décès : _____

- Autopsie (*menu déroulant*) : ☐ Oui ☐ Non

- Si oui, cause du décès déterminée par autopsie : _____

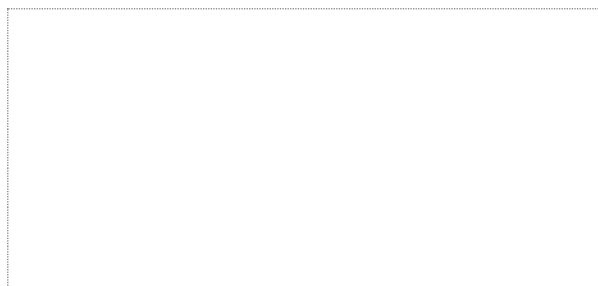
Je soussigné, Pr/Dr,

Investigateur, certifie exactes les données recueillies dans ce cahier d'observation et les corrections faites conformément aux données du dossier médical.

Date : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

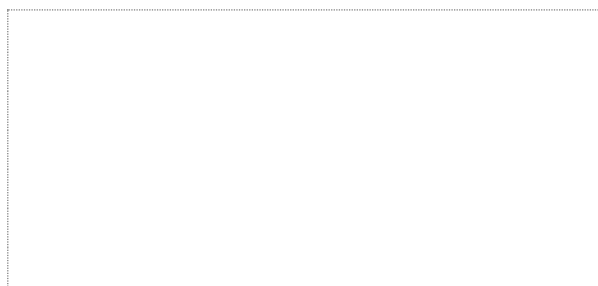
Signature :

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



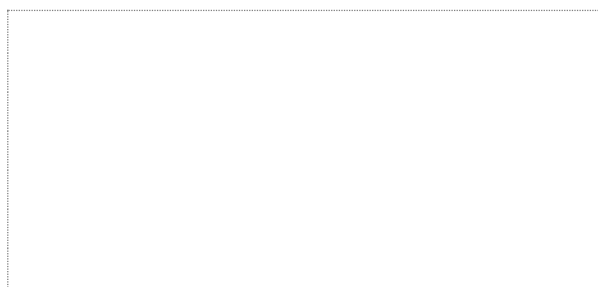
Titre Prénom NOM

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Titre Prénom NOM

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Title : Usefulness of transcutaneous capnography to evaluate nocturnal hypoventilation in patients with obesity hypoventilation syndrome treated by non-invasive ventilation at home : a prospective study

ABSTRACT

More and more patients suffer of obesity hypoventilation syndrome because of the increasing cases of obesity. The accuracy of transcutaneous capnography has been recently validated. We aimed to evaluate the usefulness of nocturnal transcutaneous capnography to assess nocturnal hypoventilation compared to routine exams which are daytime arterial blood gas and nocturnal pulse oximetry. Therefore, a monocentric prospective study was performed from August 2018 to November 2019. A total of 32 patients suffering of obesity hypoventilation syndrome treated with non-invasive ventilation at home were included. We got 29 transcutaneous capnography that could be analyzed. Eighteen of them showed nocturnal hypoventilation, even though the association blood gas – nocturnal pulse oximetry revealed nocturnal hypoventilation in only 9 cases. Among the 19 patients with normal blood gas and nocturnal pulse oximetry, 11 of them had nocturnal hypoventilation on transcutaneous capnography. Only one patient had symptoms. We suggest that patients with obesity hypoventilation syndrome treated by non-invasive ventilation should be systematically evaluated with transcutaneous capnography.

MOTS-CLES

NON-INVASIVE VENTILATION ; TRANSCUTANEOUS CAPNOGRAPHY ; OBESITY HYPOVENTILATION SYNDROME ; HOME-MONITORING ; NOCTURNAL HYPOVENTILATION

NOM : GEORGES

PRENOM : Thomas

Titre de Thèse : Intérêt de la PtcCO₂ pour le diagnostic de l'hypoventilation alvéolaire nocturne résiduelle chez les patients suivis pour un syndrome obésité-hypoventilation traités par ventilation non invasive au domicile : une étude prospective

RESUME

Le syndrome obésité-hypoventilation (SOH) est une pathologie de plus en plus fréquente du fait de l'épidémie d'obésité. La précision des appareils de capnographie nocturne est désormais démontrée. Nous avons conduit une étude monocentrique prospective visant à évaluer l'apport de la capnographie transcutanée nocturne par rapport au gaz du sang et à l'oxymétrie nocturne pour le diagnostic d'hypoventilation alvéolaire nocturne résiduelle chez des patients SOH appareillés par ventilation non invasive au domicile. D'août 2018 à novembre 2019, nous avons inclus 32 patients, dont 29 avaient une capnographie analysable. Parmi celles-ci, 18 retrouvaient une hypoventilation nocturne persistante, alors que l'association oxymétrie – gaz du sang n'était positive que chez 9 patients. Parmi les 19 patients ayant une gazométrie et une oxymétrie nocturne normales, 11 avaient en fait une capnographie transcutanée nocturne pathologique. Un seul patient était symptomatique. Nous suggérons que la capnographie transcutanée nocturne soit réalisée de manière systématique chez les patients SOH ventilés à domicile.

MOTS-CLES

VENTILATION NON INVASIVE ; CAPNOGRAPHIE TRANSCUTANEE ; SYNDROME OBESITE – VENTILATION ; TELEMONITORING ; HYPOVENTILATION NOCTURNE