



## **Ventilation non invasive à domicile chez des patients BPCO sévères hypercapniques (étude SOMNOVENT')**

R. Messe, A. Guillien, F. Claudé, L. Laurent, B. Degano

### **► To cite this version:**

R. Messe, A. Guillien, F. Claudé, L. Laurent, B. Degano. Ventilation non invasive à domicile chez des patients BPCO sévères hypercapniques (étude SOMNOVENT'). *Revue des Maladies Respiratoires*, 2020, 37, pp.756 - 765. <10.1016/j.rmr.2020.06.017>. <hal-03492634>

**HAL Id: hal-03492634**

**<https://hal.science/hal-03492634v1>**

Submitted on 7 Nov 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

**rnr 190266**

**Fascicule vert**

**Protocoles en cours**

**Ventilation non invasive à domicile chez des patients BPCO sévères hypercapniques (étude SOMNOVENT')**

**Non-invasive home ventilation in patients with severe hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease.**

R. Messe<sup>1,2 ; a, c, d</sup>, A. Guillien<sup>3 ;a</sup>, F. Claudé<sup>1 ; c</sup>, L. Laurent<sup>1, ; a, c</sup>, B. Degano<sup>4,5 ;a,c,d</sup>

<sup>1</sup>Service de Pneumologie, Pôle Cœur-Poumon, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU), Besançon, France

<sup>2</sup>Service de pneumologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse

<sup>3</sup>Equipe d'Epidémiologie Environnementale, Institute for Advanced Biosciences, Centre de Recherche UGA, INSERM U1209, CNRS UMR, 5309, Grenoble, France

<sup>4</sup>Service Hospitalier Universitaire Pneumologie Physiologie, Pôle Thorax et Vaisseaux, CHU Grenoble Alpes, France

<sup>5</sup>INSERM U 1042, Laboratoire HP2, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France

**Titre court :**  
**SOMNOVENT**

**Auteur correspondant :**

Dr Romain Messe,

Service de pneumologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse

Tel : +41795533316 ; E-mail : romain.messe@hcuge.ch

Reçu le : 29.10.20

Accepté le : 16.06.20

**Déclaration des liens**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

## Résumé

### État des connaissances

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une cause majeure de morbi-mortalité notamment en cas d'insuffisance respiratoire chronique hypercapnique. Longtemps débattues, l'indication et les bénéfices de la ventilation non invasive (VNI) ont été récemment prouvés.

Même si l'amélioration de la mécanique ventilatoire et la gestion de la distension dynamique semble expliquer l'effet positif de la VNI dans la BPCO, peu d'études se sont intéressées aux algorithmes ventilatoires.

### Méthodes

L'objectif principal de l'étude est d'analyser l'impact d'algorithmes ventilatoires spécifiques de la société Löwenstein, censés permettre une meilleure prise en charge de la distension dynamique et de ses conséquences sur l'hématose.

Il s'agit d'une étude interventionnelle en soins courants, prospective, en simple aveugle, randomisée avec cross over.

Le critère de jugement principal est la pression transcutanée du CO<sub>2</sub> nocturne moyenne. Les critères de jugement secondaires sont : les événements respiratoires complexes, la qualité du sommeil et la tolérance de la ventilation évaluée par deux auto-questionnaires et par polysomnographie.

### Résultats attendus

Les résultats de cette étude permettront de savoir s'il convient d'explorer davantage l'intérêt des modes ventilatoires développés par Löwenstein, dédiés aux patients BPCO hypercapniques, redevables d'une VNI au long cours.

**Mots clés :** BPCO, ventilation non invasive, hypercapnie, capnographie, distension dynamique pulmonaire

# Non-invasive home ventilation in patients with severe hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease (The SOMNOVENT study)

## Abstract

### Background

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality, especially in cases of chronic hypercapnic respiratory failure. Following a prolonged debate, the indication and benefits of noninvasive ventilation (NIV) have been recently established. Although improved ventilation and reduction in hyperinflation appear to underlie the positive effect on NIV in COPD, only a few studies have focused on specific ventilatory algorithms for improving PaCO<sub>2</sub>.

### Methods

The main objective of this study is to analyze the impact of Löwenstein's ventilatory algorithms, supposed to allow a better management of hyperinflation and its consequences on alveolar ventilation and blood gas parameters.

This is an interventional study in routine care, prospective, single blind, randomized with cross over.

The primary endpoint will be the transcutaneous partial pressure of nocturnal carbon dioxide. Secondary endpoints will be: abnormal respiratory events occurring during nocturnal NIV; the objective quality of sleep via polysomnography; the tolerance of ventilation and the subjective quality of sleep evaluated by auto questionnaires.

### Expected results

The results of this study will clarify whether is it necessary to explore more the impact of the ventilatory modes developed by Löwenstein, dedicated to hypercapnic COPD patients, requiring a long-term NIV.

Keys words : non-invasive ventilation; COPD; hypercapnia; hyperinflation; capnography.

## INTRODUCTION

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est actuellement une cause majeure de morbi-mortalité en France et dans le monde. En cas de forme sévère, une hypercapnie chronique peut s'installer lorsque la ventilation alvéolaire n'est plus capable de s'adapter au débit de production de CO<sub>2</sub>, afin de maintenir une pression partielle artérielle de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) normale. La physiopathologie de l'hypercapnie chronique diurne dans les formes sévères de BPCO fait intervenir différents facteurs interdépendants, dont la destruction emphysémateuse et l'obstruction bronchique sont les liens communs. Cette physiopathologie complexe, fait intervenir de multiples mécanismes, dont les anomalies des rapports ventilation/perfusion, la baisse de la chémosensibilité au CO<sub>2</sub> et la distension pulmonaire. On peut schématiquement (et artificiellement) séparer la distension en « statique » et « dynamique ». Tandis que la distension statique se définit comme une élévation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) au-dessus de la limite supérieure de la normale (LSN), la distension dynamique se définit comme une inadéquation temporelle entre la compliance du système thoraco-pulmonaire et la ventilation du sujet.

Comme chez le sujet sain, le sommeil entraîne de multiples modifications au niveau de la mécanique ventilatoire mais également en regard des centres de contrôle de la respiration. Ces modifications tendent à être exacerbées chez les patients BPCO sévères, notamment en cas d'insuffisance respiratoire chronique hypercapnique. Au niveau de la mécanique ventilatoire, les résistances des voies aériennes sont augmentées en raison de la redistribution rostro-caudale des fluides et l'atonie musculaire physiologique survenant principalement en sommeil paradoxal (SP). Cette variation de résistance serait néanmoins comparable aux variations observées chez le sujet sain. Seulement 14 à 19% des sujets BPCO présentent un IAH (index d'apnée/hypopnée) supérieur à 15/h. (1) La ventilation à haut volume du sujet BPCO pourrait être protectrice vis-à-vis des apnées obstructives. Par contre, les conséquences de l'atonie des

muscles ventilatoires accessoires sont d'autant plus importantes que les patients BPCO ont une distension pulmonaire. En effet en cas de distension pulmonaire, la ventilation est largement dépendante du travail de ces muscles accessoires. Enfin, les centres de contrôles de la respiration sont également modifiés durant la nuit : la chémosensibilité au CO<sub>2</sub> est diminuée, aggravant l'hypercapnie, ce qui participe à l'apparition de micro-éveils. (2)

Une conséquence de ces modifications pendant le sommeil chez les BPCO sévères est la diminution de la ventilation minute (jusqu'à 32% durant le sommeil paradoxal), via la diminution du volume courant, occasionnant un surcroît d'hypoventilation alvéolaire chez environ la moitié des patients présentant une distension pulmonaire. (3) Cette hypoventilation alvéolaire nocturne participe à l'hypercapnie diurne et est associée à une moins bonne survie. (4) Ces modifications perturbent également l'architecture du sommeil avec une efficacité du sommeil abaissée, une diminution du sommeil paradoxal et un index de micro-éveils augmenté. (5) La distension pulmonaire est également le principal facteur associé à une faible efficacité du sommeil et ce indépendamment du statut d'apnée/hypopnée du sommeil ou de l'hypoxémie nocturne. (6)

Les formes de BPCO avec insuffisance respiratoire chronique hypercapnique représentent seulement 4% de l'ensemble des cas de BPCO. Néanmoins, leur mortalité atteint près de 5 % par an, soit un risque de décès presque 6 fois plus élevé que pour les formes moins sévères. (7) De plus, ces formes avec insuffisance respiratoire chronique hypercapnique se compliquent fréquemment d'exacerbations sévères dont les coûts d'hospitalisations représentent une proportion importante des dépenses de santé liées à la BPCO. (8)

L'arsenal thérapeutique dédié aux BPCO avec insuffisance respiratoire chronique hypercapnique reste limité, malgré l'augmentation prévisionnelle de l'incidence de ces formes

dans les années à venir. Bien que longtemps débattues, l'indication et les bénéfices de la ventilation non invasive (VNI) ont récemment été prouvés pour les patients restant hypercapniques à distance d'une exacerbation. La VNI comme entendue actuellement est une ventilation à deux niveaux de pression positive appelée BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) ou NIPPV (NonInvasive Positive Pressure Ventilation). Il s'agit d'une ventilation barométrique au cours de laquelle le mode de traitement est habituellement ST (spontaneous timed); ce qui signifie que les cycles inspiratoires sont spontanés et contrôlés. Les deux niveaux de pression correspondent à une pression inspiratoire, IPAP (Inspiratory Positive Airway Pressure) et une pression expiratoire, EPAP (Expiratory Positive Airway Pressure). Cette ventilation est par nature non hermétique. Les pressions sont administrées au patient via une interface qui peut être nasale ou faciale. Les preuves de l'intérêt de la VNI dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique des patients BPCO sont multiples et validées, avec des bénéfices sur la mortalité, le recours à l'intubation, la durée d'hospitalisation en soins conventionnels et la survenue de pneumonie nosocomiale. (9)

La question de la VNI au long cours dans la BPCO sévère avec hypercapnie chronique est restée quant à elle ouverte durant de nombreuses années. Les premières études, réalisées dès 1988, ont été dans la majorité des cas conduites avec de faibles effectifs, sur de courtes durées d'analyse et leurs résultats étaient contrastés. Les premières études randomisées de bonne puissance datent des années 2000, sans qu'un bénéfice en termes de survie n'ait pu être mis en évidence. Les facteurs limitants de ces études sont multiples : paramètres ventilatoires inadaptés (IPAP trop faible), mauvaise sélection des patients (seuil d'hypercapnie trop bas et délai d'instauration de la VNI par rapport à une exacerbation aiguë trop court), utilisation nocturne insuffisante et critères de jugements inadaptés. (10)

Le premier essai randomisé contrôlé en faveur d'un bénéfice sur la survie à 5 ans de la VNI vs. oxygénothérapie seule a été obtenu en 2009. (11) L'amélioration de la survie se faisait

néanmoins au détriment de certains items liés à la qualité de vie. (11) Dans cette étude, l'IPAP moyenne était à seulement 13 cmH<sub>2</sub>O et l'EPAP à 5 cmH<sub>2</sub>O. La révolution de l'utilisation de la VNI dans la BPCO hypercapnique chronique tient à l'utilisation de pressions élevées dans le cadre d'une ventilation dite « à haute intensité » (12), dont l'objectif principal est une réduction de la PaCO<sub>2</sub>. Cette forme de ventilation associe de fortes pressions ventilatoires (IPAP jusqu'à 30 cmH<sub>2</sub>O) et une fréquence de sécurité élevée (au-dessus de la fréquence respiratoire spontanée du sujet). (13) Les premiers essais randomisés qui ont utilisé cette technique de ventilation ont en plus montré un effet bénéfique sur la qualité du sommeil. (14) Plus récemment, Köhnlein *et al.* ont inclus près de 200 patients dans un essai randomisé contrôlé avec, dans le groupe VNI, une IPAP moyenne à 24.6 cmH<sub>2</sub>O, une EPAP à 4.8 cmH<sub>2</sub>O et une fréquence respiratoire moyenne à 16.1/min. Cette étude a montré une amélioration de la survie (mortalité à 1 an divisée par 3) ainsi qu'une amélioration significative de la PaCO<sub>2</sub>, du VEMS, de la qualité de vie et du recours aux hospitalisations. (15) En outre, la ventilation dite à haute pression permet les mêmes résultats que la ventilation dite à haute intensité, la fréquence de sécurité élevée en moins. Ceci suggère le rôle prépondérant des hautes pressions. (16,17)

Une autre question clé est le délai d'instauration d'une VNI après une exacerbation sévère hypercapnique. Malgré des paramètres ventilatoires proches de ceux employés par Köhnlein *et al.*, Struick *et al.* n'ont pas montré d'amélioration de survie dans leur groupe VNI chez des patients hypercapniques sélectionnés après une exacerbation sévère à seulement 48h du sevrage de VNI en aigu. Cette étude souligne l'importance de s'assurer de la persistance d'une hypercapnie (PaCO<sub>2</sub> supérieure à 7kPa soit 52 mmHg) à distance d'une exacerbation aiguë avant d'envisager une VNI au long cours dans la BPCO. (18) C'est ce que montrent Murphy *et al.* en 2017 : en sélectionnant les patients à distance de l'exacerbation (entre 2-4 semaines), la VNI apporte un bénéfice sur le temps avant réadmission et la survie à 1 an. (16)



De nombreuses questions restent néanmoins encore en suspens concernant les modalités précises de cette ventilation, parmi lesquelles certains réglages du ventilateur en dehors des pressions ventilatoires et de la fréquence de sécurité.

La qualité du sommeil en lien avec la VNI est également un élément peu évalué dans la littérature. Un sommeil perturbé représente la 3<sup>ème</sup> plainte des patients BPCO après la dyspnée et l'asthénie. (19) Le confort du patient et la tolérance du traitement semblent être gage d'observance au long cours, ainsi limiter les troubles du sommeil pouvant être occasionnés par la VNI revêt donc une importance particulière. C'est le cas des événements respiratoires complexes sous VNI et notamment des asynchronies patient-ventilateur. (17) Les événements respiratoires complexes sous VNI regroupent les obstructions partielles ou totales des voies aériennes supérieures, avec ou sans modification de la commande centrale, les fuites non intentionnelles et les asynchronies patient-ventilateur. Ces derniers comprennent les efforts inefficaces, les doubles déclenchements, l'auto-triggering, le cyclage précoce et tardif. (20) Le groupe SomnoVNI a établi en 2013 une proposition d'analyse de ces événements respiratoires complexes sous VNI. (21) Une actualisation récente, concernant les asynchronies patient-ventilateur est disponible afin de fournir un cadre pour la détection et l'analyse de ces dernières. (22) Les données minimales nécessaires à leurs analyses comportent le relevé machine du ventilateur (pression au masque, débit dans le masque) et les données de polygraphie ventilatoire. D'autres paramètres peuvent être utiles au monitoring comme la capnographie ou l'EEG. (21) Peu d'études ont été réalisées pour analyser la fréquence de survenue des asynchronies à l'état stable ; la littérature rapporte néanmoins pour le syndrome obésité hypoventilation (SOH), sur de petits effectifs, la survenue de périodes d'asynchronies chez 55% des patients. (23) Il a récemment été démontré que la ventilation à haute intensité

ne modifiait pas la fréquence de survenue des asynchronies en comparaison à des modes ventilatoire dits de basse intensité. (24)

Concernant les troubles du sommeil, il a été montré que la qualité du sommeil du protocole haute intensité était non inférieure au protocole basse intensité tout en sachant que la prise en charge de l'hypoventilation alvéolaire nocturne était quant à elle bien supérieure avec le protocole haute intensité. Une meilleure adhésion au traitement était également retrouvée. (25)

## **Méthode**

### **ETUDE SOMNOVENT'**

C'est dans le contexte rappelé ci-dessus que s'inscrit l'étude SOMNOVENT'. A notre connaissance, même si l'amélioration de la mécanique ventilatoire et notamment la gestion de l'hyperinflation semble tenir une part importante pour expliquer l'effet positif de la VNI chez les sujets BPCO présentant une insuffisance respiratoire hypercapnique au long cours, peu d'études se sont intéressées aux effets des réglages « fins » du ventilateur sur l'amélioration de la PCO<sub>2</sub>. (12) Nous souhaitons également évaluer l'impact sur la synchronisation patient-ventilateur d'un mode ventilatoire développé par la société Löwenstein censé améliorer les asynchronies.

La société Löwenstein propose sur certains de ses ventilateurs de domicile un mode dédié à la ventilation au long cours dans la BPCO hypercapnique. Ce mode est original dans la mesure où il propose trois options indépendantes : (i) « AirTrap Control », qui consiste en une augmentation du temps expiratoire en cas de persistance d'un débit expiratoire en fin d'expiration détecté par le ventilateur : cette option vise à diminuer la distension dynamique (figure 1) ; (ii) « The Expiratory Pressure Ramp » qui est une baisse progressive de la pression inspiratoire (IPAP) jusqu'à la pression expiratoire positive (EPAP) lors du cyclage, censée

mimer l'expiration « lèvres pincées » des BPCO et ainsi retarder la compression dynamique expiratoire des bronches (figure 2) ; (iii) « Trigger Lockout » qui instaure une période réfractaire faisant suite au début de l'expiration durant laquelle un nouveau déclenchement inspiratoire est impossible, car bloqué par le ventilateur, limitant ainsi les asynchronies patient/ventilateur (figure 3). A notre connaissance, l'utilisation de tout ou partie de ces options n'a jamais été évaluée en clinique, et représente l'objet de l'étude présentée ici.

## **Méthode**

Cette étude a pour objectif principal d'analyser l'impact sur l'hématose, au moyen de l'étude de la pression transcutanée en dioxyde de carbone, de modes ventilatoires spécifiques de la société Löwenstein, censés diminuer la distension dynamique, versus un mode ventilatoire standard, chez des patients BPCO sévères présentant une insuffisance respiratoire chronique hypercapnique, ventilés au long cours par VNI, en condition de vie courante.

Il s'agit d'une étude interventionnelle en soins courants, prospective, en simple aveugle, randomisée avec cross over.

Le critère de jugement principal sera la PCO<sub>2</sub> transcutanée (PtcCO<sub>2</sub>) nocturne moyenne. Les critères de jugement secondaires seront les événements respiratoires complexes du sommeil comprenant les asynchronies patient-ventilateur (efforts inefficaces, doubles déclenchements, auto-triggering, cyclage précoce et tardif), les obstructions partielles ou totales des voies aériennes supérieures, avec ou sans modification de la commande centrale, et les fuites non intentionnelles évalués au moyen des données machine, de la polysomnographie, du pneumotachographe et du capnographe. La qualité du sommeil sera analysée à partir des données de la polysomnographie (période totale de sommeil, temps total de sommeil, efficacité du sommeil, pourcentage de sommeil non paradoxal, pourcentage de sommeil SP, N1, N2, N3 ; latence d'endormissement (SLO ou Sleep Onset Latency), index de micro-éveil,

durée des éveils nocturnes après le début du sommeil (WASO ou WakeAfter Sleep Onset)). La tolérance nocturne de la ventilation et la qualité subjective du sommeil seront évaluées au moyen d'auto-questionnaire avec échelle de Lickert (le questionnaire S<sup>3</sup>-NIV ainsi qu'un questionnaire non évalué, spécifique à notre étude).

Nos critères d'inclusion se calquent sur ceux de l'étude princeps de Köhnlein *et al.* : (15)

- BPCO (critère du GOLD 2017)
- Traitement médical optimal selon les critères du GOLD 2017 (Bêta-2 mimétiques de courte et/ou longue durée d'action, anticholinergiques de courte et/ou de longue durée d'action, corticostéroïdes inhalés, kinésithérapie respiratoire, OLD)
- Au moins une exacerbation aiguë hypercapnique de la BPCO
- Introduction de la ventilation à distance d'une exacerbation aiguë de BPCO et persistance à au moins 2 semaines de l'exacerbation d'une hypercapnie >7 kPa (52 mmHg) et un pH > 7.35 en période diurne.
- Patient bénéficiant déjà d'une VNI, avec un appareillage auprès du prestataire de service Asten.
- Patient capable de donner son consentement écrit ou oral.

Nos critères de non-inclusion sont les suivants :

- Contre-indication à la ventilation non invasive (d'après les contre-indications émises par la 3ème conférence de consensus commune de la SFAR-SPLF-SRLF)
- Syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil identifié par polygraphie ventilatoire avec index d'apnées hypopnées (IAH) supérieur à 20/h.
- Indice de masse corporelle > 35 kg/m<sup>2</sup>
- Faible observance du traitement par VNI au domicile du patient (< 3h par nuit)
- Exacerbation aiguë de BPCO lors de l'inclusion/de l'étude
- Acidose respiratoire lors de la visite d'inclusion

- Insuffisance cardiaque sévère avec (New York Heart Association Stage III/IV)
- Angor instable
- Arythmies sévères
- Insuffisance rénale sévère stade >4
- Autres étiologies d'hypercapnies chroniques : atteintes musculo squelettique, neurologique ou une pneumopathie interstitielle diffuse sévère
- Troubles cognitifs sévères et/ou connaissances insuffisantes de la langue française pour remplir les auto-questionnaires.
- Femme enceinte
- Non affiliation à un régime obligatoire d'assurance maladie
- Sujet étant dans la période d'exclusion d'une autre étude ou prévue par le Fichier national des volontaires.

## **Statistiques**

### **Analyses**

Aucune analyse intermédiaire n'est prévue dans cette étude. Concernant l'analyse finale, les variables quantitatives seront exprimées sous forme de médiane (intervalle interquartile) et les variables qualitatives sous forme d'effectif (pourcentage).

Les variables quantitatives seront comparées entre les deux modalités de ventilation (mode standard *vs.* modes Löwenstein) grâce à un test des rangs signés de Wilcoxon et les variables qualitatives par un test de MacNemar.

Toutes les analyses seront réalisées avec le logiciel SAS (version 9.4) et un test statistique sera considéré significatif si sa p-valeur est inférieure à 5%.

### **Nombre prévu de personnes à inclure avec justification statistique.**

Il s'agit d'une étude exploratoire décrivant l'impact de modes ventilatoires spécifiques sur les conséquences de la distension dynamique. Le nombre de sujets retenu permettra de décrire la variabilité de l'hématose avec suffisamment de précision pour nous permettre, par la suite, de construire une étude de plus grande ampleur en cas de résultats prometteurs.

Pour le calcul du nombre de sujets nécessaires, nous nous appuyons sur des données issues de l'étude de Georg Nilius et al. (26) comparant deux modalités de ventilation non-invasive chez 14 patients BPCO présentant une insuffisance respiratoire chronique hypercapnique. Cet essai randomisé en cross-over a observé une  $PtcCO_2$  à  $49.1 \pm 6.4$  mmHg pour un mode (mode « IVAPS ») et  $52.9 \pm 6.2$  mmHg l'autre mode (mode « ST »). Bien qu'obtenus à partir de modes de ventilation différents de ceux étudiés ici, ces résultats sont les seuls qui, à notre connaissance, comparent la  $PtcCO_2$  selon deux modes de ventilation non invasive chez des patients BPCO.

Ainsi, considérant ces données et un effectif de 15 patients, la puissance obtenue est de 80%.

### **Description de la méthodologie de la recherche, visites et examens prévus**

Cette étude se déroulera sur trois jours en plus de la visite de sélection, comme décrit dans la figure 4. Tout d'abord une visite de sélection aura lieu, au cours de laquelle, après une vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, l'étude sera présentée au patient et une note d'information ainsi que les formulaires de consentement éclairé lui seront remis.

Si le patient accepte de participer à l'étude, les formulaires de consentement signés seront récupérés lors de la visite d'inclusion qui aura lieu en hôpital de jour de pneumologie. Durant cette visite, un examen clinique sera réalisé ainsi qu'une exploration fonctionnelle respiratoire complète (avec mesure des débits, des volumes et de la diffusion), des gaz du sang au repos et un test de marche de 6 minutes. Le patient devra également remplir quatre questionnaires afin d'évaluer sa qualité de vie, son sommeil, son état émotionnel et la qualité de sa ventilation

non invasive personnelle. Les questionnaires sont les suivants : questionnaire de qualité de vie du Saint George Hospital (SGRQ), le COPD Assessment Test (CAT), l'échelle d'anxiété et de dépression HAD, le questionnaire S<sup>3</sup>-NIV et un auto-questionnaire spécifique à l'étude évaluant la qualité de la ventilation et du sommeil annexe 1).

Le ventilateur personnel du patient sera temporairement remplacé par le ventilateur « Vent40 » de la société Löwenstein (sauf s'il l'avait déjà) dans lequel seront programmé les deux modes ventilatoires, le premier mode ventilatoire sans les modes algorithmiques étudiés et le second avec les 3 modes algorithmiques étudiés activés. Une titration des réglages ventilatoires sera réalisée sous contrôle tensionnel et capnographique (EPAP, IPAP, pente inspiratoire, sensibilité du trigger inspiratoire, cyclage expiratoire, temps inspiratoire minimal et maximal, fréquence respiratoire de sécurité). Cette titration sera réalisée selon le schéma classique du service, au lit du patient, en accord avec les recommandations éditées par le Groupe Assistance Ventilatoire de 2017. Une randomisation informatique sera réalisée au décours de la titration afin de déterminer l'ordre d'utilisation des deux programmes sans que le patient ne connaisse cet ordre. Le premier mode ventilatoire sera ensuite activé sur la VNI du patient pour la première nuit et le monitoring sera installé (capnographe, polysomnographie sous VNI avec pneumotachographe et monitoring du sommeil selon les critères R&K (Rechtschaffen & Kales)). Le patient regagnera son domicile pour la première nuit d'étude.

Le lendemain, un technicien du prestataire de service « Don du Souffle » se déplacera au domicile du patient pour activer le second mode ventilatoire et réinstaller le monitoring nocturne. Le questionnaire S<sup>3</sup>-NIV et l'auto-questionnaire, préalablement rempli par le patient à son réveil, ainsi que les données du monitoring seront également recueillis. Enfin, après la seconde nuit d'étude, le technicien retournera au domicile du patient pour récupérer le questionnaire S<sup>3</sup>-NIV et l'auto-questionnaire correspondant à la seconde nuit ainsi que les

données du monitoring et le matériel de l'étude. Le ventilateur initialement détenue par le patient sera réinstallée (exception faite du refus de ce dernier).

L'ensemble des données recueillies sera alors analysé et interprété en aveugle par rapport au mode ventilatoire et aux résultats des questionnaires.

## **Discussion**

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'impact d'algorithmes ventilatoires spécifiques censés permettre une meilleure prise en charge de la distension dynamique et de ses conséquences sur les échanges gazeux. Ces algorithmes sont utilisés en pratique clinique sans qu'une évaluation clinique de ces derniers n'ait encore été réalisée. Bien que l'effet physiopathologique de la VNI dans cette catégorie de patient n'ait pas encore été complètement élucidé, nous supposons que la gestion de la distension améliore l'hématose tant nocturne que diurne. (27) De plus, au moyen d'une régression de Cox, seule l'amélioration de l'hypercapnie est associée à l'effet positif de la VNI sur la mortalité dans l'étude de Köhnlein *et al.* (15) renforçant l'intérêt de l'analyse de ce paramètre. L'association entre amélioration de l'hypercapnie et survie reste néanmoins sujet à débat, comme rapporté dans une étude récente, (28) sans que cela n'impacte la pertinence de notre critère de jugement.

L'objectif secondaire d'évaluation de la qualité du sommeil semble également pertinent dans la mesure où le sommeil impacte négativement la ventilation, notamment en cas de BPCO sévère. Le choix d'utiliser le système d'enregistrement des données du sommeil via le système SOMNOcheck 2 R&K, vient d'un souhait de bénéficier d'un enregistrement en situation de vie courante avec une limitation du nombre d'électrodes afin de faciliter la mise en place du monitoring qui se fera par un technicien du prestataire de service et non un



technicien du laboratoire du sommeil. Il convient de noter que la différence majeure entre le système Rechtschaffen et Kales et celui de l'AASM (American Academy of Sleep Medicine) réside dans le nombre d'électrodes et le système de classification. Les différences majeures dans l'interprétation des résultats selon ces deux techniques concernent principalement la répartition des stades du sommeil, sans impacter significativement l'analyse du sommeil paradoxal, ni celle de l'efficacité du sommeil ou de sa durée totale. (29) Pour nos paramètres d'analyses, selon les données publiées par Dreher *et al.*, l'impact sera négligeable. (14)

Concernant les événements respiratoires complexes sous VNI et notamment les asynchronies patient-ventilateur, il est courant en pratique clinique que la titration des paramètres ventilatoires soient faite en journée, ne tenant ainsi pas compte des modifications physiologiques et physiopathologiques nocturnes des patients BPCO. Bien que les conséquences de ces anomalies n'aient pas été étudiées, l'intérêt de leur étude est accepté. (21)

Les outils de monitoring de la ventilation alvéolaire et du sommeil utilisés dans notre étude sont également adaptés. D'une part, bien que le gold-standard de la mesure de la PCO<sub>2</sub> soit la PaCO<sub>2</sub> obtenue par gazométrie artérielle, les nouvelles générations d'appareils de mesure de la PtcCO<sub>2</sub> ont corrigé la dérive de mesure qui survient après plusieurs heures d'enregistrement, permettant une meilleure précision et une meilleure reproductibilité des mesures d'une nuit à l'autre. Concernant l'appareil de mesure utilisé dans notre étude (SenTec Digital Monitoring System), la dérive est de 0.1 mmHg par heure d'enregistrement avec une moyenne de différence par rapport à la gazométrie artérielle de 1 mmHg. (30) Ces variations n'impacteront pas les résultats de l'étude en cross over. D'autre part, il s'agira d'une mesure nocturne, réalisée au moment de l'administration de la VNI. Ceci contraste avec les mesures faites durant la journée, à distance de l'arrêt de la VNI. Une mesure continue assurera un monitoring des différents événements nocturnes modifiant la PCO<sub>2</sub> sans modifier le sommeil

et ce malgré le discret décalage temporel entre l'événement et la mesure transcutanée. En outre, le recours au monitoring nocturne est probablement sous utilisé et pourrait bénéficier au patient présentant une distension. (17)

En conclusion, cette étude s'inscrit au sein des études actuelles sur la VNI, en analysant les algorithmes ventilatoires, pour certains utilisés en pratique courante. Les critères de ventilation de ces patients BPCO sévères présentant une insuffisance respiratoire chronique hypercapnique sont ceux validés dans la littérature récente et les outils de mesures sont modernes et applicables en situation de vie courante. Les résultats de cette étude permettront de savoir s'il convient d'approfondir l'exploration des modes ventilatoires développés par Löwenstein, dédiés aux patients BPCO hypercapniques redevables d'une VNI au long cours.

### **Comité d'éthique**

Le protocole de recherche de cette étude a été examiné par le comité de protection des personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III qui a donné un avis favorable en date du 30.01.2019.

Le numéro d'enregistrement de l'étude SOMNOVENT' est le suivant SI CNRIPH : ID 735 N° 18.07.19.59423. Il s'agit d'une étude de catégorie 2 de la loi Jardé.

### **Clinical trials**

L'étude est enregistrée sur ClinicalTrials.gov depuis mai 2019 sous l'identifiant : NCT03934749.

### **Financement**

Aucun financement n'a été demandé pour cette étude.

## Références

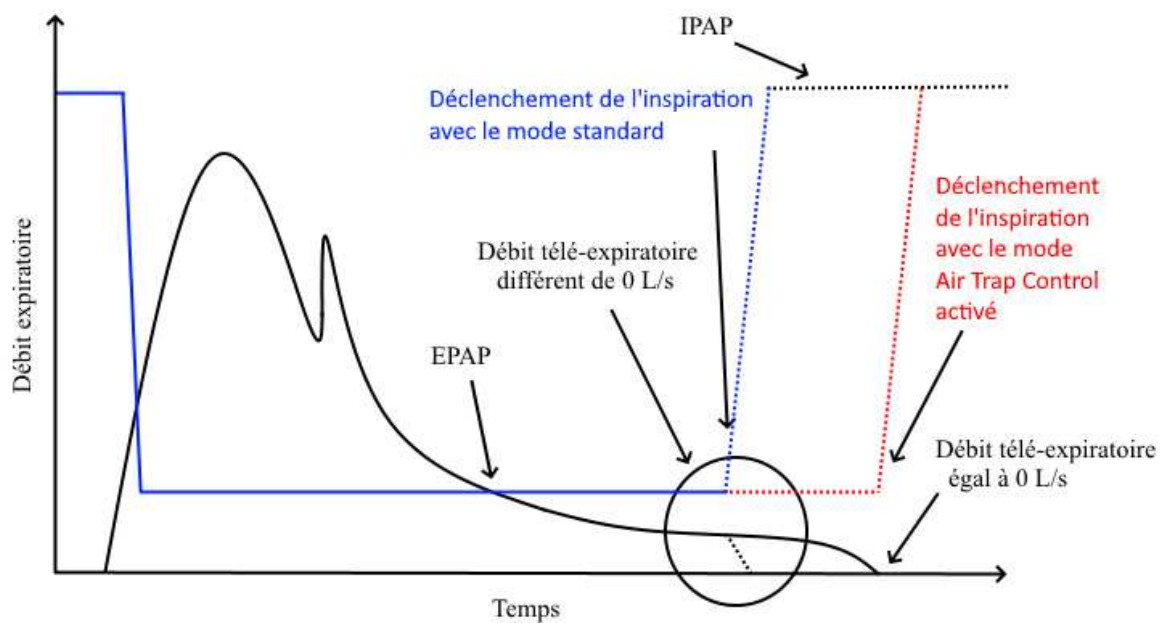
1. Meurice JC, Marc I, Sériès F. Influence of sleep on ventilatory and upper airway response to CO<sub>2</sub> in normal subjects and patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(5 Pt 1):1620-6.
2. Hedemark LL, Kronenberg RS. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia during sleep in adults. *J Appl Physiol* 1982;53:307-12.
3. O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Ellis EE, Grunstein RR, Pierce RJ, Rowland LS, et al. Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. *Eur Respir J* 2003;21:977-84.
4. Holmedahl NH, Øverland B, Fondenes O, Ellingsen I, Hardie JA. Sleep hypoventilation and daytime hypercapnia in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:265-75.
5. McSharry DG, Ryan S, Calverley P, Edwards JC, McNicholas WT. Sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirol Carlton Vic* 2012;17:1119-24.
6. Kwon JS, Wolfe LF, Lu BS, Kalhan R. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea. *COPD* 2009;6:441-5.
7. Ambrosino N, Simonds A. The clinical management in extremely severe COPD. *Respir Med* 2007;101:1613-24.
8. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188-207.
9. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: A European respiratory society/American thoracic society guideline. *Eur Respir J* 2017;49:1600791.
10. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *CHEST J* 2000;118:1582-90.
11. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD : a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-6.
12. Diaz O, Iglesia R, Ferrer M, Zavala E, Santos C, Wagner PD, et al. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1840-5.

13. Windisch W, Haenel M, Storre JH, Dreher M. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int J Med Sci* 2009;6:72.
14. Dreher M, Ekkernkamp E, Walterspacher S, Walker D, Schmoor C, Storre JH, et al. Noninvasive ventilation in copd: impact of inspiratory pressure levels on sleep quality. *Chest* 2011;140:939–45.
15. 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* 2014;2:698–705.
16. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PM, 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* 2017;317:2177–86.
17. Adler D, Perrig S, Takahashi H, Espa F, Rodenstein D, Pépin JL, et al. Polysomnography in stable COPD under non-invasive ventilation to reduce patient–ventilator asynchrony and morning breathlessness. *Sleep Breath Schlaf Atm* 2012;16:1081–90.
18. Struik FM, Sprooten RTM, Kerstjens HAM, Bladder G, Zijnen M, Asin J, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure : a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014;69:826–34.
19. Agustí A, Hedner J, Marin JM, Barbé F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* 2011;20:183–94.
20. Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, Tassaux D, Thille AW, Kossowsky MP, et al. Patient–ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med* 2009;35:840.
21. Gonzalez-Bermejo J, Perrin C, Janssens J-P, Pépin J-L, Mroue G, Leger P, et al. Proposition pour une analyse systématique de la polygraphie et de la polysomnographie afin d’identifier les évènements anormaux survenant pendant la ventilation non invasive. *Rev Mal Respir* 2014;31:312–22.
22. Gonzalez-Bermejo J, Janssens J-P, Rabec C, Perrin C, Lofaso F, Langevin B, et al. Framework for patient-ventilator asynchrony during long-term non-invasive ventilation. *Thorax* 2019;74:715–7.
23. Guo YF, Sforza E, Janssens JP. Respiratory Patterns During Sleep in Obesity-Hypoventilation Patients Treated With Nocturnal Pressure Support. *Chest* 2007;131:1090–9.
24. Duiverman ML, Huberts AS, van Eykern LA, Bladder G, Wijkstra PJ. Respiratory muscle activity and patient&ndash;ventilator asynchrony during different settings of

- noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD: does high inspiratory pressure lead to respiratory muscle unloading? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:243-57.
25. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD : a randomised crossover trial. *Thorax* 2010;65:303–8.
  26. Nilius G, Katamadze N, Domanski U, Schroeder M, Franke K-J. Non-invasive ventilation with intelligent volume-assured pressure support versus pressure-controlled ventilation: effects on the respiratory event rate and sleep quality in COPD with chronic hypercapnia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1039-45.
  27. Diaz O, Begin P, Torrealba B, Jover E, Lisboa C. Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable hypercapnic COPD. *Eur Respir J* 2002;20:1490–8.
  28. Raveling T, Bladder G, Vonk JM, Nieuwenhuis JA, Verdonk-Struik FM, Wijkstra PJ, et al. Improvement in hypercapnia does not predict survival in COPD patients on chronic noninvasive ventilation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3625-34.
  29. Moser D, Anderer P, Gruber G, Parapatics S, Loretz E, Boeck M, et al. Sleep Classification According to AASM and Rechtschaffen & Kales : Effects on Sleep Scoring Parameters. *Sleep* 2009;32:139-49.
  30. Storre JH, Steurer B, Kabitz H-J, Dreher M, Windisch W. Transcutaneous Pco<sub>2</sub> Monitoring During Initiation of Noninvasive Ventilation. *Chest* 2007;132:1810-6.

## Légende des figures

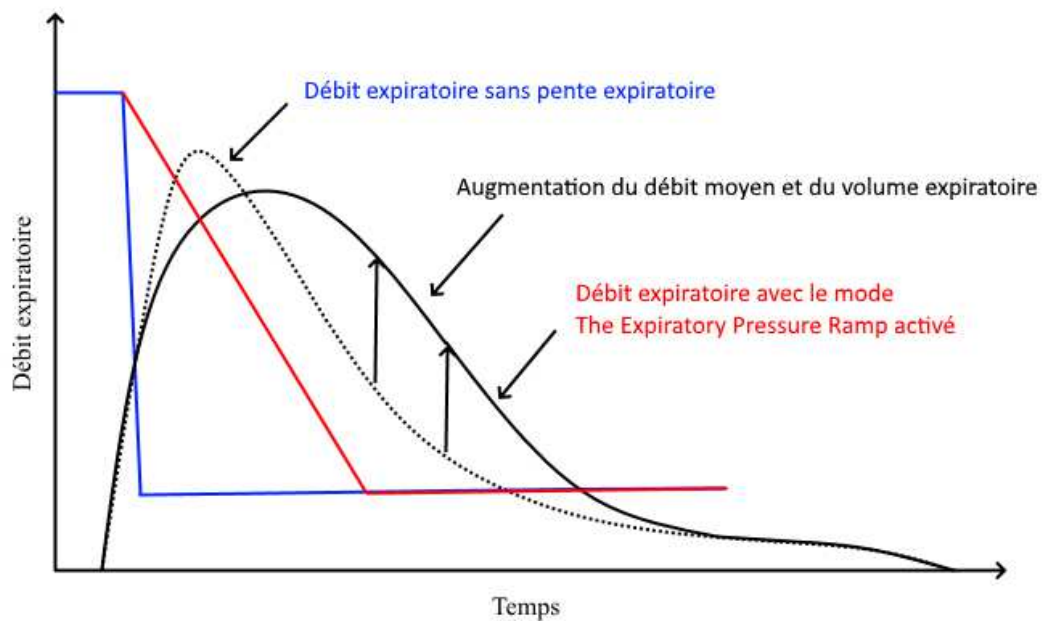
Figure 1 : Schéma de l'option « Air Trap Control » du ventilateur Vent40.



L'option « AirTrap Control » retarde le déclenchement du cycle inspiratoire suivant en présence d'une autoPEP.

Courbe noire : débit expiratoire en fonction temps ; Courbe bleue : évolution des pressions inspiratoire et expiratoire du ventilateur au cours d'un cycle respiratoire avec l'option « Air Trap Control » désactivée (mode standard) ; courbe rouge : évolution des pressions inspiratoire et expiratoire du ventilateur au cours d'un cycle respiratoire avec l'option « Air Trap Control » activée ; EPAP : Expiratory Positive Airway Pressure ; IPAP : Inspiratory Positive Airway Pressure. Schéma modifié d'après « Mechanical Ventilation for COPD » ; Weinmann.

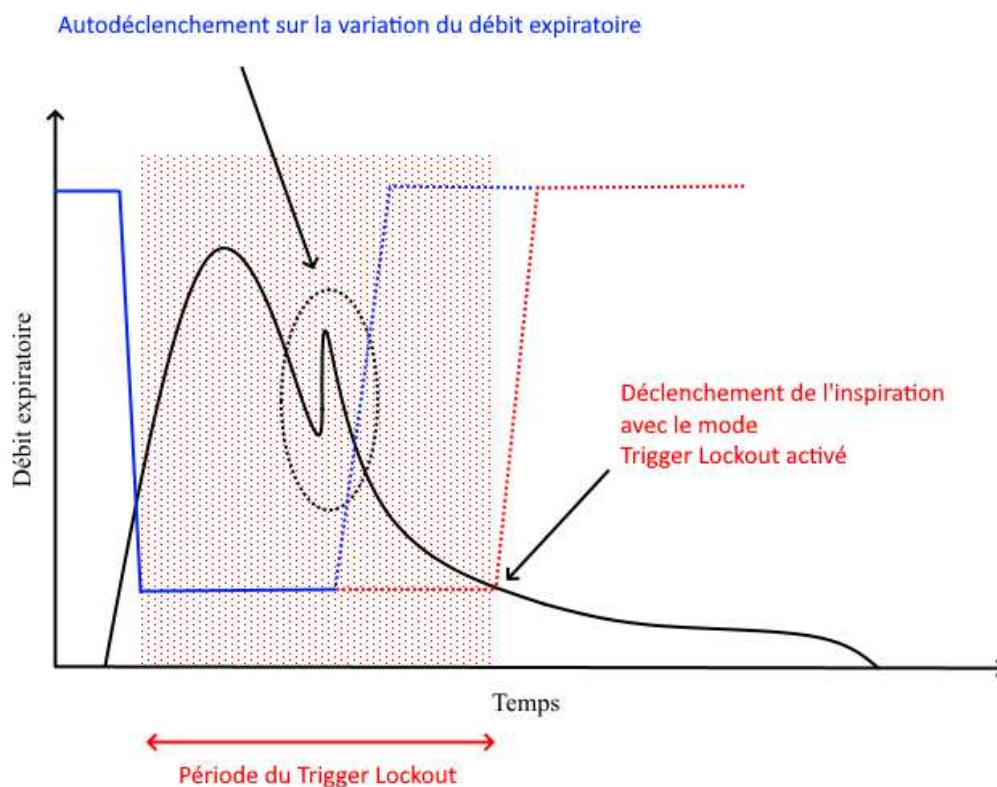
Figure 2 : Schéma de l'option « The Expiratory Pressure Ramp » du ventilateur Vent40.



L'option « The Expiratory Pressure Ramp » permet une lente décroissance de la pression expiratoire assurant une attelle expiratoire temporaire au niveau bronchique.

Courbe bleue : évolution des pressions inspiratoire et expiratoire du ventilateur au cours d'un cycle respiratoire avec l'option « The Expiratory Pressure Ramp » désactivée ; courbes rouges : évolution des pressions inspiratoire et expiratoire du ventilateur au cours d'un cycle respiratoire avec l'option « The Expiratory Pressure Ramp » activée ; courbe en pointillés : débit expiratoire sans l'option « The Expiratory Pressure Ramp » ; courbe noire en trait plein : débit expiratoire avec l'option « The Expiratory Pressure Ramp » activée. Schéma modifié d'après « Mechanical Ventilation for COPD » ; Weinmann.

Figure 3 : Schéma de l'option « Trigger Lockout » du ventilateur.

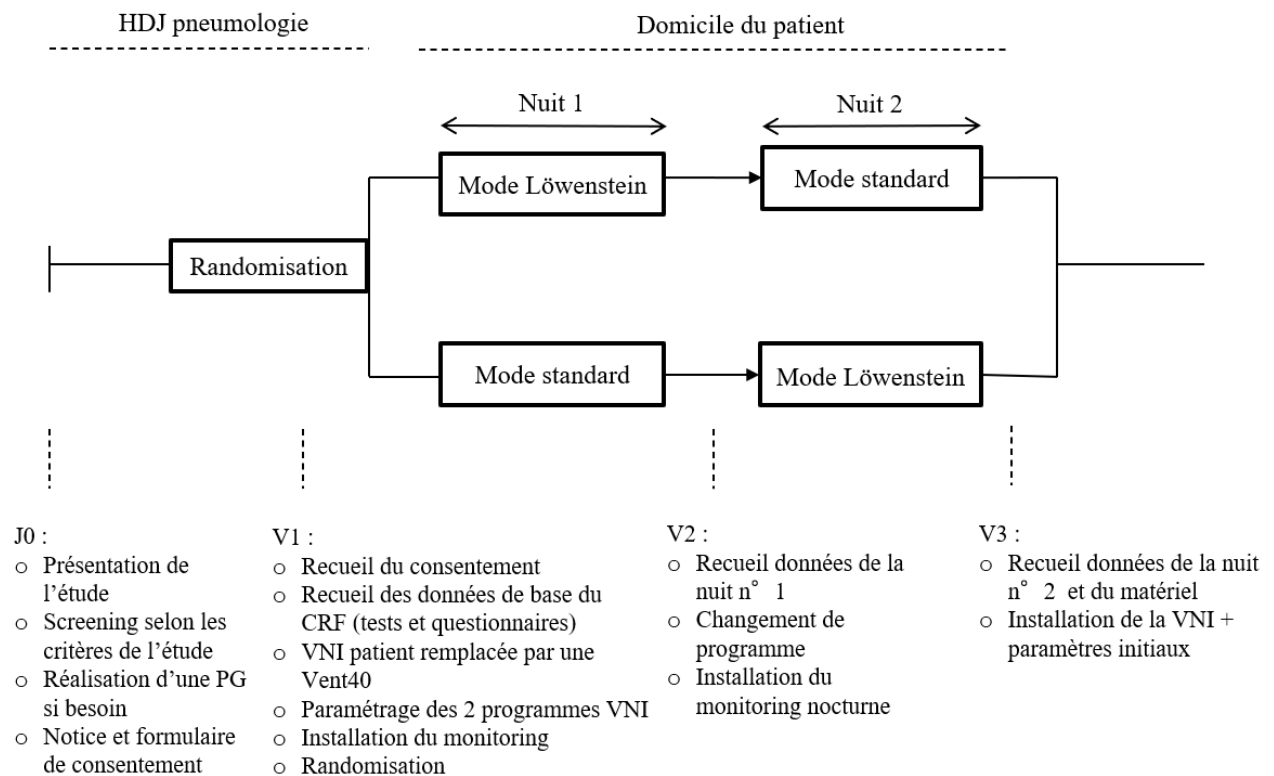


L'option « Trigger Lockout » permet de programmer une période en fin d'expiration durant laquelle un nouveau cycle ventilatoire est bloqué.

Courbe bleue : évolution des pressions inspiratoire et expiratoire du ventilateur au cours d'un cycle respiratoire avec l'option « Trigger Lockout » désactivée ; courbe rouge : évolution des pressions inspiratoire et expiratoire au cours d'un cycle respiratoire avec l'option « Trigger Lockout » activée. Schéma modifié d'après « Mechanical Ventilation for COPD » ; Weinmann.



Figure 4 : diagramme de flux de l'étude Somnovent'



HDJ : Hôpital de jour, J0 : visite de sélection; V1: visite d'inclusion; V2 : visite au domicile du patient (J+1); V3 : visite au domicile du patient (J+2); Vent 40 : modèle de VNI de la société Löwenstein utilisé pour l'étude ; CRF : case report form ; VNI : ventilation non invasive.

Annexe 1 : Auto-questionnaire, inspiré des recommandations du GAV 2017, évaluant selon une échelle de Lickert, la qualité du sommeil, la tolérance du mode ventilatoire et la synchronisation patient/ventilateur.

Le score total est compris entre 0 et 25, une valeur haute étant synonyme d'un ressenti négatif de la ventilation et de son interface durant la nuit précédente et au réveil.

### Questionnaire inspiré des recommandations du GAV 2017

La référence pour émettre votre jugement nécessaire aux réponses, sera une nuit qualifiée d'habituelle sous ventilation non invasive (VNI).

#### PREMIERE PARTIE

---

**Cette première partie évalue votre ressenti physique et psychologique en lien avec la nuit écoulée**

*1. Comment évaluez-vous la qualité de votre sommeil la nuit dernière par rapport à d'habitude ?*

Très bien	Bien	Moyen	Mal	Très mal
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*2. Comment vous sentez-vous ce matin ?*

Très bien	Bien	Moyen	Mal	Très mal
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*3. Comment évaluez-vous votre essoufflement ce matin ?*

Très bien	Bien	Moyen	Mal	Très mal
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### SECONDE PARTIE

---

**Cette seconde partie évalue votre ressenti concernant le mode ventilatoire utilisé au cours de la nuit écoulée.**

*1. Comment évaluez-vous la qualité de la ventilation utilisée cette nuit, de manière générale ?*

Très bien  
☐

Bien  
☐

Moyen  
☐

Mal  
☐

Très mal  
☐

*2. Est-ce que le ventilateur gêne votre respiration au cours de la nuit ?*

Très bien  
(Jamais)  
☐

Bien  
(Rarement)  
☐

Moyen  
(Quelquefois)  
☐

Mal  
(La plupart  
du temps)  
☐

Très mal  
(Tout le temps)  
☐

*3. Est-ce que le ventilateur a perturbé votre sommeil au cours de la nuit ?*

Très bien  
(Jamais)  
☐

Bien  
(Rarement)  
☐

Moyen  
(Quelquefois)  
☐

Mal  
(La plupart  
du temps)  
☐

Très mal  
(Tout le temps)  
☐