



HAL
open science

Mémoire pour l'obtention de l'Habilitation à Diriger les Recherches

Valérie Attali

► **To cite this version:**

Valérie Attali. Mémoire pour l'obtention de l'Habilitation à Diriger les Recherches. Sciences du Vivant [q-bio]. Sorbonne Université, 2018. tel-03996072

HAL Id: tel-03996072

<https://hal.science/tel-03996072>

Submitted on 1 Mar 2023

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

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

MEMOIRE

pour l'obtention de

L'HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Année 2018

présenté par

Dr Valérie ATTALI

Université Pierre et Marie Curie

Jury de soutenance du 7 décembre 2018

Rapporteurs : Pr Anne Bergeron, Présidente du jury
Pr Xavier Drouot
Pr Jean-Paul Janssens

Examineurs : Pr Wafa Skalli
Pr Capucine Morelot-Panzini
Pr Alain Hamaoui

Table des matières

| | | |
|-------|---|----|
| A. | Curriculum vitae..... | 5 |
| A.1 | Etat civil | 5 |
| A.2 | Parcours professionnel | 6 |
| A.3 | Diplômes universitaires..... | 7 |
| A.4 | Activités extrahospitalières | 8 |
| A.4.1 | Expert | 8 |
| A.4.2 | Relecteur..... | 8 |
| A.4.3 | Sociétés savantes | 8 |
| A.4.4 | Présidence de sessions en congrès | 9 |
| A.4.5 | Expertise et coordination d'études cliniques pour des sociétés privées..... | 9 |
| A.5 | Participation à l'enseignement | 10 |
| A.6 | Distinctions et bourses | 11 |
| B. | Publications scientifiques..... | 13 |
| B.1 | Tableau récapitulatif des articles avec comité de relecture..... | 13 |
| B.2 | Articles publiés dans des revues avec comité de lecture..... | 13 |
| B.3 | Articles publiés dans des revues sans comité de lecture | 17 |
| B.4 | Conférences invitées | 17 |
| B.5 | Stage post-doctoral..... | 19 |
| B.6 | Stages à l'étranger | 19 |
| C. | Participation à l'encadrement de jeunes chercheurs | 20 |
| C.1 | Co-encadrement de doctorant..... | 20 |
| C.2 | Master 2 :..... | 20 |
| C.3 | Autres étudiants..... | 22 |

| | | |
|---------|--|----|
| D. | Travaux de recherche conduits à ce jour | 24 |
| D.1 | Recherche fondamentale | 25 |
| D.1.1 | Commande corticodiaphragmatique à l'éveil et au cours du sommeil | 25 |
| D.1.2 | Dysfonction de la commande respiratoire corticale au cours de la SLA | 27 |
| D.1.3 | Intégration centrale des voies aériennes supérieures et SAOS | 33 |
| D.1.3.1 | Adaptation corticale respiratoire à l'éveil..... | 34 |
| D.1.3.2 | Neuromodulation du contrôle des voies aériennes supérieures | 37 |
| D.1.4 | Commande respiratoire et contrôle postural | 40 |
| D.1.4.1 | Etude de la synchronisation posturo ventilatoire | 41 |
| D.1.4.2 | Etude de l'alignement postural en fonction du volume pulmonaire | 46 |
| D.2 | Recherche clinique | 48 |
| D.2.1 | Traitements alternatifs du SAOS..... | 48 |
| D.2.1.1 | Orthèses d'avancée mandibulaire | 49 |
| D.2.1.2 | Neuromodulation par compression du ganglion ptérygopalatin..... | 49 |
| D.2.2 | Dysfonction de la commande respiratoire au cours du sommeil | 50 |
| D.2.2.1 | Syndrome d'Ondine | 50 |
| D.2.2.2 | Syndrome coronarien aigu | 51 |
| D.2.2.3 | Sclérose latérale amyotrophique | 52 |
| D.2.3 | Somnolence diurne excessive d'origine centrale | 52 |
| D.3 | Recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique | 53 |
| E. | Projet de recherche | 54 |
| E.1 | Perspectives générales de recherche | 54 |
| E.2 | Recherche fondamentale | 54 |
| E.2.1 | Interactions posturo-ventilatoires..... | 54 |
| E.2.1.1 | Volume pulmonaire et alignement postural..... | 55 |
| E.2.1.2 | Modélisation du diaphragme et de la cage thoracique..... | 56 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| E.2.1.3 | Effet stabilisateur de l'apnée en fonction du volume pulmonaire | 57 |
| E.2.1.4 | Synchronisation posturo-ventilatoire | 59 |
| E.2.1.5 | Dysfonction posturale et pathologies respiratoires chroniques | 59 |
| E.2.1.5.1 | Dysfonction posturale et SAOS | 60 |
| E.2.1.5.2 | Dysfonction posturale et BPCO | 62 |
| E.2.1.5.3 | Dysfonction posturale et paralysie diaphragmatique | 62 |
| E.2.1.6 | Dysfonction posturale et dysmorphies dento-faciales | 63 |
| E.2.1.7 | Ventilation et posture au cours du tir chez les sportifs de haut niveau..... | 64 |
| E.2.2 | Intégration des voies aériennes supérieures à l'éveil dans le SAOS..... | 64 |
| E.2.2.1 | Sensations respiratoires..... | 64 |
| E.2.2.2 | Adaptation corticale respiratoire sous OAM | 65 |
| E.3 | Recherche clinique | 66 |
| E.3.1 | SAOS..... | 66 |
| E.3.1.1 | Dysfonction posturale en pratique clinique | 66 |
| E.3.1.2 | Stimulation implantée du XII..... | 67 |
| E.3.1.3 | Dysmorphie dento-faciale..... | 68 |
| E.3.2 | Développement d'un dispositif de relai d'alarme de VNI | 68 |
| E.4 | Collaborations scientifiques | 69 |
| E.4.1 | Recherche fondamentale | 69 |
| E.4.2 | Recherche clinique | 69 |
| E.5 | Perspectives professionnelles | 70 |
| F. | Résumé..... | 71 |
| G. | Abstract | 72 |
| H. | Sélection des cinq principaux articles | 73 |
| I. | Annexes..... | 110 |

A. Curriculum vitae

A.1 Etat civil

Nom : Attali

Prénom : Valérie

Date de naissance : 28 Juillet 1967 à Boulogne-Billancourt 92

Nationalité : Française

Situation familiale : Célibataire, deux enfants

Adresse personnelle : 77 avenue de Saint-Mandé 75012 Paris

Adresse professionnelle :

Service des Pathologies du Sommeil- Département R3S

Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière-Charles Foix

47-83 Boulevard de l'Hôpital

75651 Paris Cedex 13

Tel : 01 42 16 77 03 / fax : 01 42 16 77 00

Email : valerie.attali@aphp.fr

Pneumologue

Inscription au conseil de l'Ordre des Médecins de la Ville de Paris

Numero d'Ordre: 75/613894

Numero d'ADELI: 75 16 13894

Numero RPPS: 10004427034

A.2 Parcours professionnel

Internat de Pneumologie (novembre 1990 - avril 1995)

Hôpitaux de Paris-Région Ile de France

Praticien Attaché plein temps (mai 1995 - octobre 1995)

50% Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Paris et 50% Laboratoire d'exploration du sommeil Hôpital Henri Mondor-Créteil. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Praticien Attaché plein temps (nov 1995-octobre 1996)

Réanimation du service de Pneumologie Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Chef de Clinique des Universités - Assistant des Hôpitaux (novembre 1996 - février 1999)

Université Pierre et Marie Curie (UPMC) Paris VI Service de Pneumologie et Réanimation Médicale Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière-Charles Foix Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Praticien Attaché 80% (février 1999 - janvier 2000)

Service de Pneumologie et Réanimation Médicale et service d'explorations fonctionnelles respiratoires. Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière-Charles Foix Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Chef de projet clinique (2000-2007)

Laboratoire GSK. Responsable du développement de l'association salmeterol/fluticasone par voie inhalée dans la BPCO et l'asthme et de la fluticasone par voie intranasale dans la polypose nasale.

Chef de projet asthme pédiatrique Europe (2005-2007)

Laboratoire GSK, Center of excellence.

Responsable Scientifique Oncologie (2007-2008)

Laboratoire GSK. Développement du lapatinib (thérapie

Praticien attaché (2000-2009) Service de Pneumologie et Réanimation Médicale Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière-Charles Foix Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

En parallèle d'une activité dans l'industrie pharmaceutique, la candidate a conservé une activité clinique avec ½ journée de consultation par semaine orientée BPCO et asthme.

ciblée anti HER2) et du MageA3 (immunothérapie ciblée dans le cancer du poumon)

Directeur d'investigation clinique (2008-2009)

Boehringer-Ingelheim Allemagne. Responsable du plan de développement préclinique et I à III, d'un anti allergique par voie orale CRTH2.

Praticien Hospitalier temps plein depuis septembre 2009. Service des Pathologies du Sommeil (Pr Isabelle Arnulf) -Département R3S (Pr Thomas Similowski). Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

Poste d'accueil postdoctoral à l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak, Arts et Métiers ParisTech dans le cadre de l'appel à candidature « *INRIA, Ecole Polytechnique, AgroParisTech, CentraleSupélec, Institut Pasteur, CEA, Institut Universitaire d'Ingénierie en Santé de Sorbonne Universités, Arts et Métiers ParisTech, Université de Technologie de Compiègne, Labex BioPsy, ESPCI ParisTech, AP-HP* » depuis novembre 2015 renouvelé pour un an en 2016 puis en 2017 jusqu'en octobre 2018.

Chercheure inscrite sur le profil de l'équipe de recherche UMR_S 1158 Inserm/UPMC "Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique", Paris. Dans le cadre du poste d'accueil postdoctoral APHP-Arts et Métiers ParisTech, inscrite également sur le profil de l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak Arts et Métiers ParisTech, Paris.

A.3 Diplômes universitaires

Baccalauréat série C (scientifique option mathématiques) (1983) ; Paris

Doctorat de Médecine (1995) ; Université René Descartes Paris V

Diplôme d'Etudes Spécialisées en Pneumologie (1996)

Doctorat d'Université, (2015) Spécialité Science de la Vie et de la Santé, UPMC Paris VI UFR 927, Ecole Doctorale, Physiologie, Physiopathologie et Thérapeutique (ED394).

Les photocopies de diplômes de troisième cycle sont jointes en annexe.

A.4 Activités extrahospitalières

A.4.1 Expert

- Groupe de lecture des recommandations de bonne pratique « *Place de l'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) dans le traitement du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte (SAHOS)* » de la Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale (2014).
- Appel/Call "Bourses et Mandats/Grants and Fellowships" 2015 du Fonds de la Recherche Scientifique - FNRS (F.R.S.-FNRS - Belgique). Evaluator.
- Appel d'Offres Commun "Fondation du Souffle - Fonds de Recherche en Santé Respiratoire" AUTOMNE 2016. Evaluator.

A.4.2 Relecteur

European Respiratory Journal

Revue des Maladies Respiratoires

A.4.3 Sociétés savantes

Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS) : membre du conseil scientifique. A ce titre, organisation scientifique du congrès annuel (environ 2500 participants), jury d'attribution des bourses, participation à la communication scientifique (table ronde SAOS en 2016)

Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) :

- Membre du groupe sommeil. A ce titre, organisation des communications scientifiques au congrès de la SFRMS et au CPLF, et suivi de projets académiques de recherche clinique multicentriques labellisés « groupe sommeil »:
 - étude PREDIVARIUS (*« Stratégie de traitement du SAOS par auto PPC : bénéfice associé au traitement du Syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) par ventilation autopilotée (auto PPC) versus ventilation à pression constante, en relation avec le niveau de pression efficace et sa variabilité. Essai randomisé multicentrique »*). Promoteur CHU Poitiers. Etude terminée aux inclusions, en cours d'analyse.
 - étude SAGES (sujets âgés atteints de SAOS, 17 centres, en cours de recrutement)
 - étude posture et SAOS. Etude multicentrique en préparation pour début du recrutement fin 2018. La candidate est à l'initiative de ce projet et en assure la coordination pour le groupe sommeil.
- Membre du GAV (Groupe d'assistance ventilatoire). A ce titre, participation aux réunions recherche ; responsable des relations avec le groupe sommeil.

A.4.4 Présidence de sessions en congrès

Congrès national de la Société de Pneumologie de Langue Française

Congrès national du sommeil organisé par la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil

A.4.5 Expertise et coordination d'études cliniques pour des sociétés privées

Cette activité porte sur le développement de la stimulation implantée du nerf grand hypoglosse et sur les orthèses d'avancée mandibulaire comme traitements alternatifs à la pression positive continue nocturne, dans la prise en charge du SAOS.

- **Nyxoah** (stimulation implantée du nerf Hypoglosse) : la candidate est investigateur coordinateur international de l'étude visant à obtenir le marquage CE (étude en cours d'inclusion). Quatre pays participent : France, Australie, Royaume Uni, Allemagne,
- **Imthera** (stimulation implantée du nerf Hypoglosse) : La candidate est investigateur principal de son centre qui est le premier centre français à avoir implanté ce système (étude terminée aux inclusions, en cours de suivi).
- **Resmed** (orthèse d'avancée mandibulaire Narval) : La candidate est Investigateur principal de son centre pour l'étude Orcades, « *suivi prospectif à cinq ans du traitement par orthèse d'avancée mandibulaire* », menée à la demande de la Haute Autorité de Santé. La candidate participe au plan de publication : résultats à court-terme publiés en 2016 (Sleep Medicine), effets sur la pression artérielle (en cours de rédaction), résultats chez les femmes (en cours de rédaction) et résultats à deux ans (en cours de rédaction par la candidate qui en sera le premier auteur)
- **Somnomed** (orthèse d'avancée mandibulaires Somnodent) : la candidate a été sollicitée en tant qu'experte pour une audition à la HAS en 2015, dans le cadre de la réinscription sur la LPP de l'orthèse Somnodent. La candidate participe au comité scientifique des deux études cliniques demandées par la HAS (études en cours).

A.5 Participation à l'enseignement

DES de Pneumologie : « *troubles respiratoires au cours du sommeil* » années 2012 et 2013

DIU sommeil : depuis 2009 formation pratique des stagiaires (trois semaines de stage, environ 15 stagiaires par an), dans le service des Pathologies du Sommeil.

Ateliers SFRMS (Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil) : « *Comment instaurer et surveiller un traitement par orthèse de propulsion mandibulaire ?* ». Congrès du Sommeil, Marseille 2013 et Lille 2014

DU santé au travail : « *le syndrome d'apnées obstructives du sommeil* ». Années 2010 et 2011

La candidate prend part à l'enseignement de sa spécialité médicale au travers de conférences sur invitation au sein des services de Pneumologie des groupes hospitaliers.

A.6 Distinctions et bourses

Contrat de recherche CNMR 2010 : *Etude prospective, randomisée, croisée, en simple aveugle, comparant la technique ostéopathique dite de stimulation du ganglion ptérygo-palatin à une manœuvre simulée, sur la mécanique pharyngée de sujets sains et de patients présentant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil* -15 000 €

Contrat de recherche Cardif 2010 : *Evaluation de la compensation corticale de la charge inspiratoire à l'éveil, par la recherche de potentiels pré moteurs respiratoires, dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil* -15 000 €.

PHRC régional 2011 « *Etude prospective, randomisée, croisée, en simple aveugle, comparant la technique ostéopathique de compression du ganglion ptérygo-palatin à une manœuvre simulée, dans le traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil* » - 143 000 €.

Fonds de Dotation "Recherche en Santé Respiratoire", 2012. Financement du Master 2 de Claire Launois. «*Evaluation de la compensation corticale de la charge inspiratoire à l'éveil, à l'état de base et sous intervention thérapeutique, par la recherche de potentiels pré moteurs dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil*» – 32 500 €.

Legs Poix annuel, Chancellerie des Universités de Paris, 2016: « *Etude du contrôle neurologique de l'interaction entre les fonctions ventilatoire et posturale chez le sujet sain et des déterminants physiopathologiques de la dysfonction posturale au cours des pathologies respiratoires chroniques* ». - 15 000 €

Poste d'accueil postdoctoral à l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak, Arts et Métiers ParisTech dans le cadre de l'appel à candidature « INRIA, Ecole Polytechnique, AgroParisTech, CentraleSupélec, Institut Pasteur, CEA, Institut Universitaire d'Ingénierie en Santé de Sorbonne Universités, Arts et Métiers ParisTech, Université de Technologie de Compiègne, Labex BioPsy, ESPCI ParisTech, AP-HP ». **2015 renouvelé en 2016, puis en 2017.** « *Etude des adaptations posturales statiques et dynamiques, induites par la respiration et les variations de volume pulmonaire chez le sujet sain et les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques* ». Financement équivalent à un mi-temps de Praticien Hospitalier Contractuel, durant trois ans pour le remplacement hospitalier de la candidate (100 000 € environ pour trois ans).

Contrat doctoral ENS Cachan 2016-2019 pour Louis Clavel (salaire) sur son projet de thèse d'Université « *Analyse et modélisation de l'interaction des fonctions posturale et ventilatoire*

chez le sujet sain, et des déterminants physiopathologiques de la dysfonction posturale au cours des pathologies respiratoires chroniques »- 100 000 €.

Fédération Française d'Orthodontie 2017. Financement du projet de Master 2 d'Adeline Kerbrat (en plus de l'année recherche). « *dysfonction posturo-ventilatoire chez les patients dysmorphiques présentant ou non un syndrome d'apnées obstructives du sommeil* ». **20 000 €**

B. Publications scientifiques

B.1 Tableau récapitulatif des articles avec comité de lecture

| Niveau des revues | Nombre de signatures en premier ou dernier auteur | Nombre de signatures dans un autre rang d'auteur | Facteur d'impact des revues concernées |
|-------------------|---|--|--|
| A | 1 | 10 | De 6.147 à 26.284 |
| B | 2 | 7 | De 3.351 à 7.361 |
| Autres | 4 | 8 | De 0.576 à 3.478 |

Le score SIGAPS de la candidate est de 390, le H index est de 15 et le nombre de citations de 569.

B.2 Articles publiés dans des revues avec comité de lecture

Les publications, sont représentées avec leur facteur d'impact 2016.

- JACQ O, ARNULF I, SIMILOWSKI T, **ATTALI V**. Upper airway stabilization by osteopathic manipulation of the sphenopalatine ganglion versus sham manipulation in OSAS patients: a proof-of-concept, randomized, crossover, double-blind, controlled study. *BMC Complement Altern Med*. 2017 Dec 20; 17(1):546. **IF 2.288, rang B**
- WEISS N ; **ATTALI V** ; BOUZBIB C ; THABUT D. Altered distal-proximal temperature gradient as a possible explanation for sleep-wake disturbances in cirrhotic patients. *Liver Int*. 2017 Dec;37(12):1776-1779. **IF 4.116, rang B**
- GHERGAN A, COUPAYE M, LEU-SEMENESCU S, **ATTALI V**, OPPERT JM, ARNULF I, POITOU C, REDOLFI S. Prevalence and Phenotype of Sleep Disorders in 60 Adults With Prader-Willi Syndrome. *Sleep*. 2017 Dec 1; 40(12). **IF 4.923, rang B**
- CLAVEL L; **ATTALI V** ; JACQ O ; NIERAT MC ; SIMILOWSKI T ; ROUCH P ; SANDOZ B. Breathing through a spirometer perturbs balance. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2017 Oct; 20 (sup1):41-42. **IF 1.909, rang D**
- **ATTALI V**; STRAUS C; POTTIER M ; BUZARE MA ; MORÉLOT-PANZINI C ; ARNULF I ;

SIMILOWSKI T. Normal Sleep under Mechanical Ventilation in Adult Patients with Congenital Central Alveolar Hypoventilation (Ondine's Curse Syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jan 23;12(1):18 **IF 3.478, rang C**

- **ATTALI V**, CHAUMEREUIL C, ARNULF I, GOLMARD JL, TORDJMAN F, MORIN L, GOUDOT P, SIMILOWSKI T, COLLET JM. Predictors of long-term effectiveness to mandibular repositioning device treatment in obstructive sleep apnea patients after 1000 days. *Sleep Med.* 2016 Nov - Dec;27-28:107-114 **IF 3.391, rang C**

- DUBESSY AL, LEU-SEMENESCU S, **ATTALI V**, MARANCI JB, ARNULF I. Sexsomnia: A Specialized Non-REM Parasomnia? *Sleep.* 2017 Feb 1;40(2) **IF 4.923 Rang B**

- GONZALEZ-BERMEJO J, MORÉLOT-PANZINI C, TANGUY ML, MEININGER V, PRADAT PF, LENGLET T, BRUNETEAU G, FORESTIER NL, COURATIER P, GUY N, DESNUELLE C, PRIGENT H, PERRIN C, **ATTALI V**, FARGEOT C, NIERAT MC, ROYER C, MÉNÉGAUX F, SALACHAS F, SIMILOWSKI. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol.* 2016 Nov;15 (12):1217-1227. **IF 26.284 rang A**

- GEORGES M, **ATTALI V**, GOLMARD JL, MORÉLOT-PANZINI C, CREVIER-BUCHMAN L, COLLET JM, TINTIGNAC A, MORAWIEC E, TROSINI-DESERT V, SALACHAS F, SIMILOWSKI T, GONZALEZ-BERMEJO J. Reduced survival in patients with ALS with upper airway obstructive events on non-invasive ventilation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Oct; 87(10):1045-50. **IF 7.349, rang A**

- VECCHIERINI MF, **ATTALI V**, COLLET JM, D'ORTHO MP, EL CHATER P, KERBRAT JB, LEGER D, MONACA C, MONTEYROL PJ, MORIN L, MULLENS E, PIGEARIAS B, MEURICE JC; ORCADES INVESTIGATORS. A custom-made mandibular repositioning device for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: the ORCADES study. *Sleep Med.* 2016 Mar; 19:131-40. **IF 3.391, rang C**

- FLAMAND M, HERLIN B, LEU-SEMENESCU S, **ATTALI V**, LAUNOIS C, ARNULF I. Choking during sleep: can it be expression of arousal disorder? *Sleep Med.* 2015 Nov; 16 (11):1441-7. **IF 3.391, rang C**

- LAUNOIS C*, **ATTALI V***, GEORGES M, RAUX M, MORAWIEC E, RIVALS I, ARNULF I, SIMILOWSKI T. Cortical Drive to Breathe during Wakefulness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep.* 2015 Nov 1; 38 (11):1743-9. *V Attali and C Launois are both first authors. **IF 4.923 Rang B**

- VERKAEREN E, BRION A, HURBAULT A, CHENIVESSE C, MORELOT-PANZINI C, GONZALEZ-BERMEJO J, ATTALI V, SIMILOWSKI T, STRAUS C. Health-related quality of life in young adults with congenital central hypoventilation syndrome due to PHOX2B mutations: a cross-sectional study. *Respir Res.* 2015 Jun 30;16:80. **IF 3.841, rang B**
- VAN DEN BROECKE S, JOBARD O, MONTALESCOT G, BRUYNEEL M, NINANE V, ARNULF I, SIMILOWSKI T, ATTALI V. Very early screening for sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome in patients without acute heart failure. *Sleep Med.* 2014 Dec;15(12):1539-46 **IF 3.391, rang C**
- VERNET C, REDOLFI S, ATTALI V, KONOFAL E, BRION A, FRIJA-ORVOEN E, POTTIER M, SIMILOWSKI T, ARNULF I. Residual sleepiness in obstructive sleep apnoea: phenotype and relative symptoms. *Eur Respir J* 2011 Jul;38(1):98-105 **IF 10.569, rang A**
- BRILLET PY, ATTALI V, NACHBAUR G, CAPDEROU A, BECQUEMIN MH, BEIGELMAN-AUBRY C, FETITA C, SIMILOWSKI T, ZELTER M, GRENIER P. Multidetector row computed tomography to assess changes in airways linked to asthma control. *Respiration.* 2011;81(6):461-8 **IF 2.772, rang C**
- TONNEL AB, TILLIE-LEBLOND I, ATTALI V, BAVELELE Z, LAGRANGE O. Predictive factors for evaluation of response to fluticasone propionate/salmeterol combination in severe COPD. *Respir Med.* 2010 Aug 9. **IF 3.217, rang C**
- JANKOWSKI R, KLOSSEK JM, ATTALI V, COSTE A, SERRANO E. Long-term study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in acute and maintenance therapy of nasal polyposis. *Allergy.* 2009 64(6):944-50. **IF 7.361, rang B**
- DE BLIC J, OGORODOVA L, KLINK R, SIDORENKO I, VALIULIS A, HOFMAN J, BENNEDBAEK O, ANDERTON S, ATTALI V, DESFOUGERES JL, POTERRE M. Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 (20). **IF 3.775 rang B**
- GODARD P, GREILLIER P, PIGEARIAS B, NACHBAUR G, DESFOUGERES JL, ATTALI V. Maintaining asthma control in persistent asthma: comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomised study. *Respir Med.* 2008 102(8):1124-31. **IF 3.217, rang C**

- MEHIRI S, STRAUS C, ARNULF I, ATTALI V, ZELTER M, DERENNE JP, SIMILOWSKI T
Responses of the diaphragm to transcranial magnetic stimulation during wake and sleep in humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006 154(3):406-18. **IF 1.660, rang E**
- CHABOT F, DEVILLIER P, DRUGEON H, DUSSEY D, FOURNIER M, GAILLARD J, GROUIN JM, HOUSSET B, HUCHON G, LÉOPHONTE P, MUIR JF, RAFFY O, TONNEL AB, TREMOLIERES F, ZÜCK P, ATTALI V, BOUCOT I, CHEMALI-HUDRY J, DANILOSKI M; GROUPE REFLEX BPCO. Prevention of COPD exacerbations: conducting a clinical trial evaluating the benefits of inhaled steroids]. *Rev Mal Respir.* 2004 21(4 Pt 1):685-8. **IF 0.576, rang E**
- HARDY K, HERRY I, ATTALI V, CADRANEL J, SIMILOWSKI T. Bilateral phrenic paralysis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Chest.* 2001 119(4):1274-7. **IF 6.147, rang A**
- SÉRIÈS F, STRAUS C, DEMOULE A, ATTALI V, ARNULF I, DERENNE JP, SIMILOWSKI T
Assessment of upper airway dynamics in awake patients with sleep apnea using phrenic nerve stimulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ;162 :795-800. **IF 13.204, rang A**
- ARNULF I, SIMILOWSKI T, SALACHAS F, GARMA L, MEHIRI S, ATTALI V, BEHIN-BELLHESEN V, MEININGER V, DERENNE JP. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis.. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ;161:849-56. **IF 13.204, rang A**
- SIMILOWSKI T, ATTALI V, BENSIMON G, SALACHAS F, MEHIRI S, ARNULF I, LACOMBLEZ L, ZELTER M, MEININGER V, DERENNE JP. Diaphragmatic dysfunction and dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J.* 2000 ;15:332-7. **IF 10.569, rang A**
- SIMILOWSKI T, STRAUS C, ATTALI V, DUGUET A, DERENNE JP. Cervical magnetic stimulation as a method to discriminate between diaphragm and rib cage muscle fatigue. *J Appl Physiol.* 1998 ;84:1692-700. **IF 3.351, rang B**
- ATTALI V, MEHIRI S, STRAUS C, SALACHAS F, ARNULF I, MEININGER V, DERENNE JP, SIMILOWSKI T. Influence of neck muscles on mouth pressure response to cervical magnetic stimulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 156(2 Pt 1):509-14. **IF 13.204, rang A**
- SIMILOWSKI T, STRAUS C, ATTALI V, GIRARD F, PHILIPPE F, DERAY G, THOMAS D, DERENNE JP. Neuromuscular blockade with acute respiratory failure in a patient receiving cibenzoline. *Thorax.* 1997 52(6):582-4 **IF 8.272, rang A**

- SIMIŁOWSKI T, MEHIRI S, DUGUET A, ATTALI V, STRAUS C, DERENNE JP. Comparison of magnetic and electrical phrenic nerve stimulation in assessment of phrenic nerve conduction time. *J Appl Physiol.* 1997 82(4):1190-9. **IF 3.351, rang B**
- SIMIŁOWSKI T, STRAUS C, ATTALI V, DUGUET A, JOURDAIN B, DERENNE JP. Assessment of the motor pathway to the diaphragm using cortical and cervical magnetic stimulation in the decision-making process of phrenic pacing. *Chest.* 1996; 110(6):1551-7. **IF 6.147, rang A**
- SIMIŁOWSKI T, DUGUET A, STRAUS C, ATTALI V, BOISTEANU D, DERENNE JP Assessment of the voluntary activation of the diaphragm using cervical and cortical magnetic stimulation. *Eur Respir J.* 1996 ; 9(6):1224-31. **IF 10.569, rang A**

B.3 Articles publiés dans des revues sans comité de lecture

- “Effect of physiological activities and subject specific geometry on volunteer responses in low energy dynamic events”: *texte de la conference du National Highway Traffic Safety Administration. Novembre 2016*
- « Tuer le sommeil » : un regard médical sur Macbeth : *texte intégré au livret de l'opéra « Macbeth », mis en scène par Olivier Fredj, la Monnaie de Bruxelles. Septembre 2016*
- Orthèses d'avancée mandibulaire : pourquoi et comment sont-elles une alternative à la PPC? *Info respiration 2016*
- Stimulation du grand hypoglosse (XII) pour traiter les apnées du sommeil *OPA pratique, Avril 2014*
- Amour, sexe, et apnées du sommeil *La lettre du pneumologue 2012.*

B.4 Conférences invitées

- Sommeil des maladies neuromusculaires 16^{ème} congrès de la Société de Pneumologie de Langue Française, Lyon, Janvier 2012 - 30 minutes
- Etat des lieux du traitement du SAOS par orthèse d'avancée mandibulaire. *Congrès du Sommeil organisé par la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil et la Société de Pneumologie de Langue Française. Symposium Resmed. Marseille Novembre 2013- 30 minutes*
- Syndrome d'apnées obstructives du sommeil léger à modéré « petits trucs » dans le cadre de la session controverses « grands moyens ou petits trucs ». *Congrès du Sommeil organisé par la*

Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil et la Société de Pneumologie de Langue Française. Symposium Resmed. Marseille Novembre 2013- 30 minutes

- De l'exercice pour ouvrir les voies aériennes chez le patient avec SAOS. *10ème Journées Francophones Alvéole Nantes, 14 mars 2014- 30 minutes*

- Sleep respiratory disorders in adults in Down Syndrom. *Journées Cliniques Internationales Jérôme Lejeune (JCICL) Paris Septembre 2014- 30 minutes*

- Quelle place pour l'OAM sur mesure dans le SAOS et pour quels résultats ? *Congrès du Sommeil organisé par la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil et la Société de Pneumologie de Langue Française. Symposium Resmed. Lille Novembre 2014- 30 minutes*

- Traiter médicalement sans PPC ni orthèse : est-ce réaliste ? *19ème congrès de la Société de Pneumologie de Langue Française, Lille, Janvier 2015 - 30 minutes*

- Thérapeutiques alternatives instrumentales à la PPC, principes, indications, perspectives (OAM, stimulation du XII, rééducation..) *20ème congrès de la Société de Pneumologie de Langue Française, Lille, Janvier 2016 - 30 minutes*

- Stimulation de l'hypoglosse, ou en est-on ? *20ème congrès de la Société de Pneumologie de Langue Française, Lille, Janvier 2016 - 30 minutes*

- Table Ronde sur le thème "A chacun ses apnées : vers une prise en charge multidisciplinaire du SAOS de l'adulte". Interventions sur les traitements par orthèse d'avancée mandibulaire et sur la stimulation implantée de l'hypoglosse. *organisée par la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil*

- Stabilisation des voies aériennes supérieures : de la biomécanique au contrôle cérébral. *Congrès du Sommeil organisé par la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil et la Société de Pneumologie de Langue Française. Conférence Plénière Strasbourg, Novembre 2016- 45 minutes*

- Orthèses d'avancée mandibulaire : Indications et prise en charge : quels changements en 2017 ? *Congrès du Sommeil organisé par la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil et la Société de Pneumologie de Langue Française. Symposium Resmed Strasbourg, Novembre 2016- 30 minutes*

- Rééduquer ou stimuler les muscles, la fin de la PPC ? 15^{ème} édition : Les avancées en Pneumologie. Laboratoire Astra Zeneca, Paris, Décembre 2016
- Cibler les voies aériennes supérieures dans le SAOS. 21^{ème} congrès de la Société de Pneumologie de Langue Française, Marseille, Janvier 2017 - 30 minutes
- Résultats d'efficacité et de tolérance avec l'orthèse Narval chez la femme (ORCADES) Congrès du Sommeil organisé par la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil et la Société de Pneumologie de Langue Française. Symposium Resmed Marseille, Novembre 2017- 30 minutes
- Recommandations actuelles sur l'Orthèse d'Avancée Mandibulaire. Congrès du Sommeil organisé par la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil et la Société de Pneumologie de Langue Française. Symposium ANTADIR Marseille, Novembre 2017- 30 minutes

B.5 Stage post-doctoral

La candidate est accueillie à l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak, Arts et Métiers ParisTech, depuis novembre 2015, pour une durée de trois ans, sur un poste d'accueil postdoctoral (thèse de 3^{ème} cycle soutenue le 17 septembre 2015). Elle y a développé une thématique de recherche fondamentale sur l'intégration centrale de l'interaction entre les fonctions respiratoire et posturale. Les principaux résultats et les perspectives, sont présentés ci-dessous dans les paragraphes consacrés au projet de recherche.

B.6 Stages à l'étranger

La candidate n'a pas effectué de stage à l'étranger, dans le cadre d'une formation académique. Elle a cependant acquis une expérience internationale de plusieurs années en recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique, comme Chef de Projet Clinique, puis Directeur d'Investigation Scientifique. Elle a participé à la conception et à la conduite des essais long-terme multicentriques internationaux Tristan (1465 patients) et TORCH (6000 patients) (Seretide dans la BPCO). Elle a été responsable, du plan de développement pédiatrique Européen dans l'asthme (Laboratoire GSK European Center of excellence). Elle a conçu le protocole en collaboration avec l'expert coordonnateur, le Pr Jacques de Blic (Paris), dirigé l'équipe projet des neuf pays Européens participants et a conduit l'analyse des résultats jusqu'à publication. La candidate est signataire de la publication parue en 2009 dans *Pediatr Allergy Immunol*. La candidate a ensuite occupé un poste de

Directeur d'Investigation Clinique en Allemagne (Laboratoire Boehringer Ingelheim). Elle était responsable de l'expertise des molécules en « *licencing in* » en Pneumologie et du plan de développement d'un nouvel anti allergique.

C. Participation à l'encadrement de jeunes chercheurs

C.1 Co-encadrement de doctorant

2016- en cours : en partenariat avec l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak, Arts et Métiers ParisTech. ; Mr Louis Clavel Ingénieur en Biomécanique diplômé de l'ENS Cachan actuellement inscrit à l'UPMC ED394 Physiologie, physiopathologie et thérapeutique. « *Analyse et modélisation de l'interaction des fonctions posturale et ventilatoire chez le sujet sain, et des déterminants physiopathologiques de la dysfonction posturale au cours des pathologies respiratoires chroniques* ».

L'autorisation de co-encadrement signée par l'école doctorale est fournie en annexe.

Ce travail a fait l'objet d'une publication en langue anglaise, avec l'étudiant en premier auteur et l'encadrante en deuxième auteur. Une deuxième publication est en révision dans *Annals of biomedical Engineering*. (IF 3.221 Sigaps B).

CLAVEL L; ATTALI V ; JACQ O ; NIERAT MC ; SIMILOWSKI T ; ROUCH P ; SANDOZ B. *Breathing through a spirometer perturbs balance. Comput Methods Biomech Biomed Engin. 2017 Oct; 20 (sup1):41-42.*” (IF 1.909, Sigaps D)

CLAVEL L*, ATTALI V*, JACQ O, NIERAT MC, LAVENEZIANA P, ROUCH P, SIMILOWSKI T, SANDOZ B : *Optoelectronic plethysmography as a non-disruptive method to assess posturo-ventilatory synchronization.* En révision

C.2 Master 2 :

2010-2011 Mr Olivier Jacq, Ostéopathe DO Master 2 de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes (EPHE). «*Etude comparant les effets de la technique dite de compression du ganglion ptérygopalatin à une manœuvre simulée, sur la mécanique pharyngée dans le syndrome des apnées du sommeil* ». Ce travail a fait l'objet de présentations aux congrès P2T, SFRMS et CPLF. Les

résultats de cette étude pilote ont soutenu l'obtention d'un financement par le PHRC régional 2011 (143 000€). Ce travail a fait l'objet d'une publication en langue anglaise, avec l'étudiant en premier auteur et l'encadrante en dernier auteur.

“JACQ O, ARNULF I, SIMILOWSKI T, ATTALI V. Upper airway stabilization by osteopathic manipulation of the sphenopalatine ganglion versus sham manipulation in OSAS patients: a proof-of-concept, randomized, crossover, double-blind, controlled study. BMC Complement Altern Med. 2017 Dec 20; 17(1):546.” (IF 2.288, rang B)

2012-2013 Mme Claire Launois, Interne DES Pneumologie. Master 2 Biologie Cellulaire Physiologie et Pathologie (BCPP), Spécialité : Biologie, Physiologie et Pharmacologie de la Circulation et de la Respiration (B2PCR). *“Evaluation de la compensation corticale de la charge inspiratoire à l'éveil, à l'état de base et sous intervention thérapeutique, par la recherche de potentiels pré moteurs dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil”*. Ce travail a fait l'objet d'une publication en langue anglaise, avec l'étudiante en premier auteur et l'encadrante en co premier auteur.

« LAUNOIS C, ATTALI V*, GEORGES M, RAUX M, MORAWIEC E, RIVALS I, ARNULF I, SIMILOWSKI T. Cortical Drive to Breathe during Wakefulness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Sleep. 2015 Nov 1; 38 (11):1743-9.”. Valérie Attali et Claire Launois sont toutes deux premières auteures (IF 4.923, rang B)*

2015-2016 Mr Louis Clavel, Ingénieur en Biomécanique diplômé de l'ENS Cachan. Master 2 BioMedical Engineering de l'ENSAM *« Analyse et modélisation du contrôle neurologique de l'interaction entre les fonctions ventilatoires et posturales chez le sujet sain »*. Ce travail a fait l'objet de présentations à l'ESB (European Society of Biomechanics) et au P2T.

2016-2017 Mme Ségolène Rémy-Néris, Interne DES Pneumologie : Master 2 Biologie Cellulaire Physiologie et Pathologie (BCPP), Spécialité : Biologie, Physiologie et Pharmacologie de la Circulation et de la Respiration (B2PCR). *« Dysfonction de la synchronisation posturo ventilatoire dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil »*. Ce travail a fait l'objet d'une présentation orale au congrès SFRMS 2017. L'étudiante a bénéficié d'une bourse de voyage SFRMS pour

présenter son travail au congrès du sommeil (communication orale et réunion des jeunes chercheurs). *Article en préparation avec l'étudiante en premier auteur et l'encadrante en dernier auteur.*

2017-2018 Monsieur Michel Demuynck, Ingénieur : Master 2 Biomedical Engineering "BioMechanics Track" de l'ENSAM. « *Projet MODPULM, modélisation de la cage thoracique à partir d'acquisitions 3D à plusieurs volumes pulmonaires avec le système EOS* ». Travail en cours.

2017-2018 Madame Adeline Kerbrat, Interne DES Chirurgie Maxillo Faciale : Master 2 BioMedical Engineering de l'ENSAM (coencadrement avec le Dr Thomas Schouman, chirurgien maxillo-facial) « *dysfonction posturo-ventilatoire chez les patients dysmorphiques présentant ou non un syndrome d'apnées obstructives du sommeil* ». Travail en cours.

C.3 Autres étudiants

Bourse ERS : Madame Sandra van den Broecke, médecin Pneumologue Belge. « *Troubles respiratoires nocturnes à la phase précoce du syndrome coronarien aigu* »

Ce travail a été mené en collaboration avec l'équipe de Cardiologie de la Pitié-Salpêtrière (Pr Montalescot) et avec le service de Pneumologie du CHU Saint-Pierre (ULB Bruxelles), Pr Ninane et Dr Bruyneel. Il a fait l'objet d'une publication en langue anglaise, avec l'étudiante en premier auteur et l'encadrante en dernier auteur.

« ***VAN DEN BROECKE S, JOBARD O, MONTALESCOT G, BRUYNEEL M, NINANE V, ARNULF I, SIMILOWSKI T, ATTALI V. Very early screening for sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome in patients without acute heart failure. Sleep Med. 2014 Dec;15(12):1539-46*** »
(IF 3.391, rang C).

Master 1 : Biologie, Santé mention neurosciences et neuropsychopharmacologie, Université Bordeaux 2. Madame Claire Letondor (2014) : « *L'ammoniaque cérébral altère-t-il la vigilance chez l'homme ? Evaluation de la somnolence diurne, du sommeil et du rythme circadien chez les*

patients cirrhotiques avec encéphalopathie hépatique minime ». Ce travail a fait l'objet d'une présentation au congrès de la SFRMS et lors des journées BLIPS en 2016.

Thèse de médecine : Madame Sarah Cohen-Trabelsi UPMC : *Trajectoire des patients adressés par les médecins généralistes à l'hôpital pour le dépistage d'un SAOS. Une approche de la temporalité du parcours des patients.* Travail en cours.

Mémoires de fin d'études d'Ostéopathie :

Madame Aurore Anceaux (2015) étudiante en ostéopathie à l'ESO (école supérieure d'Ostéopathie ; formation en cinq ans) : « *dysfonction posturale cervicale et traitement par orthèse d'avancée mandibulaire dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil* ». Ce travail a fait l'objet d'une présentation au congrès de la SFRMS.

Monsieur Olivier Jacq (2010) étudiant en ostéopathie à l'ESO (école supérieure d'Ostéopathie ; formation en cinq ans) : « *effets de la compression du ganglion ptérygopalatin sur la stabilité des voies aériennes supérieures dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil : étude preuve de concept* » Ce travail a fait l'objet d'une présentation orale au congrès CPLF

D. Travaux de recherche conduits à ce jour

L'activité de recherche de la candidate est conduite au sein de l'UMRS_1158 Inserm-UMPC « neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique » (anciennement ER10UPMC, anciennement EA2397) et du Service des Pathologies du Sommeil/département R3S de la Pitié-Salpêtrière. Cette activité a été menée au cours d'une première période de 1994 à 2000, correspondant à l'Internat puis au Clinicat (Service de Pneumologie de la Pitié-Salpêtrière), durant laquelle la candidate s'est formée aux techniques d'exploration de la voie corticophrénique par stimulation magnétique sous la direction du Pr Thomas Similowski. Son travail de recherche a porté principalement sur l'étude de la commande centrale des muscles respiratoires et sur les déterminants de la dysfonction diaphragmatique chez le patient atteint de sclérose latérale amyotrophique (SLA). De 2000 à 2009, la candidate a occupé les postes de Chef de Projet Clinique, puis de Directeur d'Investigation Clinique, dans l'industrie pharmaceutique. Elle a dirigé, dans un cadre international, plusieurs projets de recherche clinique et développement de thérapeutiques par voie inhalée dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive et de thérapies ciblées en oncologie. Depuis septembre 2009 la candidate occupe un poste de Praticien Hospitalier temps plein, dans le Service des Pathologies du Sommeil/Département R3S à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Elle a repris une activité de recherche fondamentale au sein de l'UMRS_1158 et a soutenu une thèse d'Université, en 2015, sous la direction du Pr Thomas Similowski, sur la thématique « *stabilité des voies aériennes supérieures et intégration centrale* ». Elle a ensuite initié un projet intitulé « *Etude des adaptations posturales statiques et dynamiques, induites par la respiration et les variations de volume pulmonaire chez le sujet sain et les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques* », qui constitue sa principale thématique de recherche fondamentale pour les années à venir (collaboration entre l'UMRS_1158 et l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak). Pour ce projet, elle est accueillie en séjour postdoctoral depuis novembre 2015 (jusqu'en octobre 2018) sur un poste d'accueil AHP/Arts et métiers ParisTech (mi-temps recherche ; poursuite de l'activité de PH sur l'autre mi-temps), à l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak. Parallèlement, elle a développé des axes de recherche clinique autour des traitements alternatifs du SAOS (orthèses d'avancée mandibulaire, stimulation implantée du nerf hypoglosse) et des troubles respiratoires nocturnes complexes.

D.1 Recherche fondamentale

Les travaux de recherche fondamentale de la candidate s'inscrivent dans la thématique « neurophysiologie respiratoire » de l'unité à laquelle elle est affiliée (UMRS_1158). Ils s'articulent autour de la notion d'intégration corticale de la respiration et des muscles respiratoires au sens large, incluant le diaphragme et les muscles respiratoires accessoires, dont les muscles des voies aériennes supérieures, mais également l'action respiratoire des muscles posturaux et l'influence de la posture sur le contrôle de la respiration. La connectivité corticale en général et du cortex respiratoire en particulier, étant fortement dépendant des états de vigilance, une large part de la recherche est consacrée à l'influence du sommeil sur le contrôle de la respiration, ainsi qu'à l'étude des maladies respiratoires du sommeil comme modèles pathologiques. L'accès aux patients concernés est facilité par l'activité clinique de la candidate dans le service des Pathologies du Sommeil, au sein du Département R3S ("respiration, réanimation, réhabilitation, sommeil"). L'intégration centrale de l'interaction entre les fonctions posturale et respiratoire est une thématique nouvelle, menée en collaboration avec l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak (Arts et Métiers ParisTech). Cette thématique constitue actuellement l'axe principal du projet de recherche de la candidate et a pour vocation d'être largement développée dans les années à venir.

D.1.1 Commande corticodiaphragmatique à l'éveil et au cours du sommeil

L'innervation motrice du diaphragme, principal muscle inspiratoire, est assurée par les nerfs phréniques, dont les racines sont situées au niveau médullaire cervical (C3-C5). La ventilation est un phénomène physiologique contrôlé automatiquement par des générateurs situés dans le tronc cérébral, qui la régulent et l'adaptent aux conditions métaboliques, en situation physiologique (exercice) et pathologique (hypercapnie, acidose, hypoxie). En outre, le diaphragme et les autres muscles respiratoires (intercostaux, sternocléidomastoïdiens, scalènes, muscles dilatateurs du pharynx, abdominaux, ...), comme tous les muscles locomoteurs, reçoivent une commande corticospinale (cortex moteur, cortex prémoteur et aire motrice supplémentaire), qui s'ajoute à leur commande automatique et qui permet l'exécution d'actions respiratoires volontaires (souffler, apnée volontaires, explorations fonctionnelles respiratoires) et d'actions volontaires dont la finalité n'est pas directement respiratoire (parole, chant). Les mécanismes corticaux du contrôle ventilatoire expliquent un certain nombre de particularités phénoménologiques propres à l'homme, comme l'absence d'apnée induite par l'hypocapnie profonde à l'éveil - censée "éteindre" les centres respiratoires bulbaires -, comme l'existence d'une réserve ventilatoire volontaire en situation

d'hyperventilation induite par l'exercice maximal, ou comme la possibilité de survie sans assistance ventilatoire à l'éveil des patients atteints de mutations du gène Phox2B déterminant une hypoventilation alvéolaire centrale congénitale (alors que ces mutations ne sont pas compatibles avec la vie dans les modèles animaux).

Exploration de la commande corticale du diaphragme : La candidate s'est formée, sous la direction du Pr Similowski, à l'exploration des voies de conduction cortico-phréniques par stimulation magnétique corticale et cervicale. Ces techniques permettent outre, l'étude des voies de conceptions du nerf phrénique, celle de la réponse mécanique du diaphragme, par couplage avec une mesure de pression transdiaphragmatique ou de pression à la bouche (voir figure D.1.1.1).

La stimulation magnétique cervicale a été validée versus méthode de stimulation électrique directe des nerfs phréniques au cou, pour l'étude des temps de conduction phrénique. **(d'après Similowski T et al J Appl Physiol. 1997 82(4):1190-9)**. La stimulation magnétique cervicale stimule de manière simultanée les racines droite et gauche du phrénique, à la différence de la stimulation électrique plus distale de chacun des nerfs phréniques au cou. Elle entraîne par conséquent la contraction simultanée du diaphragme et d'autres groupes musculaires dont les racines sont situées dans le même territoire, en particulier les muscles respiratoires accessoires du cou et certains intercostaux. Elle permet ainsi une analyse fonctionnelle globale **(d'après Similowski et al J Appl Physiol. 1998 ;84:1692-700)**.



Figure D.1.1.1 A gauche, technique de stimulation magnétique cervicale pour l'étude de la conduction des nerfs phréniques. La bobine de stimulation est appliquée au niveau de C7. On recueille l'électromyogramme du diaphragme (EMGdi) et des paramètres mécaniques : expansion abdominale et thoracique, pression au niveau de la bouche ou transdiaphragmatique. A droite exemple de potentiel moteur obtenu après stimulation magnétique cervicale. Le trait vertical représente la stimulation. **(d'après Similowski T et al J Appl Physiol. 1997 82(4):1190-9)**.

La stimulation magnétique corticale (la bobine est alors placée au niveau du vertex) permet d'évaluer les voies de conduction corticophréniques. (D'après Similowski T. *Eur Respir J.* 1996 ; 9(6):1224-31). Lors de l'exploration des patients présentant une atteinte de ces voies, la stimulation magnétique corticale apporte des informations sur l'intégrité de la conduction centrale et permet de situer le niveau de l'atteinte lorsqu'elle est couplée à la stimulation cervicale. Elle est utilisée notamment déterminer l'éligibilité d'un patient à la stimulation phrénique implantée (D'après Similowski T *Chest.* 1996; 110(6):1551-7).

Effet du sommeil sur la connectivité corticophrénique : nous avons montré que la connectivité corticophrénique diminuait au cours du sommeil, au même titre que celle des autres muscles locomoteurs.

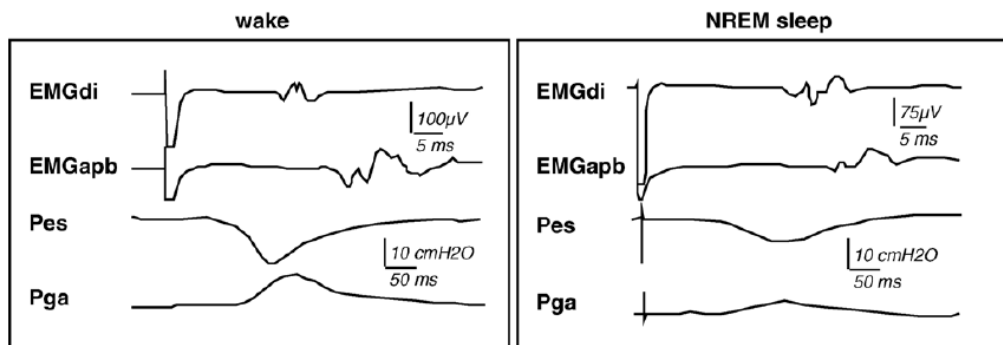


Figure D.1.1.2 : Réponse électromyographique à la stimulation magnétique corticale trans crânienne, sur le diaphragme (EMGdi) et l'abducteur du pouce (EMGapb) et réponse mécanique du diaphragme évaluée par les pressions oesophagienne (Pes) et gastrique (Pga). A gauche les réponses obtenues durant l'éveil (wake) et à droite au cours du sommeil lent (NREM). On remarque que les latence EMG sont allongées à la fois pour le diaphragme et pour le pouce, au cours du sommeil lent, témoignant d'une réduction de connectivité corticale. D'après Mehiri et al *Respir Physiol Neurobiol.* 2006 154(3):406-18)

D.1.2 Dysfonction de la commande respiratoire corticale au cours de la SLA

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurologique dégénérative d'étiologie inconnue, touchant les motoneurons corticaux, bulbaires et médullaires et entraînant progressivement une tétraplégie. L'atteinte respiratoire est constante et conditionne le pronostic vital, avec une médiane de survie d'environ quatre ans.

Au cours de son post-internat (1995-1999), la candidate a été amenée à prendre en charge de nombreux patients présentant une SLA et des manifestations respiratoires, en particulier une dyspnée. Le recours à la ventilation non invasive (VNI), était alors rare et les patients étaient souvent référés au stade d'insuffisance respiratoire terminale, trop tardivement pour mettre en place cette thérapeutique. Les études dont les résultats sont présentés ci-dessous, ont permis d'approcher les mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance respiratoire dans la SLA et ses retentissements sur la ventilation à l'éveil et pendant le sommeil. Elles ont soutenu par la suite, les recommandations de mise en place de la VNI, chez les patients présentant des signes précoces de dysfonction diaphragmatique, afin d'améliorer leur confort, la qualité de leur sommeil et leur qualité de vie.

Déterminants physiopathologiques de l'insuffisance respiratoire dans la SLA : En faisant l'hypothèse d'une atteinte spécifique dans le cadre de la maladie, nous avons appliqué les techniques de stimulation magnétique corticale et cervicale (voir paragraphe D.1.1), à l'exploration de la voie de conduction cortico diaphragmatique chez 48 patients SLA dont 25 présentaient une dyspnée. Cliniquement des signes de dysfonction diaphragmatique (ventilation paradoxale abdominale, diminution des pressions statiques et de la capacité vitale) étaient présents chez tous les patients dyspnéiques et dans une moindre mesure chez les patients non dyspnéiques. La réponse à la stimulation magnétique cervicale était absente chez 9/25 des patients dyspnéiques et n'entraînait pas de contraction visible du diaphragme (pas d'expansion abdominale). Dans les deux groupes, lorsque la réponse était présente, sa latence était anormalement allongée indiquant une atteinte des racines des nerfs phréniques (C3-C5) (voir figure D.1.2.1). La réponse à la stimulation magnétique corticale était absente unilatéralement ou bilatéralement chez 12/25 des patients dyspnéiques, dont 8 avaient une réponse à la stimulation magnétique cervicale, indiquant alors une atteinte primitive du motoneurone central. En conclusion, l'existence d'une atteinte des voies de conduction centrales, motoneurone et racines du phréniques, chez des patients au stade infra clinique, témoigne de son caractère primitif. Cette atteinte, spécifique de la maladie et de début précoce dans son évolution, est responsable secondairement d'une dysfonction diaphragmatique, par dénervation, conduisant progressivement à une insuffisance respiratoire d'origine neuromusculaire. **(D'après Similowski et al, *Eur Respir J.* 2000 ;15:332-7).**

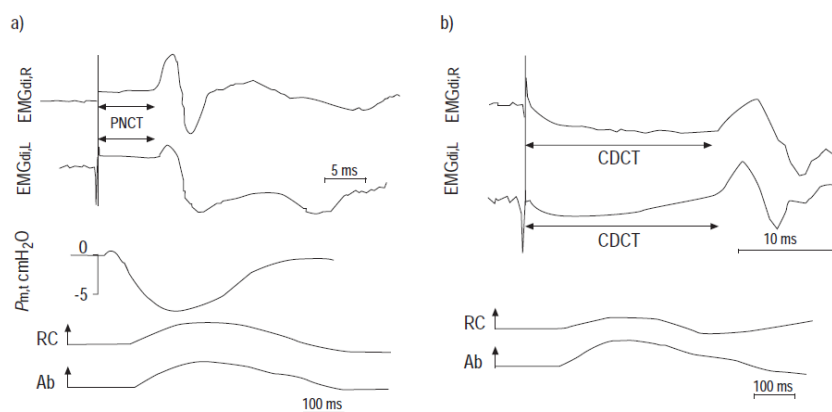


Figure D.1.2.1 : Exemple d'enregistrement chez un patient atteint de SLA, non dyspnéique. La figure de gauche illustre la réponse à la stimulation magnétique cervicale, des nerfs phréniques droit en haut et gauche en dessous. Pm correspond à la réponse en pression mesurée à la bouche en cm H₂O. RC et AB respectivement à l'expansion thoracique et abdominale mesurées par ceintures, indiquant une réponse mécanique du diaphragme en réponse à la stimulation. La figure de droite correspond à la stimulation magnétique corticale. Le marqueur horizontal indique la latence nerveuse sur tous les tracés. On remarque que la latence en réponse à la stimulation cervicale est allongée (>7.5 ms) et que la réponse en pression mesurée à la bouche est anormalement basse (6.5 cmH₂O).

Mécanismes de compensation de l'atteinte diaphragmatique par les muscles du cou : au cours de la SLA la dysfonction diaphragmatique est constante, mais souvent négligée à ses débuts en raison de son caractère progressif et de la relative préservation de la capacité vitale. Pour autant, le pronostic vital reste lié à l'atteinte respiratoire et le dépistage précoce d'une dysfonction diaphragmatique a une importance fondamentale. Il permet notamment de poser les indications de mise sous VNI. La SLA entraînant constamment une amyotrophie progressive, nous avons été surpris de constater chez de nombreux patients présentant une dysfonction diaphragmatique évidente, une hypertrophie parfois majeure, des muscles respiratoires accessoires du cou (sternocléidomastoïdiens et scalènes). Nous avons étudié neuf patients SLA présentant une dysfonction diaphragmatique clinique et une hypertrophie des muscles du cou apparue progressivement au cours de l'évolution de la maladie. Nous avons mis en évidence l'existence d'une activation électromyographique phasique inspiratoire de ces muscles en ventilation spontanée

d'éveil (activité qui n'existe pas dans ces conditions chez un sujet sain et qui témoigne de l'utilisation anormale de ces muscles à l'inspiration) (voir figure D.1.2.2).

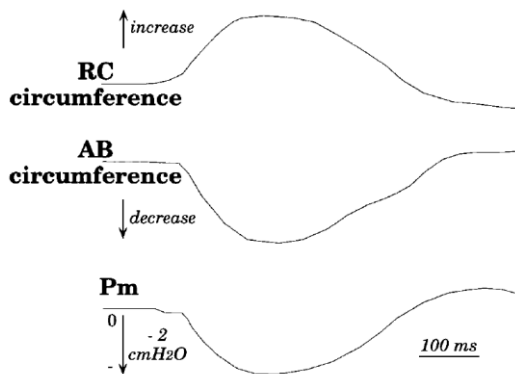


Figure D.1.2.2 enregistrement en ventilation spontanée chez un patient présentant une SLA et une dysfonction diaphragmatique. EMGsm représente l'électromyogramme du sternocléidomastoïdien, dont on visualise l'activité phasique inspiratoire. RC et AB représentent respectivement les mouvements de la cage thoracique et de l'abdomen, enregistrés par ceinture. On remarque l'opposition de phase entre les deux signaux, témoignant d'une ventilation paradoxale.

La stimulation magnétique cervicale n'a pas entraîné de contraction du diaphragme, confirmant l'atteinte spécifique de ses voies de conduction. Cependant elle a généré une inspiration probablement secondaire à la stimulation des voies de conduction des muscles inspiratoires accessoires du cou (XIème paire crânienne), se traduisant par l'enregistrement d'une pression négative mesurée à la bouche (voir figure D.1.2.3).

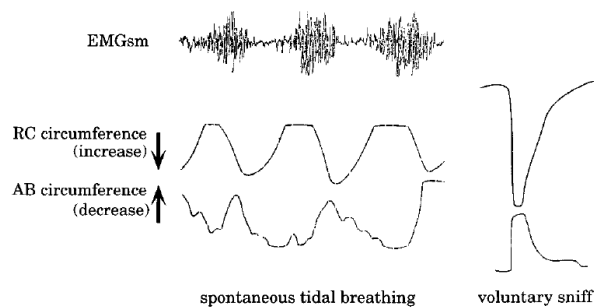


Figure D.1.2.3 enregistrement de la réponse à la stimulation magnétique cervicale. Les flèches représentent la stimulation magnétique. RC et AB représentent respectivement les déplacements de la cage thoracique et de l'abdomen, enregistrés par ceintures. Pm représente la pression mesurée à la bouche.

Ces résultats plaident en faveur de l'existence de mécanismes compensatoires de la dysfonction diaphragmatique, par une activité renforcée des muscles respiratoires accessoires du cou. L'hypertrophie compensatoire des muscles du cou se met en place progressivement (parfois insidieusement) en raison de leur sur-sollicitation et elle « masque » en partie les signes fonctionnels de dysfonction diaphragmatique. Ces données incitent à prêter une attention particulière à l'examen clinique en recherchant systématiquement une ventilation paradoxale, une hypertrophie des muscles du cou et leur activité inspiratoire, signes indirects de dysfonction diaphragmatique. Sur un plan fonctionnel, nous avons montré que la mesure de la pression à la bouche après stimulation cervicale, généralement interprétée comme un témoin de l'inspiration générée par la contraction diaphragmatique, pouvait être « faussement rassurante » chez des patients présentant une hypertrophie compensatoire secondaire des muscles du cou. **(D'après Attali et al *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 156 :509-14).** A noter, des études ultérieures menées au sein de l'UMRS_1158, ont montré que ces mécanismes compensatoires résultaient vraisemblablement d'une adaptation corticale respiratoire spécifique.

Retentissement sur la ventilation au cours du sommeil : Dès l'endormissement la demande métabolique et la connectivité corticale diminuent, réduction qui persiste durant toute la durée du sommeil. La conduction corticomotrice des muscles respiratoires diminue au même titre que celle des autres muscles locomoteurs. **(d'après Mehiri et al *Respir Physiol Neurobiol.* 2006).** En sommeil lent on observe ainsi chez un sujet sain, une hypoventilation relative (parallèlement à une diminution des réponses ventilatoires à l'hypoxie et à l'hypercapnie). En sommeil paradoxal, stade caractérisé par un rythme électroencéphalographique rapide proche de l'éveil, des mouvements oculaires rapides par séquences (sommeil paradoxal phasique) et une abolition totale du tonus musculaire, on observe de plus, une atonie complète des muscles respiratoires accessoires. Dans ce stade, seuls le diaphragme et les muscles dilatateurs pharyngés ont une activité phasique inspiratoire persistante afin d'assurer la ventilation. Les patients présentant une atteinte diaphragmatique, sont par conséquent particulièrement vulnérables sur le plan respiratoire, au cours du sommeil paradoxal. Pour rechercher le retentissement d'une dysfonction diaphragmatique, sur la ventilation au cours du sommeil et sur la qualité du sommeil, nous avons comparé les enregistrements polysomnographiques de 13 patients présentant une SLA et une dysfonction diaphragmatique (groupe 1) et de 8 patients SLA sans dysfonction diaphragmatique clinique (groupe 2). Nous avons montré que l'existence d'une dysfonction diaphragmatique était associée à une altération de la

qualité du sommeil, avec notamment une réduction majeure de la durée du sommeil paradoxal, et à une réduction de la survie. Une activité phasique inspiratoire des muscles respiratoires accessoires du cou était permanente chez ces patients, en sommeil lent (cette activité est normalement absente chez le sujet sain) et son abolition, notamment en sommeil paradoxal, était associée à des hypopnées et courtes périodes d'hypoventilation (voir figure D.1.2.3). Chez certains patients, une activité phasique inspiratoire des muscles du cou était observée également au cours du sommeil paradoxal et était associée à une plus grande quantité de ce stade de sommeil (effet probablement « protecteur » pour préserver la quantité de sommeil paradoxal). En conclusion, ces données mettent en évidence une altération majeure de la qualité du sommeil et de la ventilation au cours du sommeil chez les patients présentant une SLA avec atteinte diaphragmatique. Elles démontrent la vulnérabilité de la ventilation au cours du sommeil, chez les patients présentant une dysfonction diaphragmatique et une SLA. Les mécanismes compensatoires de cette dysfonction se manifestent par une activité renforcée des muscles du cou, apparaissant précocement dans l'histoire de la maladie chez des patients n'ayant pas encore de signes cliniques de dysfonction diaphragmatique à l'éveil. Sur un plan clinique, cette étude a permis la caractérisation des événements respiratoires liés à l'atteinte du diaphragme au cours de la SLA (hypopnées dites « diaphragmatiques », voir figure D.1.2.3). Le recours au dépistage polysomnographique des troubles respiratoires nocturnes est également une aide à la décision pour la mise en place de la VNI (d'après Arnulf et al *Am J Respir Crit Care Med.* 2000).

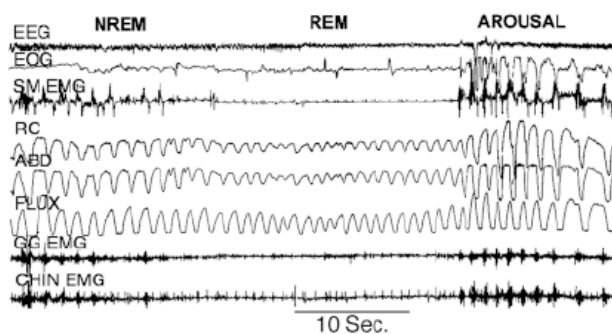


Figure D.1.2.3 : extrait de polysomnographie d'un patient SLA présentant une dysfonction diaphragmatique et une activité phasique inspiratoire compensatrice des muscles du cou. EEG électrocéphalogramme, EOG électrooculogramme, CHIN EMG électromyogramme du mentonnier. SM EMG électromyogramme du cou, RC et ABD respectivement sangles thoracique et abdominale, flow flux respiratoire. On remarque une activité phasique inspiratoire des muscles du cou en sommeil lent (NREM), absente en sommeil paradoxal (REM) et qui s'accompagne d'une réduction de la ventilation (hypopnée dite « diaphragmatique »).

D.1.3 Intégration centrale des voies aériennes supérieures et SAOS

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est caractérisé par la survenue d'obstructions répétées des voies aériennes supérieures au cours du sommeil, entraînant une interruption de la ventilation, des désaturations intermittentes, des micros éveils et une augmentation transitoire du tonus sympathique (voir figure D.1.3.1).

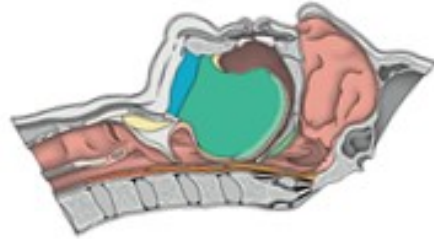


Figure D.1.3.1 : schéma d'une apnée obstructive du sommeil. On visualise l'obstruction pharyngée en rapport avec la bascule arrière de la langue

Le SAOS sévère défini par un index d'apnées hypopnées (IAH) supérieur ou égal à 30/h ou par un IAH > 15/h chez un patient présentant des antécédents cardiovasculaires sévères, est responsable d'accidents liés à la somnolence diurne excessive et de conséquences systémiques, en particulier cardiovasculaires, cognitives et métaboliques. La ventilation en pression positive continue nocturne (PPC) est le traitement de référence du SAOS. En permettant de maintenir les voies aériennes supérieures en ouverture au cours du sommeil, elle a fait la preuve de son efficacité sur la réduction de la somnolence et du risque cardiovasculaires.

Si les apnées obstructives ont souvent une origine anatomique (voies aériennes supérieures trop étroites, macroglossie), plus de 50% des patients ont des voies aériennes supérieures anatomiquement normales. Chez ces patients, les apnées obstructives sont vraisemblablement en lien avec une dysfonction des muscles dilatateurs du pharynx. Physiologiquement, ces muscles, majoritairement linguaux, ont une action respiratoire et se contractent phasiquement à chaque inspiration, avant le diaphragme. Leur rôle est d'ouvrir les voies aériennes supérieures et de les maintenir ouvertes malgré la dépression inspiratoire générée par le diaphragme, qui tendrait à les fermer à chaque inspiration (voir figure D.1.3.2). Un certain nombre d'anomalies fonctionnelles des muscles des voies aériennes supérieures ont été décrites dans le SAOS comme une moindre

proportion de fibres musculaires de type I, ou une activité métabolique réduite. De plus, des altérations de la perception pharyngée en rapport avec des neuropathies périphériques sensibles ou une neuropathie motrice du nerf hypoglosse, susceptibles de promouvoir la moindre stabilité des voies aériennes supérieures à l'inspiration et la répétition des événements obstructifs au cours du sommeil, ont également été décrites.

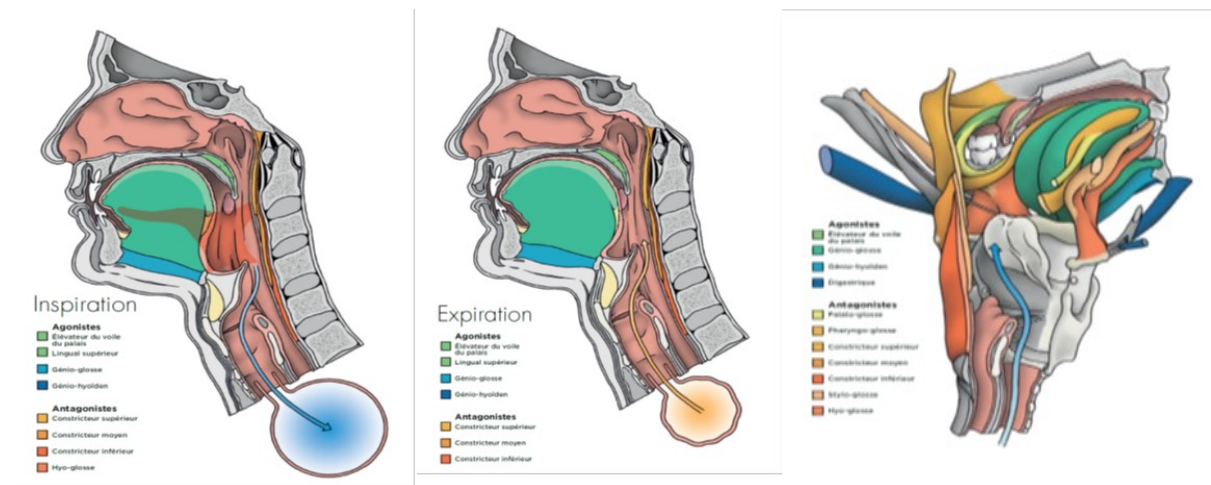


Figure D.1.3.2 : muscles dilatateurs du pharynx en vert et bleu, et leurs antagonistes en orange. Cette figure illustre le maintien en ouverture des voies aériennes supérieures, grâce à la contraction des muscles linguaux, principalement le génioglosse (en vert), à l'inspiration (à gauche) alors qu'il est relâché à l'expiration (au milieu). La vue en trois dimensions à droite, illustre les rapports étroits des muscles linguaux entre eux et avec les autres muscles pharyngés, ainsi que leurs actions respectives agonistes (ouverture des voies aériennes supérieures) ou antagonistes (fermeture des voies aériennes supérieures).

D.1.3.1 Adaptation corticale respiratoire à l'éveil

Quelle que soit la cause des apnées au cours du sommeil, anatomique ou fonctionnelle, les voies aériennes supérieures des patients SAOS ont un comportement anormal y compris à l'éveil. Celui-ci est caractérisé par une augmentation de la résistance à l'écoulement de l'air, une collapsibilité augmentée et une hyperactivité des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures à l'inspiration. Schématiquement on considère que les propriétés mécaniques des voies aériennes supérieures des patients SAOS sont altérées dans le sens d'une diminution de leur capacité à laisser passer l'air, ou encore d'une résistance augmentée à l'écoulement de l'air, anomalies pouvant être

assimilées une charge inspiratoire intrinsèque. Pour autant, aucun événement obstructif n'est observé à l'éveil, y compris chez les patients les plus sévères, ce qui sous-tend l'existence de mécanismes protecteurs propres à ce stade de vigilance, probablement corticaux (le cortex, « s'éteint » à l'endormissement), que nous avons cherché à caractériser. Des travaux antérieurs réalisés au sein du laboratoire, chez des sujets sains soumis à une charge inspiratoire, ont montré l'activation réactionnelle des aires corticales motrices et pré-motrices et l'existence d'une activité corticale spécifique, « pré-inspiratoire », traduisant la planification de l'inspiration. Cette activité qui s'exprime sur l'électroencéphalogramme sous la forme de potentiels pré inspiratoires (PPI), est absente au cours de la respiration naturelle chez le sujet sain et apparaît de manière spécifique, lorsque la ventilation est contrainte par une charge inspiratoire. Par analogie et en considérant qu'un patient SAOS est soumis à une charge inspiratoire intrinsèque en rapport avec ses voies aériennes supérieures anormales, nous avons testé l'hypothèse qu'il existait une adaptation corticale respiratoire à la charge dans le SAOS, s'exprimant par la présence d'un PPI en ventilation spontanée d'éveil. La figure D.1.3.3 présente le protocole expérimental. Nous avons vérifié cette hypothèse et mis en évidence un PPI chez 7/12 patients sévères, 4/14 patients légers à modérés et un seul sujet sain sur 13. Cette activité électroencéphalographique témoigne d'une activité de l'aire motrice supplémentaire, activité qui n'est présente chez les sujets sains qu'en situation de charge ou lors d'activités respiratoires volontaires. Cette activité témoigne d'un effet protecteur et facilitateur de l'éveil, au même titre que ce qui est observé dans le syndrome d'Ondine (absence de commande automatique de la ventilation), ou dans la SLA (altération de la commande corticophrénique). La présence de PPI témoigne de plus d'une facilitation globale de l'inspiration (facilitation de la voie corticophrénique et de l'action inspiratoire du génioglosse), permettant d'expliquer l'hyperactivité du génioglosse à l'éveil, le renforcement du couplage génioglosse/diaphragme et l'augmentation de la ventilation de repos décrits précédemment dans le SAOS. **(d'après Launois C et Attali V Sleep. 2015 Nov 1; 38 (11):1743-9)**

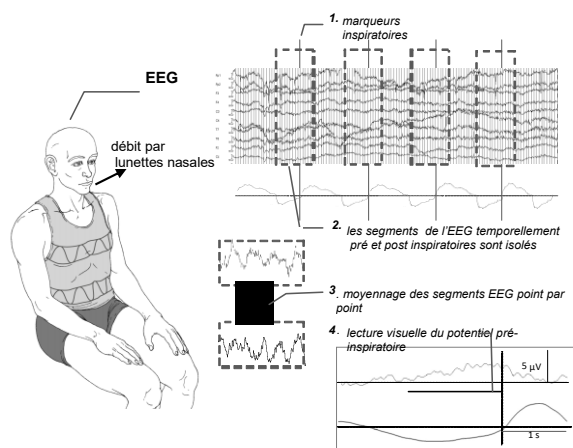


Figure D.1.3.3 : enregistrement et analyse des PPI. L'électroencéphalogramme et le débit ventilatoire sont enregistrés de façon synchrone chez le patient assis éveillé. Le signal EEG est filtré (bande passante 0,05-10Hz), segmenté en tronçons de 3 secondes centrés sur le début de l'inspiration (de 2,5 secondes avant l'inspiration à 0,5 seconde après, avec un marqueur posé manuellement sur le début de l'inspiration). Les segments sont moyennés point par point, et le tracé résultant analysé à la recherche d'un potentiel pré-moteur lié à l'inspiration. Le potentiel pré-moteur inspiratoire est défini comme une « rupture » de la ligne de base de l'EEG, dans le sens d'une négativité (par convention vers le haut), débutant entre 2,5 et 0,5 secondes avant le début de l'inspiration.

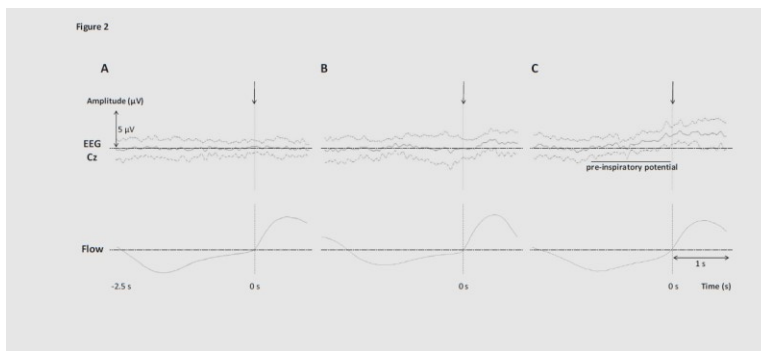


Figure D.1.3.4 : signaux EEG moyennés pour le groupe des sujets sains (A), les patients SAOS ne présentant pas de PPI (B) et présentant un PPI (C). les flèches verticales représentent le début de l'inspiration. On visualise les PPI moyennés sous forme d'une déflexion vers le haut par rapport à la ligne de base, précédant l'inspiration, dans le groupe C et l'absence de déflexion dans les deux autres groupes.

D.1.3.2 Neuromodulation du contrôle des voies aériennes supérieures

La Pression positive continue nocturne et l'orthèse d'avancée mandibulaire sont les traitements de référence du SAOS et sont largement utilisés en pratique clinique. Ces traitements évitent la survenue des événements obstructifs en modifiant l'anatomie des voies aériennes supérieures qu'elles élargissent pour les maintenir en ouverture. A côté de ces traitements purement mécaniques, d'autres voies thérapeutiques sont à l'étude. Elles s'appuient sur les connaissances physiopathologiques récentes notamment sur l'existence d'une altération du contrôle neurologique des voies aériennes supérieures (voir paragraphe introductif D.1.3 et paragraphe D.1.3.1 sur l'adaptation corticale respiratoire dans le SAOS). Ainsi, pour exemple, la stimulation implantée de la XIIème paire crânienne, stimulant la contraction du génioglosse au cours du sommeil, ou le réentraînement musculaire pharyngé, dont le mécanisme d'action serait le résultat conjoint d'une augmentation de la force du génioglosse et d'adaptations neuromodulatrices, ont montré leur efficacité en termes de réduction de l'index d'apnées-hypopnées (IAH) dans plusieurs études.

Dans ce contexte, d'autres interventions susceptibles d'interférer avec la neuromodulation du contrôle des voies aériennes supérieures pourraient en théorie présenter un intérêt thérapeutique. Nous avons souhaité étudier l'effet d'une technique ostéopathique, la compression du ganglion ptérygopalatin (GPP), après avoir eu connaissance de données non publiées mais ayant fait l'objet d'un mémoire professionnel suggérant une réduction du ronflement (qui témoigne d'une instabilité des voies aériennes supérieures au cours du sommeil) après administration de cette technique. Le GPP est un ganglion du système nerveux autonome qui sert de relais à des paires crâniennes mixtes innervant les voies aériennes supérieures. Le GPP est situé dans la fosse ptérygo palatine, en arrière de la paroi postérieure du sinus maxillaire et sous la jonction du corps du sphénoïde, de la grande aile et du processus ptérygoïde du sphénoïde, latéralement à la lame perpendiculaire de l'os palatin, en dedans de la fissure ptérygo-maxillaire. Il reçoit des afférences sensorielles, parasympathiques et sympathiques, via des fibres issues de la branche accessoire de la 7^{ème} paire crânienne (VII bis) et de la branche maxillaire de la 5^{ème} paire crânienne (V2). Il distribue ces fibres à la muqueuse nasale, aux glandes lacrymales, au rhino-pharynx et au voile du palais. Il pourrait de ce fait jouer un rôle important dans le contrôle de la stabilité des voies aériennes supérieures. Le blocage parasympathique post-ganglionnaire par anesthésie locale ou par stimulation implantée du GPP, entraîne une réduction de la douleur et de la congestion nasale au cours des crises de céphalées en grappes. Les mêmes effets sont retrouvés lors de la stimulation directe du GPP en acupuncture. En pratique ostéopathique, la compression manuelle endo buccale du GPP, est largement proposée,

pour obtenir une relaxation musculaire et une réduction de la douleur chez les patients présentant des dysfonctions temporomandibulaires, ainsi que pour la prise en charge de l'obstruction nasale au cours des rhinites. L'ensemble de ces données nous a amené à faire l'hypothèse que la compression du GPP pourrait améliorer la stabilité des voies aériennes supérieures chez des patients atteints de SAOS. Pour tester cette hypothèse et à titre de preuve de concept, nous avons conçu un essai contrôlé (compression active vs. sham) randomisé croisé et en double aveugle, avec pour critère de jugement principal la mesure à l'éveil de la pression critique de fermeture des voies aériennes (Pcrit ; définie comme la pression négative à partir de laquelle les voies aériennes supérieures se ferment, et reconnue comme un index de collapsibilité de celles-ci) (clinicaltrials.gov NCT01193738). Nous avons inclus 9 patients présentant un SAOS (57 ans [50-58], 2 femmes, Index d'apnées hypopnées 31/h [26-33]) et obtenu des valeurs de Pcrit valides pour 7 d'entre eux. La compression du GPP a effectivement entraîné des valeurs plus négatives de Pcrit, correspondant à une stabilité plus élevée des voies aériennes supérieures, chez 5 patients sur 7 (chez aucun patient pour la manœuvre sham). D'autre part la compression du GPP a entraîné une douleur, une larmoiement et un cortège de manifestations neurosensorielles, laissant supposer une action par neuromodulation. Enfin, les patients ont fréquemment rapporté une sensation de meilleure respiration nasale. Cette étude confirme l'effet de la compression du GPP sur l'amélioration de la stabilité des voies aériennes supérieures à l'éveil. Elle valide également la faisabilité des études sur la technique de compression du GPP (respect du double aveugle, validité de la manœuvre sham, un ostéopathe administrant la technique et un médecin investigateur n'ayant pas connaissance de l'ordre d'administration de la manœuvre active et de la manœuvre sham, l'ensemble permettant de conduire l'essai en double aveugle). Cette étude nous a autorisés à poursuivre les investigations en proposant une étude clinique à plus large effectif, avec comme critère principal l'index d'apnées hypopnées au cours du sommeil. Cette étude dont les résultats sont présentés au paragraphe D.2, a été financée par le PHRC régional.



Figure D.1.3.2.1 : technique de compression du GPP, sur crâne sec (a), position respective de la main de l'ostéopathe et du patient (b,c). L'ostéopathe administre la compression avec l'auriculaire de sa main libre, introduit dans la bouche du patient, remontant le long de l'arcade alvéolaire supérieure jusqu'à atteindre le processus ptérygoïde, puis remonte céphaliquement et médialement afin de se mettre en projection du GPP, immobilise sa main jusqu'au relâchement du muscle ptérygoïdien externe (environ 15 secondes) avant de progresser à nouveau dans la fosse ptérygo-palatine médialement et céphaliquement, jusqu'au GPP. L'ostéopathe exerce ensuite une légère pression sur le GPP avec la pulpe de son auriculaire jusqu'à ressentir un ramollissement des tissus. Il effectue ensuite la compression du GPP controlatéral selon la même méthodologie. Pour la compression sham le patient et l'ostéopathe sont dans la même position. L'ostéopathe applique son auriculaire latéralement à la dernière molaire homolatérale sans atteindre le processus ptérygoïde. Il effectue alors des pressions successives sur la muqueuse buccale adjacente. (d'après Jacq O. BMC Complement Altern Med. 2017 Dec 20).

D.1.4 Commande respiratoire et contrôle postural

Il s'agit d'une nouvelle thématique de recherche, développée par la candidate. Ce projet est le fruit d'un partenariat entre l'UMRS_1158 *Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique* et l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak, Arts et métiers ParisTech (ENSAM), au sein duquel la candidate est accueillie sur un poste d'accueil AHP/Arts et Métiers ParisTech (obtenu en 2015, renouvelé en 2016 et 2017 pour une durée totale de trois ans). Le titre du projet est « *Etude des adaptations posturales statiques et dynamiques, induites par la respiration et les variations de volume pulmonaire chez le sujet sain et les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques* ». Il constitue le projet principal de recherche fondamentale de la candidate dans les années à venir. La justification scientifique de cette thématique repose sur l'existence d'un couplage neuromécanique entre les fonctions respiratoire et posturale chez l'humain sain. Ce couplage est d'ordre structurel (le diaphragme principal muscle respiratoire a également un rôle postural dans le maintien du tronc ; la cage thoracique, de par l'existence d'articulations costovertébrales, a un effet sur l'alignement postural) et d'ordre temporel (la ventilation naturelle perturbe cycliquement l'équilibre postural et s'accompagne de variations « contre perturbatrices » phasiques du tonus musculaire lombaire). Cette « synchronisation posturo ventilatoire », est permanente au repos comme au cours du mouvement. Elle est contrôlée centralement.

Les maladies respiratoires chroniques (BPCO, SAOS), sont associées à des dysfonctions posturales (troubles de la marche et chutes), liées à la sévérité de la maladie, parfois sévères et potentiellement sources de handicap. Ces dysfonctions posturales sont cependant méconnues ou reconnues trop tardivement chez des patients déjà lourdement handicapés. Compte tenu de la prévalence élevée de ces maladies, et de l'impact des chutes dans cette population polyopathologique et âgée, le dépistage et la prise en charge des dysfonctions posturales, sont des enjeux majeurs de santé publique. Si les données cliniques disponibles établissent un lien direct entre la maladie respiratoire chronique et l'existence d'une dysfonction posturale, la physiopathologie de la dysfonction posturale au cours des maladies respiratoires chronique est mal connue. A côté des mécanismes « classiques » de dysfonction posturale chez les patients concernés (âge, déconditionnement musculaire, dépression, accidents ischémiques cérébraux, etc..), des mécanismes spécifiques de la maladie respiratoire doivent être évoqués. Plusieurs hypothèses physiopathologiques peuvent cependant être soulevées. La première est d'ordre structurel. En effet, compte tenu des relations anatomiques étroites entre le rachis et la cage thoracique, toute déformation de cette dernière en lien avec une maladie respiratoire (par exemple une distension thoracique dans la bronchopneumopathie chronique

obstructive), est susceptible de modifier directement l'alignement postural rachidien et par conséquent de perturber l'équilibre. Une deuxième hypothèse d'ordre dynamique, repose sur l'existence physiologique d'une perturbation posturale cyclique induite par la ventilation naturelle, nécessitant la mise en œuvre de phénomènes de contre perturbation (contraction phasique des muscles lombaires et du plancher pelvien au cours de la ventilation). Ainsi un rythme ventilatoire anormal, par exemple une polypnée, pourrait en théorie perturber significativement l'équilibre, soit directement (augmentation de la perturbation posturale), soit indirectement par réduction de l'activité posturale des muscles respiratoires. En effet, le diaphragme, principal muscle inspiratoire, a également une activité posturale importante. Il est ainsi activé lors de mouvements du tronc ou des membres supérieurs, mais l'efficacité de son activité posturale est fortement réduite par l'hyperventilation. Enfin, la synchronisation posturo ventilatoire est contrôlée centralement, pour adapter la ventilation à la demande (à l'exercice par exemple), mais aussi pour « réguler » l'activité posturale des muscles respiratoires. Ainsi, toute perturbation de la commande centrale respiratoire est en théorie susceptible de retentir sur le contrôle de l'équilibre. C'est la principale hypothèse dans le SAOS (cf infra).

Le projet a pour ambition d'explorer l'ensemble des mécanismes physiopathologiques susceptibles d'induire une dysfonction posturale spécifique chez les patients présentant une pathologie respiratoire chronique. Il se décline en un volet chez 50 sujets sains (données de références) et un volet chez plusieurs populations de patients présentant une pathologie respiratoire chronique. L'Institut de Biomécanique dispose d'outils hauts de gamme d'étude de l'alignement postural en 3 D (système EOS "Charpak" dédié à l'axe structurel), et des perturbations ventilatoires de l'équilibre (analyse stabilométrique couplée à une analyse du mouvement ventilatoire par «motion capture»). La première étape de mise au point et de validation des protocoles d'étude est finalisée. L'inclusion des 50 sujets sains est terminée et l'inclusion des patients SAOS est en cours. Dans cette section nous présenterons les données de validation des outils et les protocoles utilisés. Les différentes études constitutives en cours et à venir chez le sujet sain et les patients, seront détaillées au paragraphe « projet de recherche ».

D.1.4.1 Etude de la synchronisation posturo ventilatoire

Si les paramètres ventilatoires et stabilométriques (équilibre postural, voir infra) sont largement utilisés en routine clinique, ils ne sont toutefois jamais étudiés ensemble. Au cours de la première étape du projet, il nous a fallu développer et valider un protocole spécifique de mesure de la

synchronisation posturo-ventilatoire, utilisant un enregistrement sans contact de la ventilation par méthode optoélectronique (OEP), synchronisé à un enregistrement stabilométrique (par plateforme de force BP 4051040-2k, AMTI, Watertown, USA).

La stabilométrie mesure le déplacement du centre de pression (schématiquement il s'agit du point représentant la projection au sol du centre de masse du sujet), dont les caractéristiques permettent d'évaluer l'équilibre postural. Chez un être humain apparemment immobile, l'équilibre est un phénomène dynamique en permanent ajustement du fait de la variation physiologique du tonus des muscles posturaux. Le centre de pression n'est donc pas fixe mais oscille autour de sa projection théorique au sol et dessine au cours du temps, une ellipse qui se définit par sa surface et ses axes (voir figures D.1.4.1.1 et D.1.4.1.3).

Pour l'analyse du profil ventilatoire, nous avons comparé la méthode OEP sans contact par « motion capture » (caméras optoélectroniques Vicon avec Nexus 1.8.5, Oxford, UK), à la spirométrie, et à l'enregistrement obtenu par ceinture de plethysmographie. Il est apparu que la spirométrie, méthode de référence pour la mesure des volumes pulmonaires, n'était pas adéquate pour l'étude de la synchronisation posturoventilatoire. En effet, cette méthode impose de relier le sujet par un embout buccal au spiromètre, lui-même relié à un trépied posé sur le sol. Par conséquent la position du sujet respirant à travers un spiromètre, est contrainte. La figure D.1.4.1.1 présente un sujet sain équipé de marqueurs rétro réfléchissants sur le tronc(A), debout sur une plateforme de force, et respirant naturellement (B), ou à travers un spiromètre (C). Douze caméras optoélectroniques (E) enregistrent en continu à une fréquence de 100 Hz, les positions des marqueurs du tronc au cours de la ventilation naturelle et permettent la reconstruction du profil ventilatoire. Pendant le même temps, la plateforme de force enregistre le déplacement du centre de pression (D).

Nous avons montré que la contrainte posturale liée à la ventilation à travers le spiromètre, modifiait significativement le profil stabilométrique par rapport à la ventilation naturelle non contrainte. La figure D.1.1.4.2 illustre la perturbation stabilométrique induite par le spiromètre en montrant une différence significative du profil de déplacement du centre de pression (amplitude des déplacements antéropostérieur et médiolatéral et vitesse moyenne de déplacement), entre la ventilation à travers le spiromètre et la ventilation naturelle non contrainte. **(d'après Clavel Comput Methods Biomech Biomed Engin. 2017).**

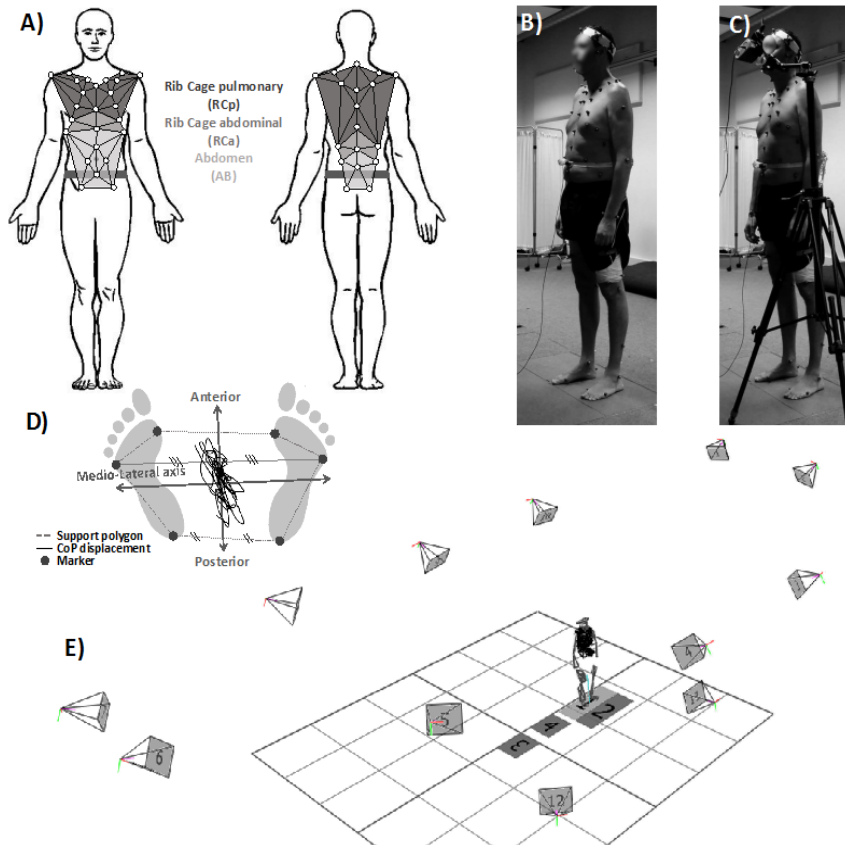


Figure D.1.4.1.1 : protocole de validation et de mesure de la synchronisation posturo ventilatoire A) position des marqueurs rétro réfléchitifs et de la ceinture plethysomographique, B) respiration naturelle sans spiromètre C) respiration à travers le spiromètre, D) déplacement du centre de pression dans le polygone de sustentation décrivant une ellipse et position de ses axes antéropostérieur et médiolatéral, E) position des caméras optoélectroniques.

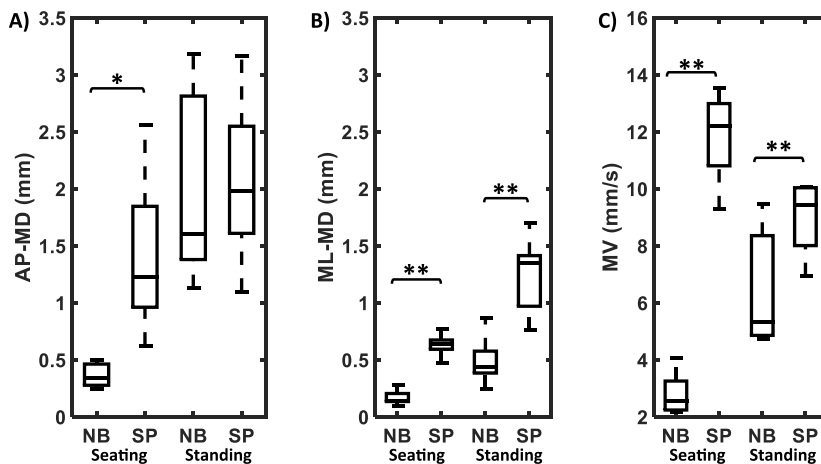


Figure D.1.4.1.2 : NB ventilation naturelle, SP ventilation à travers le spiromètre, déplacement antéropostérieur (AP-MD) et médiolatéral (ML-MD) du centre de pression. MV vitesse moyenne de ce déplacement.

Nous avons ensuite montré, à partir des données de 50 sujets sains (22 femmes, 22-83 ans), que l'OEP était la méthode de référence pour l'analyse posturo ventilatoire, car elle offrait la possibilité d'un enregistrement non disruptif des profils stabilométrique et ventilatoire, tout en permettant une analyse du profil temporel de la ventilation (fréquence ventilatoire, temps de cycle), comparable à celui obtenu avec les deux autres méthodes (spirométrie et ceinture plethysmographique). D'autre part, l'OEP permet un enregistrement volumique du profil respiratoire, et autorise la segmentation du tronc en trois tronçons (thorax haut, thorax bas et abdomen), permettant une analyse plus fine des profils ventilatoire par secteurs. En effet, la cinétique de chacun de ces secteurs est susceptible de varier avec l'activité respective des différents muscles respiratoires et posturaux du tronc (une ventilation abdominale n'a pas exemple, pas les mêmes effets posturaux qu'une ventilation thoracique supérieure). La figure D.1.4.1.3 présente le protocole, ainsi qu'un exemple représentatif de l'enregistrement synchrone des mouvements ventilatoires du tronc par secteurs et du déplacement du centre de pression (AP CoP), au cours du temps et son ellipse, chez un sujet sain. La figure 1.4.1.4 montre l'interchangeabilité de la méthode OEP versus respectivement, le spiromètre et la ceinture de plethysmographie, pour l'analyse du profil ventilatoire en fréquence.

Ces données sont en révision dans *Annals of Biomedical Engineering*.

« **Optoelectronic plethysmography as a non-disruptive method to assess posturo-ventilatory synchronization** Louis Clavel*, Valérie Attali1*, Olivier Jacq, Marie-Cécile Nierat, Pierantonio Laveneziana, Philippe Rouch, Thomas Similowski, Baptiste Sandoz : *co-premiers auteurs »

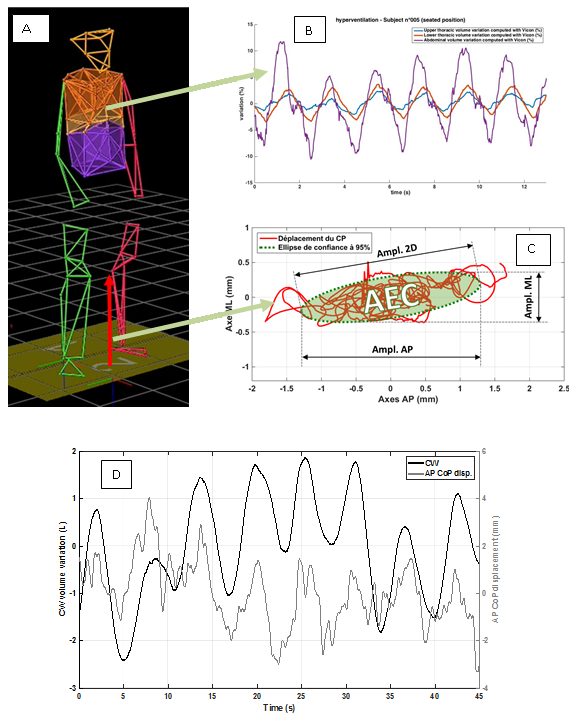


Figure D.1.4.1.3 A) Sujet labellisé à partir de l'enregistrement optoélectronique. B) profil ventilatoire des trois secteurs du tronc (thorax haut, thorax bas, abdomen) obtenu par l'analyse optoélectronique du mouvement. C) ellipse de déplacement du centre de pression au cours du temps (la base de la flèche rouge représente la position du centre de pression. D) enregistrement synchrone du profil ventilatoire (CW) et du déplacement du centre de pression sur l'axe anteropostérieur (APCoP), permettant le calcul d'un index de synchronisation.

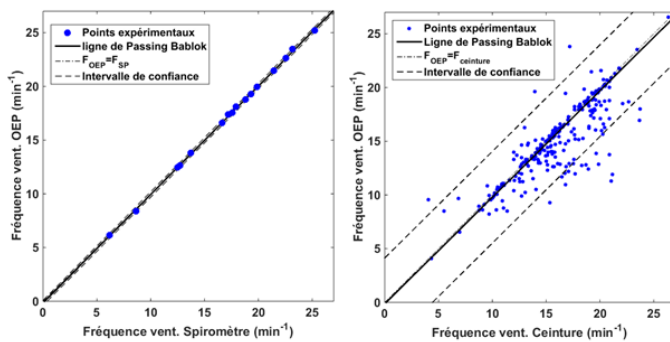


Figure 1.4.1.4 : comparaison de Passing Bablok montrant l'interchangeabilité de la méthode OEP versus le spiromètre (chez 8 sujets à gauche) et la ceinture de plethysmographie (chez 35 sujets à droite), pour l'analyse de la fréquence ventilatoire.

D.1.4.2 Etude de l'alignement postural en fonction du volume pulmonaire

Le maintien de l'équilibre en position érigée chez l'humain sain, nécessite l'alignement adéquat des différents segments squelettiques, notamment la tête, le rachis et le bassin. En raison du poids élevé de la tête (4-5 kg), l'alignement de celle-ci par rapport au bassin doit être proche de la verticale pour que l'équilibre soit optimal à dépense énergétique minimale. D'autre part, l'alignement postural, dont un des buts est de maintenir l'horizontalité du regard, est en permanence ajusté par la modulation de la position respective des différentes courbures rachidiennes et du bassin, sur la base des informations transmises au système nerveux central, via les afférences visuelles et proprioceptives. La cage thoracique est peu intégrée dans les différents modèles décrivant l'équilibre humain, néanmoins elle constitue probablement par sa simple présence un facteur d'ajustement postural important. En effet, les articulations costovertébrales limitent les possibilités de flexion (surtout latérale) et de rotation du rachis dorsal et leurs propriétés mécaniques modulent la force exercée sur le rachis lombaire haut lors de mouvements de flexion du tronc. D'autre part, les variations du volume de la cage thoracique au cours de la ventilation naturelle, qui correspondent à une variation de l'orientation des côtes et de leur articulation avec le rachis, modifient cycliquement la courbure rachidienne et par voie de conséquence l'alignement postural rachidien. La ventilation naturelle induit donc une perturbation posturale cyclique qui se manifeste par de minimes oscillations du centre de pression, qui disparaissent au cours de l'apnée. Cette perturbation posturale liée à la ventilation est, chez le sujet sain, intégrée centralement et cycliquement compensée par des variations de rigidité spinale d'origine musculaire (contractions phasiques des muscles paravertébraux) permettant le maintien de l'équilibre. Interviennent également dans la compensation cyclique de la perturbation ventilatoire des adaptations pelviennes consistant en des contractions phasiques des muscles du plancher pelvien synchrones des contractions diaphragmatiques et qui entraînent des changements "respiratoires" des angles lombopelviens et des hanches. En situation pathologique, il a été décrit des dysfonctions posturales parfois majeures chez des patients présentant une pathologie respiratoire chronique. Le mécanisme physiopathologique de ces dysfonctions posturales est mal connu. Néanmoins on suppose qu'une modification pathologique de la géométrie de la cage thoracique, par exemple une distension au cours de la BPCO, serait susceptible d'altérer l'équilibre en modifiant l'alignement postural normal, voire en altérant les processus d'ajustement postural au cours de la ventilation. Cette hypothèse ne peut actuellement être complètement explorée en l'absence de données de référence sur les relations entre l'alignement postural et la géométrie de la cage thoracique chez le sujet sain. Cette étude avait

donc pour premier objectif l'obtention de données normatives décrivant l'alignement postural et ses ajustements en fonction des variations de volume pulmonaire, chez l'humain sain en position debout. Nous avons utilisé le système EOS, disponible à l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak, qui offre l'avantage d'une faible irradiation et qui a été validé pour la description en 3D et en position debout, donc en charge, du rachis normal et pathologique (en particulier du rachis scoliotique). Il permet à partir d'acquisitions biplanaires et d'algorithmes spécifiques, de produire un modèle 3D individualisé du squelette.

Nous avons réalisé une analyse posturale à trois volumes pulmonaires, (au volume pulmonaire de relaxation -capacité résiduelle fonctionnelle-, et aux volumes pulmonaires extrêmes (fin d'inspiration forcée -capacité pulmonaire totale- et fin d'expiration forcée -volume résiduel-). L'acquisition des images au volume pulmonaire de relaxation a été réalisée en position de référence validée, en ventilation calme, les mains posées sans effort sur les joues, afin de dégager la cage thoracique et de permettre l'analyse des côtes. Les acquisitions aux volumes pulmonaires extrêmes ont été réalisées en apnée à volume contrôlé par spirométrie. La position des mains était similaire à celle de la position de référence, à la différence près que les mains tenaient le spiromètre, et étaient positionnées légèrement plus en avant. Les sujets ayant eu une mesure préalable des volumes pulmonaires statiques par méthode de dilution à l'Hélium, les volumes pulmonaires au moment des acquisitions EOS ont été estimés à l'aide de la capacité résiduelle fonctionnelle mesurée au préalable et de la spirométrie réalisée au cours de l'acquisition EOS. La figure D.1.4.2.1 montre un sujet positionné dans le système EOS, tenant un spiromètre et encouragé à tenir une apnée pendant l'acquisition. La figure D.1.4.2.2 illustre le protocole utilisé. Les analyses sont présentées au chapitre E.2.1.

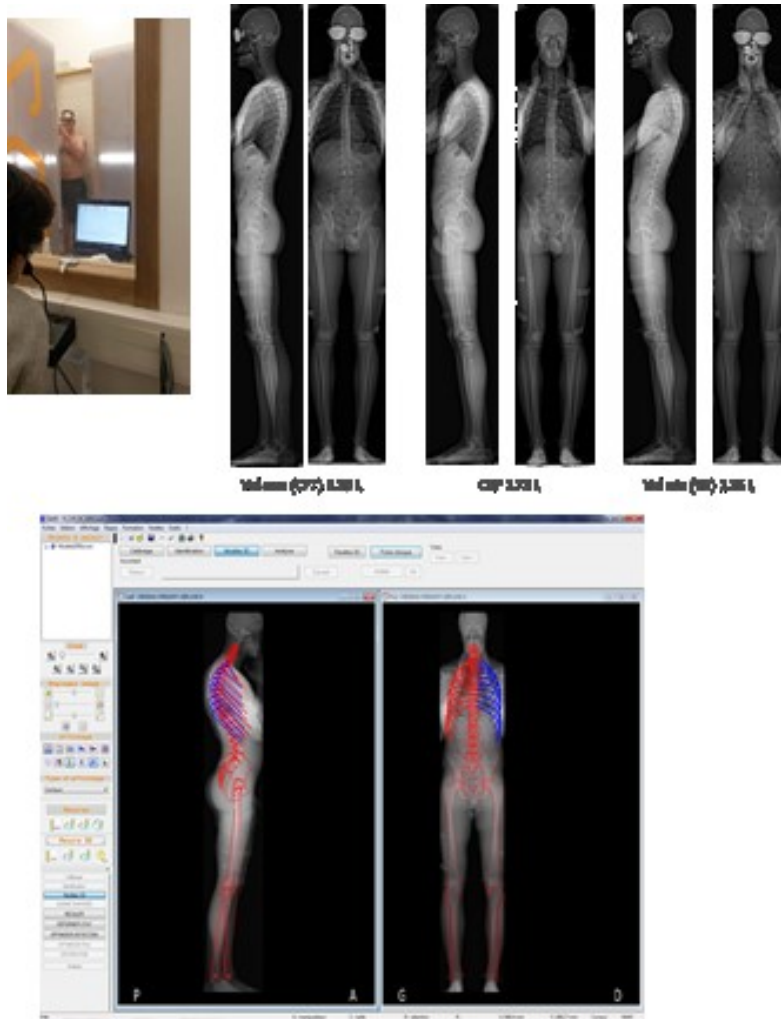


Figure 1.4.2.2 : en haut à gauche, sujet positionnée dans l'EOS, tenant le spiromètre et encouragé à tenir une apnée par l'examinateur qui dispose, en temps réel, du tracé spirométrique sur ordinateur. En haut à droite, clichés biplanaires aux trois volumes, en bas, reconstruction 3D à l'aide du modèle personnalisé.

D.2 Recherche clinique

D.2.1 Traitements alternatifs du SAOS

Le traitement de référence du SAOS est la pression positive continue nocturne, qui est indiquée et prise en charge par l'assurance maladie dans les SAOS sévères définis par un index d'apnées hypopnées (IAH) supérieur à 30/h ou dans les SAOS modérés avec IAH>15/h chez des patients présentant des antécédents cardiovasculaires sévères. La PPC est le seul traitement à avoir montré

son efficacité sur la réduction du risque cardiovasculaire et la mortalité. Disposer de traitements alternatifs devient cependant une nécessité car environ 40% des patients abandonnent la PPC à long terme. D'autre part, chez les patients légers à modérés pour lesquels la PPC n'est pas prise en charge, le contrôle des symptômes, notamment de la somnolence, impose le recours aux traitements alternatifs. Le principal d'entre eux est l'orthèse d'avancée mandibulaire. D'autres pistes sont en cours d'exploration, telles que la stimulation implantée du XII, la rééducation linguale, ou la neuromodulation du contrôle des voies aériennes supérieures.

D.2.1.1 Orthèses d'avancée mandibulaire

L'orthèse d'avancée mandibulaire est aujourd'hui largement utilisée dans le traitement du SAOS, chez les patients intolérants à la PPC (en deuxième intention), mais également en première intention chez les patients légers à modérés. Il s'agit d'un dispositif endobuccal porté la nuit, permettant de propulser la mandibule, d'élargir et de stabiliser les voies aériennes supérieures en ouverture au cours du sommeil. Les données cliniques à court terme (trois à six mois) sur des larges effectifs de patients, démontrent une efficacité et une tolérance comparable à celle de la PPC à court-terme, à l'exception de la réduction du risque cardiovasculaire chez les patients les plus sévères. Cependant peu de données sont disponibles en vie réelle et à long-terme. Dans ce contexte, la candidate a initié, dans le centre de la Pitié-Salpêtrière, en collaboration avec le service de chirurgie maxillo-faciale (Pr Goudot ; Dr Collet), un suivi de cohorte « en vraie vie », de 458 patients consécutifs auxquels un traitement par orthèse d'avancée mandibulaire était proposé (cohorte Quovadis). Cette étude a permis de mieux définir les indications et contre-indications du traitement par orthèse (309 patients ont été équipés/458), ainsi que l'efficacité, la tolérance et l'observance à long-terme (279 patients ont poursuivi le traitement à long terme/309 et ont été suivis une moyenne de 1002 jours). Cette étude a également fourni les informations utiles, qui manquent dans les études randomisées sur le parcours patients, notamment sur le délai d'obtention de l'orthèse et la durée de la titration, paramètres qui sont susceptibles d'altérer l'adhérence au traitement. **(D'après Attali et al Sleep Med. 2016 Nov - Dec;27-28:107-114).**

D.2.1.2 Neuromodulation par compression du ganglion ptérygopalatin

Cette étude a été financée par le PHRC régional (clinicaltrial.gov NCT01822743). Sa justification scientifique s'appuie sur les résultats de l'étude pilote présentée au paragraphe D.1.3.2, ayant montré une amélioration de la stabilité des voies aériennes supérieures, à l'éveil, après compression du ganglion ptérygopalatin (GPP) chez des patients présentant un SAOS. Cette étude a comparé la

compression du GPP à sa manœuvre sham (voir méthodes au paragraphe D.1.3.2), chez 30 patients présentant un SAOS modéré à sévère. La compression du GPP n'a pas permis de réduire l'index d'apnées hypopnées (critère principal), néanmoins a entraîné comme dans l'étude pilote un cortège de manifestations neurosensorielles qui plaident en faveur d'un mécanisme d'action par neuromodulation (lacrimation, douleur, sensations gustatives ou tactiles). D'autre part, la compression du GPP a permis d'améliorer significativement la perméabilité nasale évaluée par le débit de pointe intra nasal. Ces données ne permettent pas d'envisager ce traitement en première intention dans le SAOS sévère. Cependant, il pourrait être proposé à des patients présentant un SAOS léger à modéré, sans indication de traitement par PPC, chez lesquels une augmentation de la perméabilité nasale est requise en association avec les autres mesures thérapeutiques habituelles (perte de poids, exercice physique, traitement postural, ..) **(d'après Attali V thèse : présenté au Congrès de Pneumologie de Langue Française, article en préparation).**

D.2.2 Dysfonction de la commande respiratoire au cours du sommeil

L'activité clinique de la candidate la conduit à explorer des patients présentant des troubles respiratoires du sommeil associés à une altération de la commande respiratoire, qu'elle soit primitive comme dans le syndrome d'Ondine, ou secondaire à une atteinte neuromusculaire, ou cardiaque. Caractériser précisément ces troubles et leur retentissement sur la qualité du sommeil est un préalable indispensable à une prise en charge adaptée de ces patients, notamment pour poser les indications de VNI ou adapter les paramètres de celle-ci, ou pour évaluer des thérapeutiques innovantes.

D.2.2.1 Syndrome d'Ondine

Le syndrome d'Ondine (ou hypoventilation alvéolaire centrale congénitale) est une maladie caractérisée par une absence de contrôle automatique de la respiration, d'origine génétique (le plus souvent une mutation du gène PHOX-2B). C'est une maladie rare dont l'incidence est estimée à environ 1 pour 200000 naissances. Le Département R3S de la Pitié-Salpêtrière est centre de référence adulte et prend en charge actuellement une vingtaine de patients. L'absence de contrôle automatique de la respiration impose le recours à la ventilation au cours du sommeil. Les patients sont ventilés artificiellement dès la naissance, par trachéotomie qui peut être relayée au bout de quelques années, par une VNI. Les recommandations préconisent de réaliser une polysomnographie annuelle sous VNI, cependant aucune donnée normative n'était disponible sur la qualité du sommeil des patients adultes. Nous avons évalué la qualité du sommeil chez 14 patients stables sur le plan

respiratoire et correctement ventilés la nuit, et 15 témoins sains. Nous avons montré que la structure du sommeil des patients était normale et avons conclu que la mutation du gène Phox2B n'affectait pas les mécanismes cérébraux du sommeil. Par conséquent chez ces patients, toute plainte de mauvais sommeil doit être explorée, notamment pour rechercher une ventilation inadaptée. D'autre part nous avons constaté une latence plus courte du sommeil lent profond chez les patients, pouvant indiquer un besoin accru de « récupération » corticale. En effet, ces patients ont une adaptation corticale respiratoire à l'éveil, qui leur permet d'assurer une ventilation. Cette activité corticale qui n'existe pas chez le sujet sain au repos, consomme de la ressource cognitive et entraîne probablement un besoin accru de « déconnexion corticale » au cours du sommeil, expliquant la latence plus courte du sommeil lent profond. (d'après Attali et al *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jan 23;12(1):18)

D.2.2.2 Syndrome coronarien aigu

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil augmente significativement le risque de cardiopathie ischémique. Se pose alors la question du dépistage et de la prise en charge d'un éventuel SAOS, suite à un syndrome coronarien aigu. L'hospitalisation en unité de soins intensifs, limite les possibilités de dépistage par polysomnographie et les données disponibles concernent des patients enregistrés plusieurs semaines après un accident cardiaque aigu. Nous avons mené une étude à la phase initiale (moins de 72 heures) du trouble coronarien aigu, chez 27 patients consécutifs admis en soins intensifs cardiologiques, afin de déterminer la prévalence des troubles respiratoires du sommeil et de les caractériser. Nous avons utilisé une méthode polysomnographique faisant appel à une surveillance infirmière enUSIC et un suivi technique des signaux à distance par l'équipe du service des pathologies du sommeil (système sleep box). Cette méthode a permis d'obtenir des tracés électroencéphalographiques de bonne qualité. Nous avons montré une prévalence élevée (82%) de troubles respiratoires du sommeil, mais seuls trois patients présentaient un syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Les événements respiratoires rencontrés étaient principalement centraux et/ou ventilation périodique, suggérant l'existence d'une altération de la commande respiratoire à la phase aiguë du trouble coronarien aigu, dont les mécanismes physiopathologiques restent à décrire. Nous avons également montré une mauvaise qualité de sommeil liée en partie aux conditions d'hospitalisation (continuité des soins et de la surveillance, y compris la nuit). Dans ce contexte, une polysomnographie (avec analyse EEG des stades de sommeil) est plus précise pour l'évaluation d'un trouble respiratoire du sommeil qu'une polygraphie ventilatoire. En effet, la polygraphie n'enregistre que les paramètres respiratoires et la

fréquence des événements respiratoires qui sont rapportés au temps d'enregistrement, alors que la polysomnographie permet de rapporter la fréquence des événements au temps de sommeil. Chez un patient qui a une efficacité de sommeil très réduite, la polygraphie conduit à fortement sous-estimer l'index d'événements respiratoires. **(d'après van den Broecke S, Sleep Med. 2014).**

D.2.2.3 Sclérose latérale amyotrophique

L'insuffisance respiratoire par dysfonction diaphragmatique secondaire à une atteinte du motoneurone phrénique supérieur ou spinal, conditionne le pronostic vital dans la sclérose latérale amyotrophique. La ventilation non invasive (VNI) nocturne, permet de corriger l'hypoventilation au cours du sommeil et d'améliorer la survie. L'obstruction des voies aériennes supérieures, sous VNI, constitue cependant une cause élevée d'échec de ventilation. Nous avons analysé rétrospectivement les données de 179 patients ventilés durant plus de quatre heures au cours de la nuit. Nous avons montré que l'apparition d'événements obstructifs sous VNI étaient fréquents (environ ¼ des patients) et que les obstructions de la voie aérienne représentaient plus de 2/3 des événements observés sous VNI (hors fuites). Sur le plan physiopathologique, nous avons montré que l'obstruction des VAS était vraisemblablement la conjonction d'une altération des propriétés mécaniques des voies aériennes supérieures (par atteinte neuromusculaire) et d'un mécanisme central (réduction du « drive » respiratoire, contrôlant l'ensemble des muscles respiratoires dont les muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures). Les événements obstructifs après instauration d'une VNI, étaient associés à une survie plus courte, incitant à les rechercher prospectivement et à proposer une évaluation polysomnographique lorsqu'il persiste des événements sous ventilation, après correction des fuites éventuelles. **(d'après Georges M. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016)**

D.2.3 Somnolence diurne excessive d'origine centrale

Le service des pathologies du sommeil de la Pitié-Salpêtrière dans lequel exerce la candidate est centre de référence pour la narcolepsie et les hypersomnies. Dans ce contexte, de nombreux patients sont référés pour l'exploration d'une somnolence diurne excessive, qu'elle soit ou non associée à un trouble respiratoire du sommeil. Ces somnolences diurnes excessives sont fréquemment d'origine centrale, par altération des mécanismes centraux de la vigilance. Plusieurs études de cohorte ont été menées pour décrire le phénotype de l'hypersomnolence, notamment dans le syndrome de Prader-Willi **(d'après Gherghan A Sleep. 2017 Dec 1; 40(12))**, ou dans la somnolence résiduelle du SAOS **(d'après Vernet C Eur Respi J 2011 Jul;38(1):98-105).**

Un travail a été récemment initié avec le Pr Dominique Thabut (Service d'Hépatogastro-Entérologie, Pitié-Salpêtrière) et le Dr Nicolas Weiss (Département de Neurologie, Pitié-Salpêtrière), pour l'exploration de la somnolence des patients cirrhotiques présentant une encéphalopathie hépatique minime (groupe BLIPS) (**d'après Weiss N Liver Int. 2017 Dec;37 (12):1776-1779**).

D.3 Recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique

Ce paragraphe présente les principaux projets conduits par la candidate. Ne sont présentés que les projets ayant abouti à une publication en langue anglaise, dont la candidate est auteur.

- Validation d'un logiciel d'analyse 3D des petites bronches à partir d'acquisitions tomodensitométriques. Travail de recherche fondamentale en collaboration avec les services de Radiologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Pr Gernier) et de l'hôpital Avicennes (Pr Brillet), l'UPRES EA2363 et avec le département ARTEMIS, CNRS UMR8145, TELECOM Sud Paris, Evry. (**Brillet et al, Respiration 2011**)
- Etude de validation des facteurs prédictifs de réponse aux traitements inhalés dans la BPCO (921 patients), en collaboration avec le Pr Tonnel (Pneumologie, Lille) (**Tonnel A et al, Respir Med 2010**)
- Conception et conduite de l'étude clinique pour l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché de la fluticasone par voie nasale dans la polypose nasale (261 patients), en collaboration avec les Pr Jankowski (ORL, Nancy), Klossek (ORL, Poitiers), Coste (ORL, Créteil), Serrano (ORL, Toulouse) (**Jankowski R et al, Allergy 2009**)
- Développement pédiatrique Européen de l'association salmeterol/fluticasone dans l'asthme (321 enfants de 4 à 11 ans), en collaboration avec le Pr de Blic (Pneumopédiatrie, Paris). (**de Blic J et al, Pediatr Allergy Immunol. 2009**). Etude intégrée aux recommandations internationales GINA (asthme).
- Comparaison de l'association salmeterol/fluticasone versus corticothérapie inhalée seule dans l'asthme de l'adulte (476 patients), en collaboration avec le Pr Godard (Pneumologie, Montpellier) (**Godard P et al, Respir Med 2008**). Etude intégrée aux recommandations internationales GINA (asthme).

E. Projet de recherche

E.1 Perspectives générales de recherche

En recherche fondamentale, la principale thématique développée par la candidate est l'étude des interactions posturo-ventilatoire chez le sujet sain, chez le patient atteint de pathologie respiratoire chronique et chez le sportif de haut niveau. Ce projet est le fruit d'une collaboration entre l'UMRS-1158 à laquelle la candidate est affiliée et l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak (Arts et métiers ParisTech). Il a pu être initié grâce à l'obtention d'un poste d'accueil à mi-temps, APHP/Arts et métiers ParisTech en 2015, pour une durée totale de trois ans.

Dans le cadre de son activité clinique en tant que Praticien Hospitalier dans le service des Pathologies du Sommeil, la candidate poursuit en parallèle plusieurs projets fondamentaux et cliniques sur la thématique « sommeil et contrôle respiratoire », notamment au cours du syndrome d'apnées obstructives du sommeil et des troubles respiratoires nocturnes complexes.

E.2 Recherche fondamentale

E.2.1 Interactions posturo-ventilatoires

La justification scientifique du projet « *Etude des adaptations posturales statiques et dynamiques, induites par la respiration et les variations de volume pulmonaire chez le sujet sain et les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques* », les méthodes et protocoles utilisés et leur validation, sont présentés en détails au paragraphe D.1.4.

Schématiquement, les interactions posturo-ventilatoire seront étudiées suivant :

- une approche « statique » de description de l'alignement postural des différents segments squelettiques en fonction du volume pulmonaire en 3D (paragraphe E.2.1.1) et de modélisation de la cage thoracique et du diaphragme (paragraphe E.2.1.2). L'outil utilisé est le système EOS, permettant à partir de l'acquisition d'images biplanaires du squelette entier, de fournir un modèle spécifique en trois dimensions à l'aide de logiciels développés à l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak (Arts et Métiers ParisTech).
- une approche « dynamique » de mesure des perturbations posturales liées à la ventilation naturelle ou contrainte (yeux fermés, doubles tâche, hyperventilation etc.). L'outil utilisé est le système de « motion capture » (Vicon) permettant d'enregistrer la ventilation de manière

non disruptive, synchronisé à une plateforme de force enregistrant le déplacement du centre de pression (stabilométrie). Le protocole permet une évaluation de la synchronisation posturo-ventilatoire par plusieurs types d'analyses qui sont détaillées ci-dessous aux paragraphes E.2.1.1.3 et E.2.1.1.4.

Nous avons terminé l'inclusion de 50 sujets sains, qui ont effectué l'ensemble du protocole (statique et dynamique). Leurs données sont en cours d'analyse, afin de constituer une base « contrôle » qui fera l'objet de plusieurs publications. Ces données ont pour vocation, d'une part d'établir des normes pour les paramètres d'intérêt que nous avons identifiés, d'autre part de servir de « contrôle » pour l'analyse des données des différentes populations de patients ou sportifs de haut niveau.

E.2.1.1 Volume pulmonaire et alignement postural

Le protocole d'acquisition des images EOS est présenté au paragraphe D.1.4.2. Les acquisitions ont été réalisées, chez 50 sujets sains, à trois volumes pulmonaires contrôlés par spirométrie (capacité résiduelle fonctionnelle, capacité pulmonaire totale et volume résiduel), dans les positions debout et assise (6 clichés par sujet). A partir des images biplanaires et à l'aide du logiciel de reconstruction 3D, nous allons produire un modèle spécifique du squelette, pour chacun des sujets. Le logiciel fournit environ 1000 mesures (angles, hauteurs, translations rotations, positions relatives des segments etc..). Dans un premier temps, nous analyserons les paramètres les plus fréquemment utilisés (voir figure 2.1.1.1) et nous décrirons l'alignement postural, par l'analyse des angles 3D des courbures rachidiennes (cervicale, thoracique, lombaire), la verticalité évaluée par la mesure de l'angle ODHA (angle formé par la ligne passant par l'odontoïde et le centre des deux têtes fémorales, avec la verticale) et les paramètres pelviens (incidence et version). Nous décrirons les compensations cervicales et pelviennes, secondaires aux modifications de courbure thoracique par le remplissage ou la vidange pulmonaire. On s'attend en effet à des variations importantes de la courbure thoracique aux volumes pulmonaires extrêmes, qui si elles ne sont pas compensées, sont susceptibles d'entraîner une perturbation de la verticalité. Dans un deuxième temps, nous rechercherons d'autres paramètres d'intérêt, notamment les rotations et translations vertébrales. La descente des coupes diaphragmatiques lors de l'inspiration, comprime le contenu abdominal, avec une asymétrie droite/gauche en raison de la différence de compressibilité entre le foie et l'estomac. Cette asymétrie est susceptible de s'associer à des rotations et translations vertébrales, ainsi qu'à une modification latérale de la ligne de verticalité.

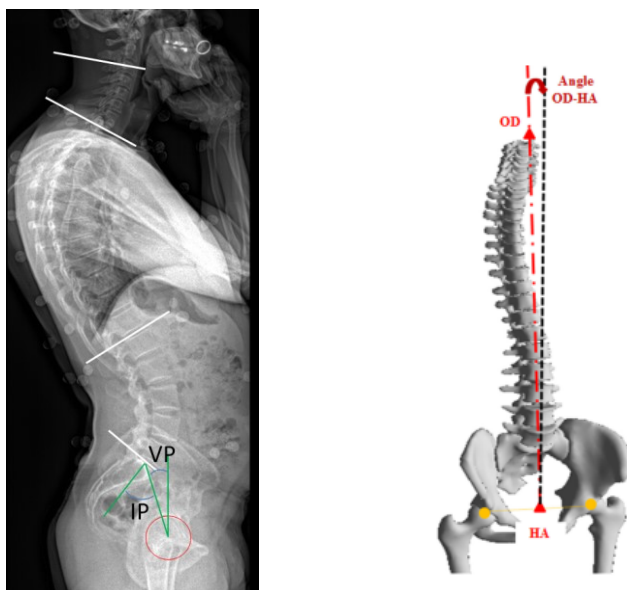


Figure 2.1.1.1 : paramètres qui seront étudiés après reconstruction 3D à partir des deux clichés biplanaires (face et profil) obtenus par acquisition EOS. Le panneau de gauche représente la radiographie de profil obtenue lors d'une acquisition EOS d'un sujet sain. Les angles IP (incidence pelvienne) et VP (version pelvienne) sont représentés en vert. Les lignes blanches délimitent les trois sections vertébrales dont les angles 3D seront mesurés à l'aide du logiciel après reconstruction (respectivement de haut en bas courbures cervicale C3-C7, thoracique T1-T12, et lombaire L1-L5). Le panneau de droite représente l'angle ODHA représentant l'angle entre la verticale et une ligne passant par l'odontoïde en haut et le centre des deux têtes fémorales en bas.

E.2.1.2 Modélisation du diaphragme et de la cage thoracique

A partir des images radiologiques biplanaires obtenues par le système EOS et du logiciel d'analyse EOS des paramètres costaux (Aubert b et al 2014 ; DOI 110.1080/21681163.2014.913990), nous réaliserons un modèle géométrique de la cage thoracique en 3 D aux trois volumes pulmonaires étudiés (capacité résiduelle fonctionnelle, capacité pulmonaire totale et volume résiduel), dans les positions debout et assise. Puis nous produirons un modèle cinématique à partir des variations observées entre le volume pulmonaire de relaxation et les deux volumes pulmonaires extrêmes (volume maximal et volume minimal). Nous proposerons enfin une modélisation géométrique du diaphragme et de ses insertions squelettiques.

La modélisation sera appliquée dans un deuxième temps à l'étude de plusieurs populations de patients ; SAOS, BPCO et paralysies diaphragmatiques. Les résultats de la modélisation seront confrontés aux données radiologiques conventionnelles (IRM, TDM), lorsqu'elles seront disponibles dans le cadre de la prise en charge clinique du patient.

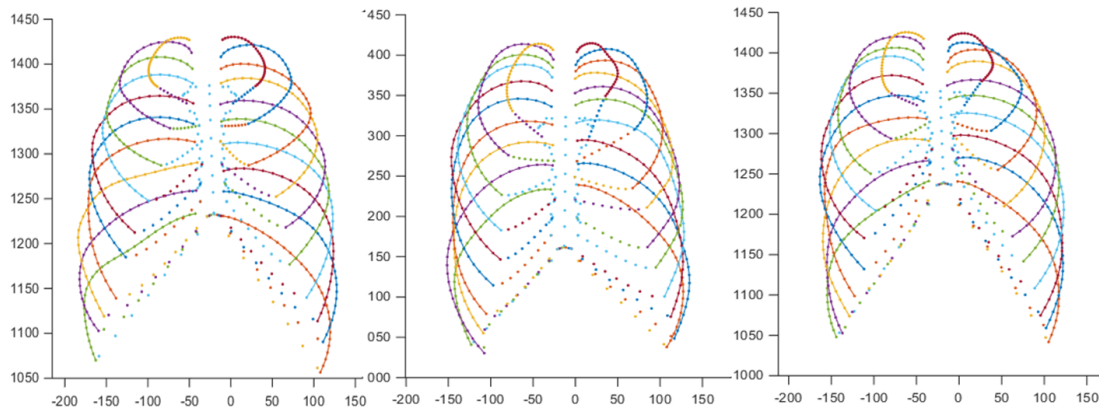


Figure 2.1.2.1 : reconstructions de la cage thoracique obtenues à trois volumes pulmonaires à partir des clichés biplanaires EOS et du modèle spécifique (capacité pulmonaire totale (à gauche), à la capacité résiduelle fonctionnelle au milieu, et au volume résiduel (à droite), chez un sujet sain).

E.2.1.3 Effet stabilisateur de l'apnée en fonction du volume pulmonaire

La ventilation naturelle perturbe l'équilibre postural, ce qui se traduit par l'existence d'oscillations spécifiques du centre de pression disparaissant au cours de l'apnée. L'effet stabilisateur de l'apnée est utilisé volontairement par certains sportifs (par exemple au cours du tir). L'apnée peut également découler de mécanismes inconscients centralement contrôlés, visant à augmenter « naturellement » la stabilité lorsque cela est nécessaire, par exemple dans certaines postures (se tenir debout sur un pied), ou lors de gestes de précision. L'échec de ce processus automatique de stabilisation (impossibilité de produire une apnée, apnée trop tardive, ou inefficace en raison d'un volume pulmonaire anormal comme une distension dans la BPCO) pourrait être un des mécanismes conduisant à la dysfonction posturale, voire à la chute, dans l'insuffisance respiratoire chronique. Nous allons explorer l'effet de l'apnée sur la stabilité, la modulation de cet effet au cours du temps (comparaison début/fin d'apnée) et en fonction du volume pulmonaire (comparaison du volume de relaxation aux volumes pulmonaires extrêmes). L'équipement du sujet est présenté au paragraphe D.1.4.1, (voir Figure D.1.4.1.3). Nous avons enregistré la ventilation et le déplacement du centre de

pression au cours de la ventilation naturelle (une minute) et au cours d'apnées à trois volumes pulmonaires (capacité résiduelle fonctionnelle, capacité pulmonaire totale, volume résiduel), comme indiqué sur la figure E.2.1.3.1. Nous analyserons le déplacement du centre de pression sur ses axes antéropostérieur et médiolatéral et nous décrirons les paramètres stabilométriques (axes de l'ellipse et aire, vitesse de déplacement, ...). Puis nous réaliserons une décomposition en fréquences de la trajectoire du centre de pression (figure E.2.1.3.2). Nous décrirons le profil fréquentiel obtenu, puis nous centrerons l'analyse autour de la fréquence ventilatoire. Les apnées seront comparées à la ventilation naturelle et entre elles. Nous comparerons le début et la fin des apnées. Une diminution des oscillations posturales au cours de l'apnée en comparaison avec la ventilation naturelle, dans la zone de la fréquence ventilatoire, permettra de corréler ventilation et perturbation posturale spécifique et de démontrer un effet stabilisateur de l'apnée. La comparaison des différents volumes pulmonaires entre eux, permettra de déterminer le niveau optimal de remplissage pulmonaire pour la meilleure stabilisation.

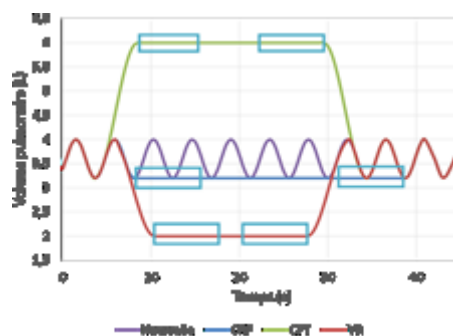


Figure E.2.1.3.1 : Le sujet est équipé comme présenté sur la Figure D.1.4.1.3 et placé sur une plateforme de force. La ventilation est analysée à partir de l'enregistrement optoélectronique. Les courbes représentent les consignes de ventilation données au sujet. Quatre enregistrements successifs sont réalisés, en ventilation naturelle et en apnée à trois volumes pulmonaire, capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), capacité pulmonaire totale (CPT), volume résiduel (VR).

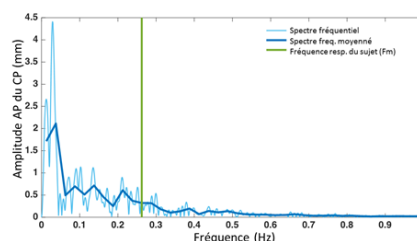


Figure E.2.1.2.1.2 : décomposition en fréquence (en abscisse) du déplacement antéropostérieur du centre de pression (en ordonnée), chez un sujet sain. Le trait vert représente la fréquence ventilatoire.

E.2.1.4 Synchronisation posturo-ventilatoire

Le protocole dynamique qui a été développé à partir de l'enregistrement optoélectronique de la ventilation couplé à la stabilométrie, permet d'approcher le couplage neuro mécanique des fonctions respiratoire et posturale, par étude de la synchronisation posturo ventilatoire.

Nous réaliserons les enregistrements dans différentes conditions (par séquences de 30 secondes à une minute) qui induisent toutes une modification de l'activité corticale et sont par conséquent susceptibles de modifier le couplage neuromécanique posturoventilatoire :

- En faisant varier la consigne ventilatoire (hyperventilation, sniffs)
- En ventilation naturelle en perturbant le sujet par une consigne non respiratoire (fermer les yeux, serrer les dents, associer les deux consignes)
- En ventilation naturelle et en double tâche dans deux conditions (retenir et restituer une liste de mots, calcul mental).

Les données stabilométriques seront analysées de manière classique (axes de l'ellipse, amplitude de déplacement du centre de pression et vitesse). Nous y ajouterons l'analyse de paramètres stochastiques. Cette analyse a été adaptée à l'étude des signaux posturaux par Mitchell SL, Collins J.J., De Luca C.J (1992) afin de mieux appréhender les processus fins de régulation de la posture orthostatique et d'identifier le système de mise en jeu de contre perturbations. En effet, le déplacement du CP n'est pas aléatoire au cours du temps, puisqu'il dépend du tonus variable des muscles posturaux, et de l'intensité de la réponse du système de contrôle à ces ajustements posturaux. L'analyse stochastique permet d'approcher ce phénomène de contrôle central, par l'évolution de la distance quadratique moyenne parcourue par le centre de pression en fonction de l'intervalle de temps. L'enregistrement synchronisé du profil ventilatoire et du profil stabilométrique, permet également le calcul de l'émergence respiratoire (méthode décrite dans Hammaoui Neuroscience Letters 475 (2010) 141–144) et d'un index de synchronisation posturo-ventilatoire (d'après la méthode décrite par Manor Gait & Posture 36, no. 2 June 1, 2012), ainsi que des analyses de non linéarité permettant d'approcher plus finement le contrôle central.

E.2.1.5 Dysfonction posturale et pathologies respiratoires chroniques

Chez les patients présentant une pathologie respiratoire chronique, compte-tenu des interactions physiologiques fortes entre respiration et posture, on s'attend en théorie à un retentissement postural

susceptible, s'il est important, d'induire des troubles de la marche ou de l'équilibre. Compte tenu de la fréquence élevée des pathologies respiratoires chroniques, la dysfonction posturale et ses conséquences en termes de chutes chez les seniors représentent un enjeu de santé publique. De plus, le contrôle des fonctions posturale et ventilatoire est ajusté centralement et en théorie susceptible d'impacter ou d'être impacté par les fonctions cognitives, ce qui en raison de l'âge des patients concernés et du vieillissement de la population, représente un enjeu supplémentaire. Etudier les interactions entre respiration et posture chez ces patients, permettra de mettre en évidence des anomalies jusque-là négligées et dont les répercussions physiologiques et cliniques seraient alors à décrire dans l'éventualité d'une prise en charge spécifique. Nous proposons, dans ce cadre d'étudier la dysfonction posturale dans trois pathologies respiratoires chroniques, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil, la bronchopneumopathie chronique obstructive et les paralysies diaphragmatiques.

E.2.1.5.1 Dysfonction posturale et SAOS

La dysfonction posturale, pourrait être considérée dans les années à venir, comme une comorbidité spécifique du SAOS, au même titre que les comorbidités cardiaque, métabolique ou neurocognitive. En effet, même si les données publiées sont actuellement peu nombreuses, des anomalies structurelles du rachis cervical, une hyper extension de la tête, des anomalies stabilométriques et des anomalies de cadence et de rythme de la marche (anomalies probablement spécifiques car s'améliorant sous traitement par PPC), ont été décrites. Si le SAOS est considérée comme une pathologie respiratoire chronique, les patients en dehors de la grande obésité, ont généralement des explorations fonctionnelles respiratoires normales. Par conséquent, une dysfonction posturale ne saurait être imputée directement à une atteinte de l'effecteur (poumon, cage thoracique). Nous faisons l'hypothèse que la dysfonction posturale spécifique du SAOS, a une origine neurologique centrale, et qu'elle résulte plus précisément d'une adaptation du couplage neuro-mécanique entre la ventilation et l'équilibre postural, en réponse à l'altération des propriétés mécaniques des voies aériennes supérieures. Nous avons en effet montré précédemment qu'il existait une adaptation corticale respiratoire d'éveil, se traduisant par l'existence d'une activité corticale respiratoire de repos (**d'après Launois C et Attali, V Sleep 2015**). Cette activité témoigne d'une augmentation du « drive » respiratoire, de type « adaptation corticale respiratoire à une charge mécanique » dont l'origine est probablement en rapport avec l'altération des propriétés mécaniques des voies aériennes supérieures (augmentation de leur résistance et collapsibilité induisant une charge intrinsèque). Cette adaptation respiratoire corticale a pour conséquence de « consommer » des

ressources cognitives utiles à l'attention (comme cela a pu être montré dans le syndrome d'Ondine). Elle pourrait ainsi favoriser la dysfonction posturale dans le SAOS par détournement de ressources cognitives attentionnelles utiles au maintien de l'équilibre. Parallèlement l'existence d'une adaptation corticale respiratoire induit probablement une modification du profil ventilatoire, hypothèse cohérente avec l'augmentation de la ventilation de repos décrite dans le SAOS. Ce phénomène est possiblement promoteur de dysfonction posturale par altération de la synchronisation posturo-ventilatoire.

Nous allons étudier 20 patients SAOS naïfs de traitement selon le protocole exposé aux paragraphes D.1.4 et E.2.1 et allons comparer leurs résultats à ceux de 20 sujets sains appariés issus de la base de données de 50 sujets. L'hypothèse physiopathologique « centrale » décrite ci-dessus et représentée figure E.2.1.5.1, sera explorée en particulier par l'étude de la synchronisation posturo ventilatoire en ventilation naturelle, ainsi qu'en ventilation dirigée (perturbation ventilatoire) et en double tâche (perturbation cognitive) afin de sensibiliser les analyses. L'exploration 3D par clichés EOS, permettra de plus, de décrire d'éventuelles modifications de l'alignement postural notamment du rachis cervical (la projection de la tête vers l'avant décrite dans la littérature, réduit les résistances des voies aériennes supérieures et pourrait traduire l'adoption d'une position compensatrice). Nous allons ensuite décrire les modifications posturales après traitement. Enfin, les patients traités par orthèse d'avancée mandibulaire, seront également enregistrés à l'éveil, orthèse en bouche, afin d'explorer la relation entre altération des propriétés mécaniques des voies aériennes supérieures et dysfonction posturale. Dans ce cas on s'attend sous orthèse, à une amélioration posturale parallèle à la réduction de résistance des voies aériennes supérieures avec l'orthèse et éventuellement à une modification de la position de la tête, voire de l'alignement rachidien. Afin de conforter cette hypothèse, nous prévoyons d'enregistrer l'électromyogramme d'un muscle inspiratoire intercostal, pour évaluer le « drive » respiratoire. Cette étude a obtenu l'accord du CPP Ouest V et est en cours d'inclusion.

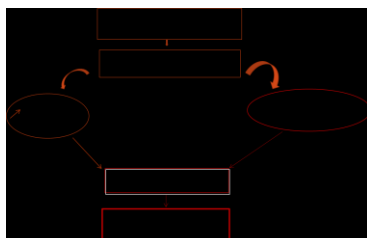


Figure E.2.1.5.1 : hypothèse physiopathologique de la dysfonction posturale au cours du syndrome d'apnées obstructives du sommeil

E.2.1.5.2 Dysfonction posturale et BPCO

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie fréquente source de handicap respiratoire et de mortalité importante. La principale cause de BPCO est la fumée du tabac, due au tabagisme actif ou passif, induisant inflammation chronique et remodelage bronchiques et destruction du parenchyme pulmonaire. Sur le plan fonctionnel respiratoire, la BPCO est responsable d'un syndrome obstructif avec limitation progressive des débits expiratoires, fréquemment associé à une distension thoracique, conséquence d'un emphysème pulmonaire. Des dysfonctions posturale caractérisées par des altérations du rythme et de la cadence de la marche et une altération du contrôle postural lors des changements rapides et répétés de position (la mobilité du tronc est en effet altérée la distension thoracique) ont été décrites dans la BPCO sévère. La forte association entre la BPCO et les troubles de la marche, s'illustre particulièrement par la corrélation entre l'altération du test de marche de 4 mètres d'une part, la dyspnée, la qualité de vie et le risque de réadmission après une exacerbation d'autre part. Quelles que soient ses causes, la dysfonction posturale est source de handicap aggravé chez ces patients souvent âgés. La distension thoracique induit des modifications importantes de l'alignement postural, cliniquement visibles et susceptibles à eux-seuls d'induire des troubles de l'équilibre. D'autre part, ces patients présentent des modifications du profil ventilatoire secondaires à l'altération fonctionnelle ventilatoire et/ou aux troubles des échanges gazeux. Ces modifications peuvent être associées à des adaptations de la commande ventilatoire et par conséquent à des adaptations secondaires du couplage neuro mécanique des fonctions posturale et ventilatoire. Ainsi la dysfonction posturale au cours de la BPCO est certainement multifactorielle. Nous allons étudier une population de patients BPCO, selon le protocole exposé aux paragraphes D.1.4 et E.2.1 (alignement postural par EOS et étude de la synchronisation posturo-ventilatoire) et confronterons leur données à celles de sujets sains appariés de notre de base de données. Ce protocole complet permettra d'explorer dans leur ensemble, les mécanismes physiopathologiques de la dysfonction posturale chez ces patients. L'objectif ultérieur est de pouvoir proposer un dépistage et une prise en charge précoces de ces troubles. Cette étude a obtenu l'accord du CPP Ouest V.

E.2.1.5.3 Dysfonction posturale et paralysie diaphragmatique

Les paralysies diaphragmatiques sont associées à un handicap respiratoire en raison notamment de la dyspnée qu'elles entraînent. Le département R3S de la Pitié-Salpêtrière est centre de référence pour la prise en charge des paralysies diaphragmatiques. Plus de 300 patients sont explorés par an dans le centre. A ce titre, nous avons constaté des modifications de l'alignement postural parfois

importantes chez les patients, en particulier dans le cas de paralysies unilatérales. En effet, le diaphragme, principal muscle respiratoire, possède des insertions rachidiennes thoracique et lombaire, costales et sternale. Muscle structurant, il a également un rôle postural majeur en maintenant la stabilité du tronc lors de mouvements de rotation ou flexion, ainsi que lors des mouvements des membres supérieurs. Ainsi l'ascension d'une ou des deux hémicoupoles paralysées, altère simultanément son efficacité ventilatoire et posturale. Nous allons explorer les modifications de l'alignement postural qui en résultent, en cas de paralysie. Nous utiliserons à cet effet, le protocole d'exploration par EOS. Nous décrirons l'alignement postural comme détaillé au paragraphe E.2.1.1, puis nous produirons les modèles de cage thoracique et du diaphragme comme décrit au paragraphe E.2.1.2, chez 20 patients présentant une paralysie unilatérale, 20 patients avec paralysie bilatérale, et 20 patients présentant une suspicion de paralysie diaphragmatique non confirmée. Le recrutement des patients sera effectué dans le service d'explorations fonctionnelles respiratoires du département R3S, lors du bilan fonctionnel spécifique, comportant entre autre un électromyogramme du diaphragme.

E.2.1.6 Dysfonction posturale et dysmorphies dento-faciales

Ce projet fait l'objet du Master 2 d'Adeline Kerbrat (Interne en Chirurgie Maxillo Faciale). Il est mené en collaboration avec le service de Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale de la Pitié-Salpêtrière (Pr Patrick Goudot, Dr Thomas Schouman). Les patients présentant une dysmorphie dento-faciale, pathologie dont la fréquence est estimée entre 14% et 23% ont fréquemment des anomalies anatomiques des voies aériennes supérieures qui modifient la ventilation naturelle (ventilation buccale prédominante, pharynx étroit). On considère classiquement que ces patients sont à risque de SAOS. L'augmentation d'un espace pharyngé postérieur trop étroit est d'ailleurs une préoccupation constante dans la planification chirurgicale des ostéotomies faciales chez ces patients, dans l'objectif de rétablir une occlusion labiale de repos et une ventilation nasale normale. Nous avons été frappés de constater que les patients dysmorphiques présentaient une adaptation de l'alignement postural (augmentation de la lordose cervicale, enroulement des épaules, projection de la tête vers l'avant) similaire à celle décrite dans la littérature chez les patients SAOS. Dans ce contexte, l'objectif du projet est d'établir un lien entre dysmorphie dento-faciale, syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), morphologie des voies aériennes supérieures (VAS) et une double adaptation compensatrice des fonctions ventilatoire et posturale. Ce projet se décline en un volet descriptif dont l'objectif est d'établir la prévalence du SAOS chez 100 patients dysmorphiques consécutifs, explorés en préopératoire de chirurgie maxillo-faciale. Le deuxième

volet expérimental, sera proposé à 30 patients (15 présentant un SAOS et 15 ne présentant pas de SAOS). Les patients seront explorés selon les méthodes décrites précédemment (clichés EOS aux trois volumes pulmonaires, analyse de la synchronisation posturo-ventilatoire en position debout), en préopératoire et en post opératoire. Nous rechercherons une dysfonction posturale spécifique de la dysmorphie, par comparaison des données posturales préopératoires et post opératoires. Nous rechercherons si cette dysfonction est corrélée à une adaptation pathologique de la synchronisation posturo-ventilatoire et le cas échéant nous décrirons ses déterminants (ventilation buccale et/ou SAOS). Ce projet est financé par la Société Française d'orthodontie à hauteur de 20 000 €. Adeline Kerbrat, a obtenu une année recherche et poursuivra le projet en thèse de troisième cycle. Ce projet a été soumis au CPP Méditerranée 1, pour évaluation en Mars 2018.

E.2.1.7 Ventilation et posture au cours du tir chez les sportifs de haut niveau

En position de tir, la statique du tronc, a une importance fondamentale, mais est susceptible de contraindre les mouvements de la cage thoracique et de modifier la ventilation naturelle. D'autre part, la ventilation peut entraîner une perturbation posturale significative et une moindre performance. Elle doit être contrôlée au moment de tirer. Il n'existe cependant aucun consensus sur la manière optimale de contrôler sa ventilation au cours du tir. Certains préconisent de réaliser une apnée volontaire pour obtenir une meilleure stabilité, alors que d'autres conseillent au contraire d'expirer doucement, pour ne pas augmenter inutilement le tonus musculaire et la dépense énergétique. Nous travaillons avec l'INSEP et la fédération de tir au pistolet dans le cadre de la préparation des jeux Olympiques de 2024 pour déterminer la ventilation optimale lors de la préparation du tir. Nous allons adapter le protocole d'étude de la synchronisation posturo ventilatoire en position de tir et nous allons réaliser des clichés EOS pour analyser l'alignement postural optimal.

E.2.2 Intégration des voies aériennes supérieures à l'éveil dans le SAOS

Cette thématique s'inscrit dans la continuation du travail de thèse de la candidate.

E.2.2.1 Sensations respiratoires

L'altération des propriétés mécaniques des voies aériennes supérieures constitue une charge inspiratoire intrinsèque, susceptible d'induire une compensation corticale à l'éveil. Nous avons montré une telle adaptation corticale respiratoire dans le SAOS (**d'après Launois C et Attali, V**

Sleep 2015), activité qui généralement est associée à une dyspnée à l'éveil dans d'autres pathologies respiratoire (SLA, syndrome d'hyperventilation). Or les patients SAOS qui se plaignent très rarement de dyspnée, rapportent fréquemment une sensation d'amélioration du confort respiratoire lors de la mise en place d'une orthèse d'avancée mandibulaire à l'éveil (par exemple lors de la première pose et titration). Nous avons supposé que l'absence d'inconfort respiratoire pourrait résulter d'une altération des afférences respiratoires et/ou d'une « habitude » à la charge intrinsèque. Dans ce contexte, l'avancée mandibulaire, en améliorant les propriétés mécaniques des voies aériennes supérieures, pourrait « démasquer » les sensations respiratoires et induire une sensation de « respiration plus aisée ». Nous allons étudier ce phénomène chez 50 patients SAOS modérés à sévères, se présentant pour la première consultation de pose et de titration de leur orthèse d'avancée mandibulaire. Les sensations respiratoires seront étudiées à l'aide d'échelles visuelles analogiques. Une première échelle de 10 cm non graduée évaluera les sensations respiratoires à l'état de base entre deux extrêmes, « absence d'inconfort respiratoire » à gauche et « inconfort respiratoire intolérable » à droite. Cette évaluation sera faite avant la pose de l'orthèse dans les positions assise et couchée. Une deuxième échelle dite transitionnelle de 10 cm centrée sur zéro, sera utilisée pour évaluer les modifications des sensations respiratoires au cours de chacun des paliers de la titration « détérioration maximale » à gauche « amélioration maximale » à droite. Une évaluation des pressions critiques de fermeture à l'éveil sera effectuée chez un sous-groupe de 15 patients, afin de corréliser les propriétés mécaniques des voies aériennes supérieures et les sensations respiratoires.

E.2.2.2 Adaptation corticale respiratoire sous OAM

Nous avons montré précédemment (voir paragraphe D.1.3) qu'il existait une adaptation corticale respiratoire à l'éveil dans le SAOS se traduisant par l'existence d'un potentiel préinspiratoire (PPI) électroencéphalographique témoignant d'une préparation, anticipation et facilitation de l'inspiration (potentiel qui n'existe pas chez le sujet sain). **(d'après Launois C et Attali, V Sleep 2015)**. Nous supposons que cette adaptation corticale respiratoire d'éveil est secondaire à l'altération des propriétés mécaniques des voies aériennes supérieures qui sont assimilées à une charge inspiratoire intrinsèques. Dans ce contexte, le port d'une orthèse d'avancée mandibulaire à l'éveil, dont on sait qu'elle réduit la résistance et la collapsibilité des voies aériennes supérieures (données expérimentales obtenues chez des patients éveillés, sachant qu'en pratique l'orthèse n'est portée que la nuit), devrait en théorie réduire la charge inspiratoire et faire disparaître l'activité corticale

inspiratoire de repos. Nous allons rechercher la présence d'un PPI chez vingt patients SAOS, en ventilation naturelle de repos à l'éveil, et sa disparition sous orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) (voir protocole expérimental au paragraphe D.1.3). En parallèle la collapsibilité des voies aériennes supérieures estimée par la pression critique de fermeture, sera mesurée sans et sous OAM, afin de valider lien entre adaptation corticale respiratoire et altération des propriétés mécaniques des voies aériennes supérieures.

E.3 Recherche clinique

E.3.1 SAOS

E.3.1.1 Dysfonction posturale en pratique clinique

Cette étude multicentrique constitue le volet clinique du projet « respiration et posture » exposé aux paragraphes « recherche fondamentale ». Elle a pour objectif de rechercher prospectivement et de caractériser une dysfonction posturale dans le SAOS, en utilisant les moyens d'investigations disponibles en pratique clinique. Le seul équipement nécessaire sera une plateforme de force, disponible dans beaucoup de centres, à défaut une plateforme « low-cost » de type Wii. Les patients auront un enregistrement stabilométrique comparable à celui du protocole « fondamental », en ventilation calme yeux ouverts, yeux fermés, en double tâche (séquences d'une minute), hyperventilation (30 secondes), apnées à trois volumes pulmonaires (capacité résiduelle fonctionnelle, volume résiduel, capacité pulmonaire totale). Environ 150 à 200 patients adressés pour suspicion de SAOS, pour un enregistrement polysomnographique seront inclus avant la mise éventuelle sous traitement. Les patients traités à l'issue du dépistage polysomnographique, seront enregistrés après trois mois de traitement efficace. Les patients traités par orthèse d'avancée mandibulaire auront également un enregistrement avec le dispositif en bouche à l'éveil. Les paramètres analysés seront les issus de l'enregistrement stabilométrique. A cet effet, les signaux bruts seront recueillis dans chaque centre et traités de manière centralisée. Nous effectuerons une analyse stabilométrique classique (aire de l'ellipse, amplitudes 2D du déplacement du centre de pression, vitesse moyenne, etc..), une analyse stochastique permettant d'analyser la contre perturbation, et une analyse de non linéarité. Les patients seront stratifiés selon leur index d'apnées hypopnées ($<15/h$; $\geq 15/h$) et les deux groupes seront comparés à l'état de base. Nous effectuerons une comparaison avant/après chez les patients traités. A partir des données obtenues dans le projet

fondamental « respiration et posture » exposé au paragraphe E.2, nous pourrions effectuer un rapprochement avec les données de synchronisation posturo ventilatoire.

Cette étude est soutenue par le groupe sommeil de la Société de Pneumologie de Langue Française.

E.3.1.2 Stimulation implantée du XII

La candidate a été sollicitée comme experte, pour le développement de deux dispositifs différents de stimulation implantée de la 12^{ème} paire de nerfs crâniens. A ce titre, elle participe en collaboration avec les deux sociétés développant ces technologies (Imthera et Nyxoah), à la conception des études cliniques et à l'investigation. Pour l'étude Nyxoah, la candidate est l'Investigateur Coordinateur des quatre pays concernés (France, Allemagne, Australie, Royaume Uni).

La stimulation implantée du XII, s'inscrit dans le cadre du développement de thérapies alternatives à la pression positive continue nocturne dans le SAOS, chez les patients présentant une intolérance ou non observants. Le mécanisme d'action de ce nouveau traitement s'appuie sur l'action physiologique respiratoire des muscles dilatateurs des voies aériennes, en particulier du génioglosse. En effet, ce muscle a une activité inspiratoire. En se contractant avant le diaphragme, il élargit le diamètre des voies aériennes supérieures et les stabilise en ouverture. Chez certains patients SAOS, la fonction du génioglosse peut être altérée, y compris en l'absence d'anomalie anatomique visible (pharynx étroit par exemple). Les voies aériennes ne sont par conséquent pas suffisamment stables, ce qui entraîne leur fermeture lors de la dépression induite par l'inspiration et provoque une apnée obstructive. L'innervation motrice du génioglosse est assurée par la 12^{ème} paire crânienne. La stimulation de ce nerf au cours du sommeil entraîne un renforcement de la contraction du génioglosse, en théorie suffisante pour éviter la survenue des apnées obstructives. Plusieurs dispositifs ont été développés depuis une vingtaine d'années, dont trois sont avancés dans leur développement. Aucun n'est encore remboursé en France. Ils partagent des caractéristiques communes, dans la mesure où ils stimulent tous trois le nerf grand hypoglosse et sont totalement implantés, mais ils sont notablement différents en ce qui concerne le site d'implantation de la sonde de stimulation et dans leur mode d'action. Le dispositif Inspire, que nous n'avons pas testé à la Pitié-Salpêtrière, stimule le nerf hypoglosse unilatéralement, de manière discontinue juste avant l'inspiration. Il nécessite, outre le boîtier de stimulation placé au niveau du thorax (taille d'un pacemaker cardiaque), et une sonde de stimulation implantée au niveau du cou, un capteur d'inspiration placé dans un espace intercostal et servant de « trigger ». Le dispositif Imthera (testé à

la Pitié-Salpêtrière) utilise une sonde de stimulation placée sur le nerf grand hypoglosse au niveau du cou, reliée sous peau à un boîtier implanté au niveau du thorax. Il stimule à plus faible intensité mais de manière continue, afin de maintenir en permanence un tonus suffisant des voies aériennes supérieures, la contraction additionnelle physiologique à l'inspiration, du génioglosse devenant ainsi suffisante pour que les voies aériennes supérieures du patient restent ouvertes. La technologie du dispositif Nyxoah (testé à la Pitié-Salpêtrière) diffère de celle des deux autres dispositifs, car seule la sonde de stimulation est implantée, en sous-mentonnier, afin de stimuler simultanément les deux nerfs hypoglosses. Le boîtier de stimulation n'est pas implanté mais positionné sous le menton à l'aide d'un patch chaque nuit.

Le programme Imthera en en phase III, avec une large étude en cours de recrutement. L'étude en cours d'inclusion, pour le programme Nyxoah, a pour objectif l'obtention du marquage CE, à partir des données de 25 patients.

E.3.1.3 Dysmorphie dento-faciale

Cette étude constitue le volet clinique du projet « dysmorphie dento-faciale, SAOS et posture » présenté au paragraphe E.2.1.6. Elle est soutenue par la Société Française d'Orthodontie. L'objectif est d'établir la prévalence du SAOS chez 100 patients dysmorphiques consécutifs, explorés en préopératoire de chirurgie maxillo-faciale. En effet, il n'existe aucune donnée épidémiologique de prévalence du SAOS dans cette population. Ces patients auront une évaluation polysomnographique permettant d'obtenir leur index d'apnées hypopnées au cours du sommeil et de faire le diagnostic de SAOS. Par la suite, 30 de ces patients participeront au volet expérimental décrit au E.2.1.6.

E.3.2 Développement d'un dispositif de relai d'alarme de VNI

Les patients sous assistance ventilatoire pour une maladie respiratoire chronique, sont particulièrement vulnérables pendant leur sommeil si leur appareil de ventilation dysfonctionne. Les ventilateurs de domicile sont généralement équipés d'alarmes sonores permettant de prévenir le patient et/ou l'entourage de la nécessité d'une intervention. Cependant, pour les patients avec un double handicap (respiratoire et locomoteur), l'aidant doivent être à portée sonore de l'alarme donc à proximité immédiate du patient. Pour les patients ventilés sans trouble moteur, mais vivant seuls, un stimulus auditif (alarme sonore) n'est probablement pas suffisamment efficace pour les réveiller en cas de problème lié à l'appareil de ventilation. C'est en particulier le cas dans le syndrome d'Ondine. La Ventilation non invasive (VNI), nocturne est indispensable à la survie de ces patients.

En effet, cette maladie génétique rare est caractérisée par une absence de contrôle automatique de la ventilation, responsable d'une hypoventilation sévère au cours du sommeil. Ces patients peuvent présenter une atteinte auditive, dans le cadre des manifestations neurovégétatives associées à la maladie, qui altère leur capacité à se réveiller en réponse à une alarme sonore. Par conséquent leur sécurité au cours du sommeil, nécessite la présence d'un tiers, généralement les parents, ce qui limite fortement leur autonomie à l'âge adulte et peut altérer leur qualité de vie. Dans ce contexte, un dispositif d'écoute, couplé à un bracelet vibrant et à un report d'alarme a été pensé par les Prs Jean-François MUIR et Thomas Similowski. Le bracelet de stimulation a été développé par la société H2AD, organisation médicalisée de télésanté et télémédecine. Nous testons actuellement la performance du bracelet vibrant à induire un éveil complet (suffisant pour agir sur le dispositif source de l'alarme) chez 20 sujets sains, 8 patients présentant un syndrome d'Ondine et 12 patients sous VNI pour une autre cause d'insuffisance respiratoire chronique. La promotion de cette étude est assurée par l'ANTADIR. Les patients auront un enregistrement polysomnographique d'une nuit dans le service des Pathologies du sommeil de la Pitié-Salpêtrière. Ils porteront le bracelet au poignet. Cinq réveils aléatoires sont programmés. Les sujets/patients auront la consigne d'arrêter l'alarme et de noter l'heure. Cette consigne permet d'analyser la capacité du bracelet à réveiller suffisamment le sujet pour qu'il effectue une tâche cognitive complexe (en vie réelle ils seront amenés à analyser la cause de déclenchement de l'alarme de leur ventilateur et à prendre la mesure adéquate). Nous analyserons le pourcentage de réveils réussis (consigne complète incluant le report correct de l'heure), globalement et par stades. Cette étude est inscrite sur le registre clinicaltrials.gov sous l'identifiant NCT03053011.

E.4 Collaborations scientifiques

E.4.1 Recherche fondamentale

- UMRS_1158
- Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak (ENSAM) Paris
- Fédérations de tir et INSEP

E.4.2 Recherche clinique

France :

- Département R3S
- Groupe sommeil de la Société de Pneumologie de Langue Française
- Service de chirurgie maxillo-faciale Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière : Pr Goudot, Pr Bertolus, Dr Schouman
- Service de Cardiologie de la Pitié-Salpêtrière : Pr Montalescot
- Groupe BLIPS (Brain Liver Pitié-Salpêtrière). Pr Dominique Thabut et Dr Nicolas Weiss

International :

- Service de Pneumologie du CHU Saint-Pierre (ULB Bruxelles, Belgique).
- Stimulation du XII : les investigateurs de l'étude BLAST OSA (Nyxoah), en France, Allemagne, Australie et Royaume Uni.

E.5 Perspectives professionnelles

La candidate occupe depuis 2009 un poste de praticien Hospitalier temps plein dans le Service de des Pathologies du Sommeil-Département R3S du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. Elle a pour mission, de développer l'axe de recherche « respiration et sommeil », sous la direction des Prs Isabelle Arnulf et Thomas Similowski. Depuis 2015, elle est accueillie à mi-temps à l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak (ENSAM), dans le cadre d'un poste d'accueil AHP/Arts et Métiers ParisTech. Cette collaboration a permis l'émergence d'une nouvelle thématique de recherche « respiration et posture », au sein de l'unité de recherche à laquelle elle est affiliée, UMRS_1158 *Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique* dirigée par le Pr Thomas Similowski. Sa candidature s'inscrit dans la perspective d'une poursuite de son investissement en recherche fondamentale en parallèle de son activité clinique « sommeil ». L'obtention d'une habilitation à diriger les recherches contribuera à augmenter la capacité d'encadrement de l'UMRS_1158 et offrira la possibilité à la candidate d'encadrer en autonomie des étudiants en thèse de troisième cycle, en particulier sur le projet « Respiration et Posture » Sa candidature ne s'inscrit pas dans la perspective d'un poste de Professeur des Universités-Praticien Hospitalier à la Pitié-Salpêtrière.

F. Résumé

La première partie de ce mémoire décrit le parcours personnel et professionnel de la candidate à l'habilitation à diriger des recherches, pneumologue dans le service des Pathologies du Sommeil au sein du Groupe Hospitalo-Universitaire Pitié-Salpêtrière-Charles Foix. La seconde partie de ce mémoire détaille ses publications et communications scientifiques. La troisième partie présente l'activité d'encadrement des jeunes chercheurs. La quatrième partie détaille les recherches conduites par la candidate à la date de soutenance du mémoire. Ses travaux de recherche fondamentale s'inscrivent dans la thématique « neurophysiologie respiratoire » de l'unité à laquelle elle est affiliée (UMRS_1158). Ils s'articulent autour de la notion d'intégration corticale de la respiration et des muscles respiratoires au sens large, incluant le diaphragme et les muscles des voies aériennes supérieures, à l'éveil et au cours du sommeil, chez le sujet sain et le patient atteint de maladie respiratoire chronique. La sclérose latérale amyotrophique (SLA) et le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) ont été utilisés comme modèles pathologiques. L'atteinte diaphragmatique secondaire à l'atteinte des motoneurones phréniques au cours de la SLA, a été caractérisée par l'étude des temps de conduction cortico-phréniques et son retentissement au cours du sommeil a été décrit par polysomnographie. La mise en évidence de potentiels pre-inspiratoires électroencéphalographiques dans le SAOS a permis d'identifier une adaptation corticale respiratoire pathologique à l'éveil. L'intégration centrale de l'interaction entre les fonctions posturale et respiratoire est une thématique nouvelle, menée en collaboration avec l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak (Arts et Métiers ParisTech). Cette thématique développée dans la cinquième partie, constitue actuellement l'axe principal du projet de recherche de la candidate. Elle s'appuie sur l'existence d'un couplage neuromécanique entre la posture et la respiration. L'existence de dysfonctions posturales spécifiques chez les patients présentant une pathologie respiratoire chronique pourrait résulter d'une altération de ce couplage. Cette recherche s'appuie sur des outils haut de gamme d'étude de l'alignement postural par système EOS permettant la reconstruction d'un modèle spécifique en 3D du squelette à partir de clichés biplanaires du corps entier. La synchronisation centrale posturo-ventilatoire est approchée par enregistrement non disruptif de la ventilation (naturelle, dirigée, double tâche) par caméras optoélectroniques (motion capture), couplé à une stabilométrie, suivi de traitement des données (analyse stabilométrique, stochastique, calcul de l'index de synchronisation, analyses de non-linéarité des signaux). L'activité de recherche clinique est facilitée par l'activité clinique de la candidate dans le service des Pathologies du Sommeil. Elle porte sur les traitements alternatifs à la pression positive continue

nocturne dans le SAOS (orthèses, stimulation du XII, neuromodulation), ainsi que la caractérisation des troubles posturaux en pathologie respiratoire chronique en pratique clinique.

G. Abstract

This document supports the application for the « Habilitation à Diriger les Recherches ». The candidate, MD-PhD belonging to Sorbonne Université, is a Pulmonologist and Sleep specialist in the Pitié-Salpêtrière University Hospital and a senior Researcher in the Experimental and Clinical Neurophysiology Laboratory, UMR_S 1158 Sorbonne Université Inserm.

The first section summarizes the personal and professional experience of the candidate. The second section lists her scientific publications. The third section describes her laboratory research supervisory. The fourth section details the candidate's research experience, focusing on both experimental and clinical research aspects of her research activities. The experimental research concerned firstly the alteration of central integration of respiratory muscles, including diaphragm and upper airways respiratory muscles, in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). These experiments were based on diaphragm electromyography, phrenic nerve central conduction time assessed by cortical and cervical magnetic stimulations and pre-inspiratory electroencephalographic potentials. For two years, the experimental research concerns the central posturo-respiratory synchronisation in healthy and patients suffering from chronic respiratory diseases, including obstructive sleep apnea syndrome.

The last section describes the candidate's experimental and clinical research projects. The experimental research will extend the knowledges on posturo-respiratory synchronisation, using high quality tools, available in the "Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak" Arts et Métiers ParisTech : EOS 2D/3D Xrays, motion capture coupled with stabilometry. Clinical research is in line with previous and current works and clinical activities of the candidate. It focuses on alternative therapy to CPAP in OSAS and assessment of respiratory-related postural dysfunction in chronic respiratory diseases in routine practice.

H. Sélection des cinq principaux articles

JACQ O, ARNULF I, SIMILOWSKI T, **ATTALI V**. Upper airway stabilization by osteopathic manipulation of the sphenopalatine ganglion versus sham manipulation in OSAS patients: a proof-of-concept, randomized, crossover, double-blind, controlled study. *BMC Complement Altern Med*. 2017 Dec 20; 17(1):546.

ATTALI V; STRAUS C; POTTIER M ; BUZARE MA ; MORÉLOT-PANZINI C ; ARNULF I ; SIMILOWSKI T. Normal Sleep under Mechanical Ventilation in Adult Patients with Congenital Central Alveolar Hypoventilation (Ondine's Curse Syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jan 23;12(1):18

LAUNOIS C*, **ATTALI V***, GEORGES M, RAUX M, MORAWIEC E, RIVALS I, ARNULF I, SIMILOWSKI T. Cortical Drive to Breathe during Wakefulness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*. 2015 Nov 1; 38 (11):1743-9. *V Attali and C Launois are both first authors.

VAN DEN BROECKE S, JOBARD O, MONTALESCOT G, BRUYNEEL M, NINANE V, ARNULF I, SIMILOWSKI T, **ATTALI V**. Very early screening for sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome in patients without acute heart failure. *Sleep Med*. 2014 Dec;15(12):1539-46

ATTALI V, MEHIRI S, STRAUS C, SALACHAS F, ARNULF I, MEININGER V, DERENNE JP, SIMILOWSKI T. Influence of neck muscles on mouth pressure response to cervical magnetic stimulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 156(2 Pt 1):509-14.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Upper airway stabilization by osteopathic manipulation of the sphenopalatine ganglion versus sham manipulation in OSAS patients: a proof-of-concept, randomized, crossover, double-blind, controlled study

Olivier Jacq¹, Isabelle Arnulf², Thomas Similowski^{1,2} and Valérie Attali^{1,2,3*} 

Abstract

Background: Osteopathic manipulative treatment (OMT) of the sphenopalatine ganglion (SPG) is used empirically for the treatment of rhinitis and snoring and is thought to increase pharyngeal stability. This trial was designed to study the effects of this treatment on pharyngeal stability evaluated by critical closing pressure in obstructive sleep apnoea syndrome.

Methods: This single-centre, randomized, crossover, double-blind study compared active manipulation and sham manipulation of the SPG. Randomization was computer-generated. Patients each received one active manipulation and one sham manipulation at an interval of 21 days and were evaluated 30 min and 48 h after each session administered by a qualified osteopath. Neither the patients, nor the investigator performing the evaluations were informed about the order of the two techniques (double-blind). The primary endpoint was the percentage of responding patients presenting increased pharyngeal stability defined by a variation of critical closing pressure (Pcrit) of at least -4 cmH₂O at 30 min. Secondary endpoints were the variation of Pcrit in absolute values, sleepiness and snoring. Others endpoints were lacrimation (Schirmer's test), induced pain, sensations experienced during OMT.

Results: Ten patients were included and nine (57 [50; 58] years, comprising 7 men, with an apnoea-hypopnoea index of 31.0 [25.5; 33.2]/h; (values are median [quartiles])) were analysed. Seven patients were analysed for the primary endpoint and nine patients were analysed for secondary endpoints. Five patients responded after active manipulation versus no patients after sham manipulation ($p = 0.0209$). Active manipulation induced more intense pain ($p = 0.0089$), increased lacrimation (ns) and more tactile, nociceptive and gustatory sensations (13 versus 1) compared to sham manipulation. No significant difference was observed for the other endpoints.

(Continued on next page)

* Correspondence: valerie.attali@aphp.fr

¹Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, INSERM, UMR51158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, Paris, France

²AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service d'Exploration des Pathologies du Sommeil (Département "R3S"), 47-83 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France

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



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

(Continued from previous page)

Conclusions: Osteopathic manipulative treatment of the SPG may improve pharyngeal stability in obstructive sleep apnoea syndrome. This trial validates the feasibility of the randomized, controlled, double-blind methodology for evaluation of this osteopathic treatment. Studies on a larger sample size must specify the efficacy on the apnoea-hypopnoea index.

Trial registration: The study was retrospectively registered in the clinicaltrials.gov registry under reference NCT01193738 on 1st September 2010 (first inclusion May 19, 2010).

Keywords: Obstructive sleep apnoea, Osteopathic manipulative treatment, Intraoral manipulation, Sphenopalatine ganglion, Critical closing pressure

Background

Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is characterized by repeated upper airway obstruction during sleep, which induces interruption of ventilation, intermittent desaturation, microarousals and a transient increase of sympathetic tone [1]. Severe OSAS is responsible for accidents related to excessive daytime sleepiness [2] and cardiovascular [3], cognitive [4] and metabolic [5] consequences. Nocturnal continuous positive airway pressure (CPAP) ventilation [3], the reference treatment, and mandibular advancement devices, the most frequent alternative treatment in patients not supporting CPAP [6, 7], prevent obstructive events by modifying upper airway anatomy, to enlarge and maintain an open airway. However, although obstructive apnoeas often have an anatomical origin (excessively narrow upper airways, macroglossia) [8], more than 50% of patients experience obstructive apnoeas with no major anatomical abnormality [9]. This suggests that functional abnormalities of the upper airways also contribute to the pathophysiology of OSAS. The maintenance of upper airway patency throughout the respiratory cycle is dependent of upper airways dilator muscles, which are mainly innervated by the hypoglossal nerve [10]. In OSAS patients, these muscles comprise a smaller proportion of type I muscle fibres [11] and present reduced metabolic activity [12]. Moreover, alteration of the neural control of upper airways are also present in OSA patients: peripheral sensory neuropathy [13], hypoglossal motor neuropathy [14], and abnormal respiratory-related cortical adaptations [15] have been reported. These abnormalities may contribute to obstructive events during sleep by promoting upper airways instability [16]. This probably explains why "functional" treatment, such as pharyngeal muscle retraining which acts via a combination of increased strength of the genioglossus, the main dilator muscle of the upper airways, and neuromodulating adaptations [17], has been shown to effectively reduce the apnoea-hypopnoea index (AHI) [18].

The sphenopalatine ganglion (SPG) is an autonomic nervous system ganglion that relays mixed cranial nerves innervating the upper airways. The SPG is situated in the pterygopalatine fossa, posterior to the posterior wall of the maxillary sinus and inferior to the junction of the

body of the sphenoid, the greater wing and pterygoid process of the sphenoid, lateral to the perpendicular plate of the palatine bone, and medial to the pterygo-maxillary fissure. It receives parasympathetic and sympathetic sensory afferents via fibres derived from the accessory branch of the facial nerve (VIIIb) and the maxillary branch of the trigeminal nerve (V2). It distributes these fibres to the nasal mucosa, lacrimal glands, nasopharynx and soft palate, including some of the upper airway dilator muscles [19]. It could therefore play an important role in control of upper airway stability, by modulating nasal congestion, and/or upper airways muscles tone throughout the respiratory cycle. The SPG is targeted in the treatment of cluster headache, based on the fact that parasympathetic hyperactivity plays an important role in its pathophysiology [20]. Postganglionic parasympathetic blockade of the SPG by local anaesthesia or implanted stimulation alleviates pain and nasal congestion in cluster headache [20, 21].

Intraoral myofascial therapy of the SPG is widely used in osteopathic practice, for the management of nasal obstruction, chronic rhinitis and snoring [22]. It is possible that this therapy allows to obtain muscle relaxation and to relieve pain in patients with temporomandibular dysfunction [23]. Clinical experience and published observations also suggest reduction of snoring (reflecting upper airway instability during sleep) after osteopathic manipulative treatment (OMT) of the SPG. On the basis of the above reasoning, weakly supported by unpublished reports from practitioners, it seemed interesting to test the hypothesis that OMT of the SPG could improve upper airway stability in OSAS patients. We designed a randomized, crossover, double-blind, controlled (active manipulation vs. sham manipulation) proof-of-concept trial, in which the primary endpoint was determination of upper airway critical closing pressure in awake subjects (P_{crit} ; defined as the negative pressure beyond which the upper airways collapse, and recognized as an index of upper airway collapsibility [24]). This study was retrospectively registered in the clinicaltrials.gov registry on 1st September 2010 under reference NCT01193738. The first patient was included on 19

May 2010 and the last visit of last patient was done on 25 May 2011. The trial ended when the needed number of patients was reached. The results were presented in an oral communication to the congress of the *Société Française de Médecine du Sommeil* (SFRMS) [(French society of sleep medicine)] in November 2015.

Methods

Study design

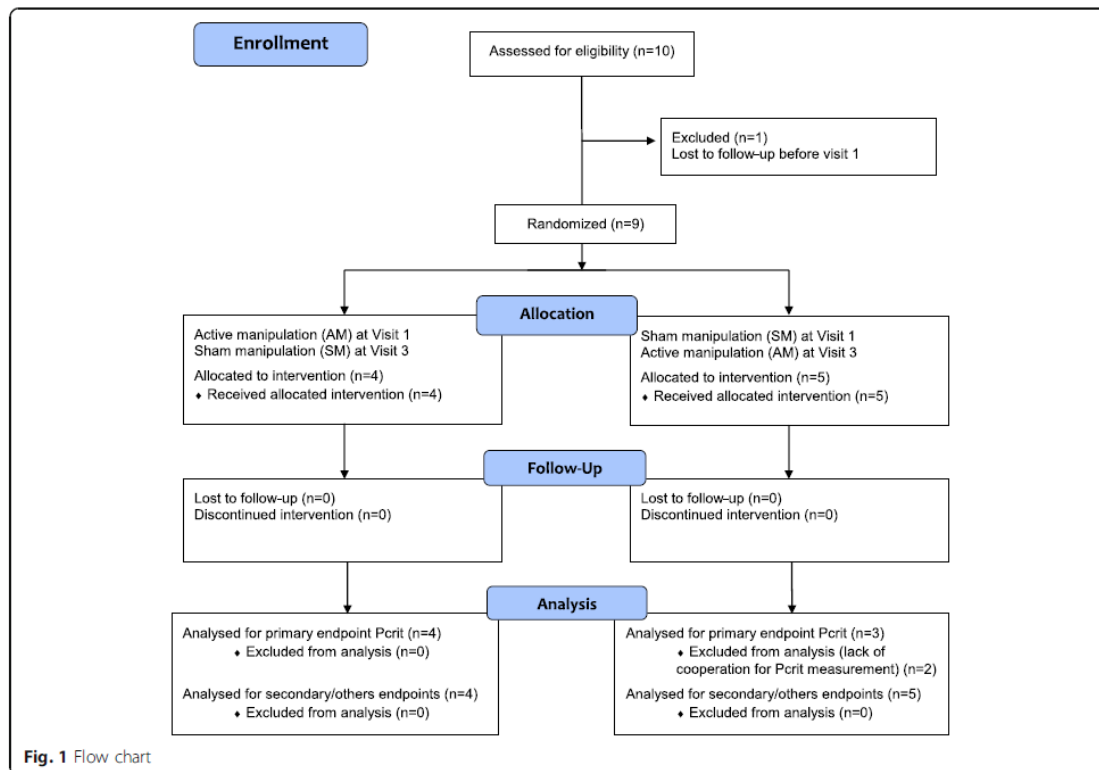
This randomized, controlled, crossover, double-blind study compared osteopathic active manipulation (AM) and sham manipulation (SM) of the SPG. Patients were randomized to receive either AM first, followed by SM 21 days later, or vice versa. The protocol comprised four visits. Active or sham manipulations were performed at visits 1 and 3. Visit 2 was held 48 h after visit 1 and visit 4 was held 48 h after visit 3. The effect of treatment was evaluated 30 min after AM or SM at visits 1 and 3 and 48 h after AM or SM at visits 2 and 4. The study flow chart is presented in Fig. 1. This study was approved by the *Comitée for the Protection of Human Research Participants, Paris VI (Comité de Protection des Personnes Ile-de-France VI, Paris, France)* (IEC/IRB). All patients signed an informed consent form.

Patients

Patients included in this study were 18 years or older, with OSAS and an AHI $\geq 15/h$ and $\leq 45/h$, recruited in a specialized centre (Department of Sleep Medicine -Department R3S, Pitié-Salpêtrière-Charles Foix Hospital Group, Paris). Exclusion criteria were as follows: patients treated by nocturnal continuous positive airway pressure or mandibular advancement devices unable to temporarily stop this treatment for the purposes of the study, or presenting complete nasal obstruction; patients treated with serotonin reuptake inhibitors or with a BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$. Patients previously treated for their OSAS by CPAP or mandibular advancement devices had to stop their treatment 1 week before visit 1, then transiently resumed their treatment after visit 2 and had to stop treatment again 1 week before visit 3 and resume treatment after visit 4.

Interventions

Active osteopathic manipulation (AM) and sham manipulation (SM) consisted of purely manual pressure, administered by a single qualified osteopath for all patients.



AM: Pressure was applied to the left and right SPGs successively. The method used complies with the description by Kalamir et al. [23]. The patient was placed in the supine position. The osteopath wore gloves and was seated next to the patient on the opposite side to the first SPG to be treated. One of the osteopath's hands was placed with the palm open in contact with the patient's vertex to stabilize the patient's head. The patient was asked to open the mouth and shift the mandible laterally towards the side of the SPG to be treated. The osteopath then applied pressure to the SPG with the fifth finger of his free hand in the patient's mouth, ascending along the alveolar process of the maxilla to reach the pterygoid process. The osteopath then ascended his finger cephalically and medially towards the SPG, and then immobilized his hand until relaxation of the external pterygoid muscle (about 15 s) before advancing medially and cephalically into the pterygopalatine fossa as far as the SPG. The osteopath then exerted light pressure on the SPG with the pulp of his fifth finger until release of the tissues. He then performed contralateral SPG release according to the same technique. Figure 2a, b, c shows the position of the patient's head and the osteopath's fifth finger, during SPG release.

SM: The osteopath and patient were in the same respective positions as for AM and the same instructions were given to the patient. SM was performed with an intraoral gloved hand, with the osteopath's fifth finger placed laterally to the last homolateral molar without reaching the pterygoid process. With the fifth finger, the osteopath then successively applied repeated pressure on the adjacent oral mucosa. The duration of administration of SM was identical to that of AM.

Outcome measures

Primary endpoint: waking Pcrit

The primary endpoint was the percentage of responding patients presenting increased pharyngeal stability defined by a variation of critical closing pressure (Pcrit) of at least -4 cmH₂O at 30 min. The pressure/flow relationship was established to measure the critical closing pressure, Pcrit, defined as the negative pressure inducing

upper airway collapse (absence of flow). Pcrit was determined while awake, according to the method validated by Su et al. [25]. Briefly, the patient was installed in the supine position with the head resting in a neutral position on a flat pillow. The position of the head was maintained with a foam collar. A nasal mask was applied and connected to a circuit allowing the generation of increasing negative pressures. Flow and pressure in the mask were measured through a mouthpiece and a pneumotachograph (Hans Rudolph Model 4700; Hans Rudolph, Inc., Kansas City, MO). Pcrit was then estimated by linear regression by reporting pressure and flow values at each imposed pressure phase. Pcrit was measured at baseline, 30 min and 48 h after administration of AM or SM.

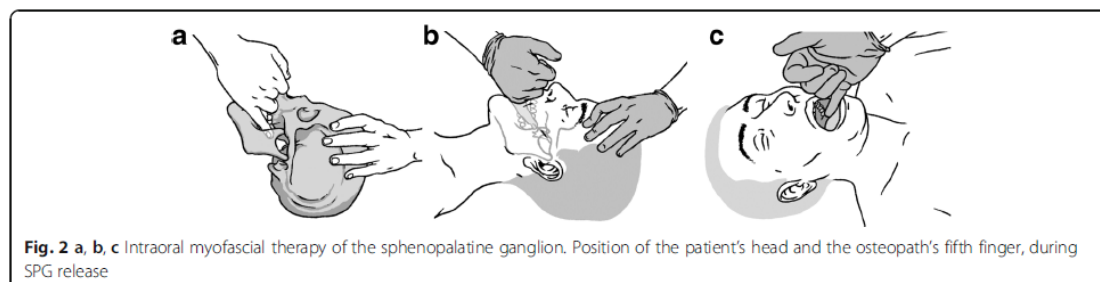
Secondary endpoints

The variation of Pcrit in absolute values after 30 min and after 48 h, and the percentage of responding patients presenting increased pharyngeal stability defined by a variation of critical closing pressure (Pcrit) of at least -4 cmH₂O, at 48 h were analysed as secondary endpoints. Sleepiness was evaluated by Epworth sleepiness scale [26]. Snoring was evaluated by clinical interview of the partner and concerned the two nights preceding each visit ("According to your partner, did you snore during the previous two nights?"). At visits 2 and 4, the patient was also asked whether snoring had increased, decreased or stayed the same compared to visit 1 (for visit 2) or compared to visit 3 (for visit 4).

Others endpoints

Evaluation of the pain induced by AM and SM was performed by using a non-graduated 10 cm pain visual analogue scale (VAS) (no pain - worst imaginable pain), administered immediately after AM and SM.

Evaluation of lacrimation induced by AM and SM was performed using Schirmer's test according to a validated method [27] during administration of AM and SM. Schirmer's test consists of placing a calibrated strip of blotting paper in the lower conjunctival fornix of both eyes to absorb tears, and then measuring the length of moistened blotting paper. Strips of blotting paper were



placed immediately before the first osteopathic manipulation of the SPG (AM or SM) and the duration of pressure applied to the SPG was measured. This procedure was repeated before manipulation of the contralateral SPG. The results are expressed in mm/s and correspond to the sum (right eye + left eye).

Sensations induced by AM and SM were evaluated by directive interview and free description of all sensations experienced, administered during the 30 min following AM or SM. Directive interview comprised the following questions: "Did you experience any gustatory sensations (taste in the mouth), olfactory sensations (prominent odour), visual sensations (impression of bright light or darkening of the room), auditory sensations (sounds, blocked ear, loss of balance, ringing in the ears), tactile sensations (passage of fluid in the cheek, presence of a bruise, or other sensations), nociceptive sensations (pricking, electric shock or other sensations)?" The patient was asked to simply answer "Yes" or "No" to each item and was then asked to freely describe all sensations experienced using his or her own words (free verbatim).

Randomization and blinding

The order of administration of AM and SM was randomized. The random sequence was generated using the R statistical software [28]. It consisted in a single block of ten (five allocations to AM at visit 1 then SM at visit 3 and five allocations to SM at visit 1 then AM at visit 3). The allocation concealment was secured as follows. A research nurse not participating in the study itself was responsible for the random sequence generation and for treatment allocation. After the physician responsible for the clinical investigation ("investigator") had confirmed the eligibility and collected baseline data of a given patient during visit 1, the research nurse provided the osteopath performing the AM and SM maneuver with this patient's allocation, outside the knowledge of the investigator. The osteopath was himself ignorant of the randomization list as a whole. The investigator was not present when the osteopath performed the maneuvers, and was therefore blinded to the allocation when subsequently analyzing the data. As a result, both the patient and the investigator analyzing the data were blinded to the allocation. The osteopath was not involved in any manner in the data analysis. At the end of the study and to check a possible deblinding, the participants were asked to indicate which of the two manipulations they believed was the active one.

Sample size and statistical methods

The primary endpoint was the percentage of patients considered as responders, as follows. A patient was considered to be a responder to AM or SM in terms of the primary endpoint when Pcrit was decreased by at least -4 cmH₂O (more negative values correspond to greater

upper airway stability) at 30 min [29, 30]. As the variation of Pcrit after AM has never been previously evaluated, we considered a percentage of patients responders of 60% after AM and of 10% after SM. On this basis, complete data for six patients would be sufficient to demonstrate a difference between AM and SM with a type I error $\alpha = 0.05$ and a power of 90%. By taking into account patients lost to follow-up and uninterpretable data, we considered that a sample of nine patients would be sufficient to demonstrate a difference between the two groups. Data analysis was performed by the blinded investigating physician after anonymization by patient and by visit. Statistical analysis was performed by using university on-line resources (biostatgv.sentiweb.fr). Data are expressed as median and quartiles. Continuous variables were compared by Mann-Whitney test and proportions were compared by Fisher's exact test. The variation of snoring between visits 1 and 2 and between visits 1 and 3 was analysed by McNemar's test.

Results

Ten patients were included and nine patients completed all study visits (Fig. 1). The tenth patient consented to participate, and the first visit was planned a few days later, but he was lost to follow-up before this screening visit. Insofar as there was no baseline evaluation in this case, this patient does not appear in the analysed population. Patients 2, 3, 5 and 6, received active manipulation (AM) at visit 1 and sham manipulation (SM) at visit 3. Patients 1, 4, 7, 8 and 9 received SM at visit 1 and AM at visit 3. Table 1 presents the baseline characteristics before AM and SM. No significant difference was observed between the AM and SM groups in terms of these baseline characteristics.

Pcrit

Interpretable data were available for all visits in seven of the nine patients. No valid Pcrit measurement was available for patients 8 and 9 due to poor cooperation. The number of responding patients at 30 min (primary endpoint) was significantly higher after AM (5/7) than after SM (0/7) ($p = 0.0209$).

Relative variations of Pcrit, at 30 min, after AM ($Pcrit_{AM30}$) and SM ($Pcrit_{SM30}$) were $-4.5[-9.9;-1.0]$ ($p = 0.078$) cmH₂O and $+1.7 [0.4; 6.5]$ cmH₂O ($p = 0.16$), respectively. The median $Pcrit_{AM30} - Pcrit_{SM30}$ difference was $-6.2[-22.0;-2.3]$ cmH₂O ($p = 0.078$) (mean difference: -16.9 ± 25.2 cmH₂O). At 48 h, 4 out of 7 patients were responders after AM versus only one patient after SM ($p = 0.266$). Three of the responders 30 min after AM were still responders at 48 h. Variations of Pcrit after AM ($Pcrit_{AM48}$) and SM ($Pcrit_{SM48}$) were $-9.2[-20.9;-1.8]$ ($p = 0.031$) cmH₂O and $+1.9[-3.3; 12.4]$ cmH₂O ($p = 0.81$),

Table 1 Baseline characteristics

| N = 9 | | | |
|--|--------------------------------------|----------------------|------|
| Age (years) | 57 [50; 58] | | |
| Gender | 7 M/2F | | |
| Time since diagnosis (months) | 13 [2; 17] | | |
| OSAS treatment | CPAP =5; Oral appliance =1; none = 3 | | |
| AHI (number/h) | 31.0 [25.5; 33.2] | | |
| AI (number/h) | 16.9 [10.8; 19.2] | | |
| Time at SpO ₂ < 90% (%) | 2.8 [0.4; 5.4] | | |
| | Before AM | Before SM | p |
| BMI (kg/m ²) | 26.2 [24.8; 28.6] | 27.0 [25.3; 29.1] | 0.29 |
| Neck circumference (cm) | 40 [33; 42] | 41 [33; 42] | 0.93 |
| Epworth sleepiness score (/24) | 9 [5; 15] | 6 [5; 9] | 0.28 |
| Snoring (yes/no/unknown) | 5/2/2 | 6/1/2 | 0.81 |
| Pcrit ^a (cm H ₂ O) | -21.0 [-26.7; -18.7] | -26.6 [-37.0; -20.2] | 0.38 |
| Schirmer's test (left + right; mm/min) | 33 [22; 53] | 40 [19; 50] | 0.82 |

OSAS Obstructive Sleep Apnea Syndrome, CPAP Continuous Positive Airway Pressure, AHI Apnea Hypopnea Index, AI Apnea Index, AM Active manipulation, SM Sham manipulation, BMI Body Mass Index, Pcrit Critical Closing Pressure

^an = 7; Values are median [quartiles] or number of patients for gender, OSAS treatment and snoring

respectively. The median Pcrit_{AM48}-Pcrit_{SM48} difference was -26[-32.9;0.4] cmH₂O ($p = 0.109$).

Table 2 presents the number of responding patients 30 min after each manipulation with the comparison between AM and SM at 30 min and 48 h. An additional table presents the individual data of Pcrit (see Additional file 1).

Figure 3 presents the variations of Pcrit 30 min and 48 h after SM and AM, respectively.

Secondary endpoints (others than Pcrit)

Data for secondary endpoints were obtained at all visits in nine patients.

Sleepiness: The Epworth score decreased by -3[-5; 0] 48 h after AM and by -1[-1; 0] 48 h after SM; (AM-SM difference = -2[-4; 2]; $p = 0.50$).

Snoring: Before AM, six patients reported that they were snorers with snoring louder than speech, with missing data for three patients. Forty-eight hours after AM, three of the six snorers reported decreased intensity of snoring and three patients did not observe any difference ($p = 0.24$). Before SM, five patients reported

that they were snorers with snoring louder than speech, with missing data for four patients. Forty-eight hours after SM, none of the five snorers reported any improvement and one patient reported more intense snoring ($p = 1$).

Others endpoints

Data for others endpoints were obtained at all visits in nine patients.

Pain induced by AM and SM (VAS): All patients described sharp but tolerable and very brief pain during AM, and did not report any pain after SM. The median pain score on the visual analogue scale was 8.0 [6.0; 8.0] after AM and 0.0 [0.0; 1.0] after SM (difference: 6.5 [5.0; 8.0]; $p = 0.0089$).

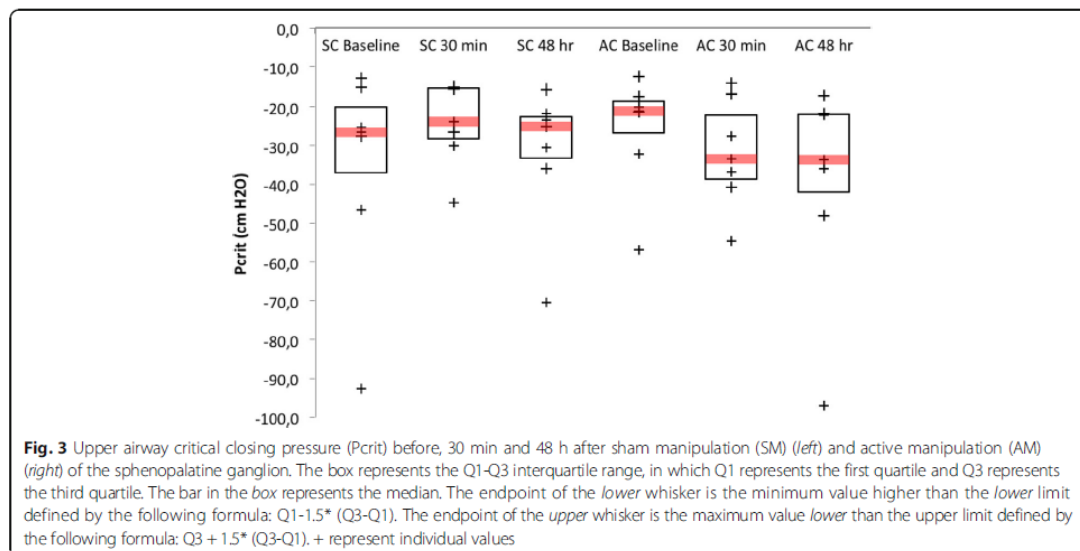
Lacrimation: Lacrimation increased by 11[-11; 24] mm/s after AM and decreased by -8[-10; 6] mm/s after SM (AM-SM difference = 10[-3; 22]; ns). Five patients presented increased lacrimation, one patient presented identical lacrimation and three patients presented decreased lacrimation after AM. Three patients presented increased lacrimation and six patients presented decreased lacrimation after SM.

Sensation questionnaire: Patients reported significantly more sensations after AM than after SM, independently of the randomized order of administration. Patients reported nociceptive ($n = 8$), tactile ($n = 4$) and gustatory ($n = 1$) sensations after AM. No patient reported any visual or auditory sensations. Only one patient reported tactile sensations, in the absence of any other sensations,

Table 2 Number of responding patients at 30 min and 48 h

| N = 7 | AM | SM | P |
|--------|----|----|--------|
| 30 min | 5 | 0 | 0.0209 |
| 48 h | 4 | 1 | 0.266 |

AM Active manipulation, SM Sham manipulation



after SM. Analysis of verbatim descriptions revealed marked differences in the sensations experienced by patients between AM and SM. After AM, patients described a reduction of nasal congestion and/or a feeling of breathing more easily through the nose ($n = 2$), a feeling of mouth opening ($n = 3$), brief paraesthesia of the face ($n = 5$), a taste of blood in the mouth with no apparent bleeding ($n = 1$), a feeling of relaxation or release ($n = 4$) and fatigue ($n = 1$). After SM, patients reported a feeling of pressure or vibration on the gum ($n = 4$), jaw popping ($n = 1$), a feeling of mouth opening ($n = 1$) and increased salivation ($n = 1$). An additional table presents the patients' verbatim descriptions after AM and SM (see Additional file 2). One patient reported resolution of latent headache present for 6 months.

Answer to the question: "Which manipulation was the active one?": six out of 9 patients reported being absolutely certain to have identified the active maneuver, but, they were all wrong. The three remaining patients answered that they were not able to determine which of the two manipulations was the active one.

An additional table presents the individual data of pain VAS, lacrimation, epworth and snoring, after AM and SM (see Additional file 1).

Discussion

This is the first study to demonstrate the effect of osteopathic manipulation of the SPG on the stability of the upper airways in awake patients evaluated by a physiological endpoint (upper airway critical closing pressure). More generally, this is the first study to demonstrate the effect of osteopathic manipulative treatment on this endpoint.

Methodological considerations

In the absence of any possibility to blind the osteopath performing the maneuver, we adopted a strategy derived from the "PROBE" concept (Prospective, Randomized, Open, Blinded, End-Point) [31], consisting of assessment of the endpoints by an investigator blinded to the nature of the intervention. However, in contrast to the PROBE design, we kept the patients blind to the treatment received. To this aim, particular attention was paid to the sham technique (same position of the patient and the osteopath, same instructions, same position of the osteopath's hand, same duration). A significant difference was observed between AM and SM in terms of the pain induced by the intervention, but in the end, debriefing showed that 3 patients could not decide which manipulation was the active one and that the 6 who thought that they had identified the active manipulation were wrong. We therefore believe that the blinding of the patients was successful (without deblinding) and, as a result, that this randomized crossover controlled trial can be considered double-blind (patients and endpoint allocators). It complies with current guidelines (CONSORT) [32] (see Additional file 3). We acknowledge that ideally the study should have been triple-blinded (Osteopath, Investigator, Patient), but due to the nature of the intervention (manual therapy), it was not possible to blind the Osteopath. Although triple-blind could not be achieved, we submit that the design of the study constitutes its major strong point. Of note, based on the clinical experience of osteopaths performing SPG manipulation, a difference was also expected in terms of the lacrimation induced by the two interventions. However, only a non-

significant trend towards a difference in lacrimation was observed (more marked lacrimation after AM).

Pcrit was used as the primary endpoint. Pcrit is a validated index of upper airway collapsibility [24], which has already been used in studies on OSAS, either during sleep [33] or in awake patients [25] in pathophysiology studies or to evaluate the efficacy of treatment [25, 34]. In our study, we decided to evaluate Pcrit in awake patients for obvious practical reasons. Consequently, the results of this study cannot be extrapolated to sleep and further studies therefore need to be conducted in sleeping patients. Nevertheless, the choice of Pcrit in awake patients as the primary efficacy endpoint of osteopathic manipulation of the SPG in the context of a pilot study appears to be justified in view of the known abnormalities of upper airway stability in awake patients with OSAS [29], and the known abnormalities of ventilatory control (see introduction) [15, 35, 36]. Pcrit measured in awake patients has been shown to be correlated with the contractile and metabolic properties of upper airway muscles [37]: it therefore appears reasonable to consider that Pcrit could constitute a relevant index to test the effect of an intervention with a presumed neuromodulation mechanism. The cut-off of -4 cm H₂O used to define responding patients in this study is consistent with various data reported in the literature. For example, a study conducted in 54 OSAS patients showed that a -3.0 cm H₂O variation of Pcrit during sleep was sufficient to confirm improvement of upper airway stability in response to a therapeutic intervention [30]. A -4 cm H₂O variation of Pcrit in awake patients corresponds to a sufficient increase of upper airway stability to avoid the obstructive events on inspiration [29], as, at each inspiration, the diaphragm produces a negative pressure that tends to close the upper airways and generate obstructive events when it is not counterbalanced by contraction of upper airway dilator muscles, mainly genioglossus [38]. Increased diameter [39] and greater stability of the upper airways [29] are therefore observed during inspiration.

Clinical and pathophysiological considerations

A significantly higher proportion of patients experienced a -4 cm H₂O improvement of Pcrit at 30 min after AM than after SM, reflecting a significant effect of AM on upper airway stability. However, the difference in relative variation of Pcrit between AM and SM was not significant due to a lack of power induced by the marked interindividual variability, as a total of 66 subjects would have been necessary under two-sided conditions, with a power of 90% and a type I error of 0.05 to demonstrate a significant difference between the two groups on the basis of the values observed. Future studies will therefore need to determine the characteristics of responding patients.

In several patients, AM unblocked the nose and induced a series of sensory and somatosensory sensations, not observed after SM, suggesting autonomic neuromodulation, possibly via postganglionic parasympathetic blockade [19], as similar features have been described during implanted electrical stimulation of the SPG, used for the treatment of cluster headache [40, 41]. One patient in our study reported resolution of latent headache present for 6 months, thereby supporting the hypothesis of a similar type of neuromodulation mechanism induced by osteopathic manipulation of the SPG. The target of action of OMT could prove to be the proximal pharynx, as several patients reported easier nose breathing after AM, and the proximal pharynx corresponds to the zone of distribution of nerve fibres derived from the SPG. It could be useful to measure nasal obstruction by nasal peak flow meter in a subsequent study.

Limitations

Despite the small sample size, this study identified a possible effect of a single osteopathic manipulation of the SPG on upper airway stability in awake patients, but does not justify any conclusions concerning the efficacy of this intervention in the treatment of OSAS. These preliminary results need to be confirmed by studies based on larger sample sizes and comprising evaluation of the apnoea-hypopnoea index. The choice to study the effect of a single osteopathic technique and to apply identical treatment to all patients allowed us to precisely identify the effects of this technique by minimizing possible biases. We are aware that this approach does not constitute the classical approach in osteopathic manipulative treatment, in which treatment is generally adapted to the patient's needs and a combination of several techniques is usually proposed. This study suggests that osteopathic manipulation of the SPG induces a neuromodulation effect and improves the stability of the pharynx, but the mechanism of action and the duration of the effects produced cannot be more precisely defined. Although inhibition of postganglionic parasympathetic activity by osteopathic manipulation of the SPG appears likely, especially in view of resolution of blocked nose, modulation of sympathetic activity cannot be excluded in view of the increased lacrimation observed in some patients. The duration of the effect of OMT could not be determined in the present study. Nevertheless, a free interval of 3 weeks appeared to be sufficient to ensure the absence of a carryover effect. Finally, this study suggests the existence of responding patients, but their precise profile could not be identified.

Conclusions

This study validates the feasibility of randomized, double-blind, controlled studies to evaluate the efficacy

of osteopathic manipulation of the SPG in OSAS patients, particularly by validation of a sham osteopathic manipulation technique. These results provide the proof of concept of a significant effect of osteopathic manipulation of the SPG on upper airway stability in OSAS patients. Certain elements (relief of nasal obstruction, lacrimation, somatosensory sensations) suggest a neuro-modulation mechanism of action of osteopathic manipulation of the SPG on the pharyngeal region. These data must be confirmed by a study on a larger sample size of patients, based on a more specific efficacy endpoint of OSAS, such as the apnoea-hypopnoea index.

Additional files

Additional file 1: "additional table: individual data". Individual data of Pcrit, pain VAS, lacrimation, epworth and snoring, after AM and SM. (DOCX 24 kb)

Additional file 2: "additional table: verbatim". Patients' verbatim descriptions after AM and SM, derived from the sensation questionnaire. (DOCX 17 kb)

Additional file 3: "CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial". Checklist of information and page numbers where these informations can be found. (DOC 217 kb)

Abbreviations

AHI: Apnoea-hypopnoea index; AM: Active manipulation; CPAP: Continuous positive airway pressure; MAD: Mandibular advancement device; OSAS: Obstructive sleep apnoea syndrome; Pcrit: Upper airway critical closing pressure; SM: Sham manipulation; SPG: Sphenopalatine ganglion

Acknowledgements

The authors are grateful to Mr. Anthony Saul, professional medical writer and editor, for his help with English style and grammar, and Mr. Robin Jacqueline for Fig. 2 artwork.

Funding

This research was legally sponsored by the non-profit association ADOREPS ("Association pour le Développement et l'Organisation de la Recherche en Pneumologie et sur le Sommeil").

Availability of data and materials

All data generated or analysed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].

Authors' contributions

VA was a major contributor to conception and design; performed inclusion of patients and clinical examination, analysis of data including Pcrit data and was a major contributor to writing the manuscript. OJ performed all active and sham manipulations of sphenopalatine ganglion and was involved in study design. IA was involved in conception and writing. TS was involved in conception, design and writing. All authors have read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the *Comitée for the Protection of Human Research Participants, Paris VI (Comitée de Protection des Personnes Ile-de-France VI, Paris, France)* (IEC/IRB). Patients were informed and gave their written consent to participate.

Consent for publication

Not applicable

Competing interests

Mr. Olivier Jacq declares no competing interests.

Dr. Isabelle Arnulf reports: Speakers' Bureau for UCB: not related to the study. Dr. Thomas Similowski reports personal fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim France, GlaxoSmithKline France, Invacare, Mundipharma, Teva Pharma, Lungpacer Inc., Pierre Fabre Médicaments; personal fees and nonfinancial support from Novartis France, grants from Covidien, Phillips, grants and other funding from Air Liquide Medical Systems. None of the above is related to the study.

Dr. Valérie Attali reports: investigational device for Somnomed, Resmed and Imthera; grant/research Support from Resmed to Pitié-Salpêtrière hospital (no fees to V Attali); and consultant for Nyxoah. None of the above is related to the study.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, INSERM, UMR51158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, Paris, France. ²AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service d'Exploration des Pathologies du Sommeil (Département "R3S"), 47-83 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France. ³Department of Sleep Medicine ("Service des Pathologies du Sommeil"), Pitié-Salpêtrière Hospital, 47-83 Bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.

Received: 17 May 2017 Accepted: 7 December 2017

Published online: 20 December 2017

References

- Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736–47.
- Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med*. 1999;340(11):847–51.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046–53.
- Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respiology*. 2013;18(1):61–70.
- Levy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbe F, McEvoy RD, Somers VK, Lavie L, Pepin JL. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:15015.
- Vecchierini MF, Attali V, Collet JM, d'Ortho MP, El Chater P, Kerbrat JB, Leger D, Monaca C, Monteyrol PJ, Morin L, et al. A custom-made mandibular repositioning device for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: the ORCADES study. *Sleep Med*. 2015;19(2016):131–140.
- Attali V, Chaumereuil C, Arnulf I, Golmard JL, Tordjiman F, Morin L, Goudot P, Similowski T, Collet JM. Predictors of long-term effectiveness to mandibular repositioning device treatment in obstructive sleep apnoea patients after 1000 days. *Sleep Med*. 2016;27–28:107–14.
- Skobel E, Kamke W, Bonner G, Alt B, Purucker HC, Schwaab B, Einwang HP, Schroder K, Langheim E, Voller H, et al. Risk factors for, and prevalence of, sleep apnoea in cardiac rehabilitation facilities in Germany: the Reha-Sleep registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(7):820–30.
- Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnoea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):996–1004.
- Series F. Upper airway muscles awake and asleep. *Sleep Med Rev*. 2002;6(3):229–42.
- Carrera M, Barbe F, Sauleda J, Tomas M, Gomez C, Santos C, Agusti AG. Effects of obesity upon genioglossus structure and function in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2004;23(3):425–9.
- Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Torigian DA, Alavi A, Schwab RJ. Metabolic activity of the tongue in obstructive sleep apnoea. A novel application of FDG positron emission tomography imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(11):1416–25.
- Sunnergren O, Brostrom A, Svanborg E. Soft palate sensory neuropathy in the pathogenesis of obstructive sleep apnoea. *Laryngoscope*. 2011;121(2):451–6.
- Ramchandren S, Gruis KL, Chervin RD, Lisabeth LD, Concannon M, Wolfe J, Albers JW, Brown DL. Hypoglossal nerve conduction findings in obstructive sleep apnoea. *Muscle Nerve*. 2010;42(2):257–61.

15. Launois C, Attali V, Georges M, Raux M, Morawiec E, Rivals I, Arnulf I, Similowski T. Cortical drive to breathe during wakefulness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2015;38(11):1743–9.
16. Tsai YJ, Ramar K, Liang YJ, Chiu PH, Powell N, Chi CY, Lung TC, Wen-Yang Lin W, Tseng PJ, MY W, et al. Peripheral neuropathology of the upper airway in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev*. 2013;17(2):161–8.
17. Rousseau E, Silva C, Gakwaya S, Series F. Effects of one-week tongue task training on sleep apnea severity: a pilot study. *Can Respir J*. 2015;22(3):176–8.
18. Guimaraes KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(10):962–6.
19. Robbins MS, Robertson CE, Kaplan E, Ailani J, Charleston L, Kuruvilla D, Blumenfeld A, Berliner R, Rosen NL, Duarte R, et al. The sphenopalatine ganglion: anatomy, pathophysiology, and therapeutic targeting in headache. *Headache*. 2016;56(2):240–58.
20. Khan S, Schoenen J, Ashina M. Sphenopalatine ganglion neuromodulation in migraine: what is the rationale? *Cephalalgia*. 2014;34(5):382–91.
21. Mojica J, Mo B, Ng A. Sphenopalatine ganglion block in the management of chronic headaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(6):27.
22. Caporossi: traitement ostéopathique de la sphère ORL. In: *Traité pratique d'ostéopathie crânienne*. edn. D. V. Editor. France:Aix en provence; 1992. p. 758.
23. Kalamir A, Graham PL, Vitiello AL, Bonello R, Pollard H. Intra-oral myofascial therapy versus education and self-care in the treatment of chronic, myogenous temporomandibular disorder: a randomised, clinical trial. *Chiropr Man Therap*. 2013;21:17.
24. Schwartz AR, Smith PL, Wise RA, Gold AR, Permutt S. Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol* (1985). 1988;64(2):535–42.
25. MC S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, Haight JS, Bradley TD. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;161(3):306–12.
26. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540–5.
27. Zeev MS, Miller DD, Latkany R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:581–90.
28. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2008.
29. Series F, Verin E, Similowski T. Impediment in upper airway stabilizing forces assessed by phrenic nerve stimulation in sleep apnea patients. *Respir Res*. 2005;6:99.
30. Kirkness JP, Peterson LA, Squier SB, McGinley BM, Schneider H, Meyer A, Schwartz AR, Smith PL, Patil SP. Performance characteristics of upper airway critical collapsing pressure measurements during sleep. *Sleep*. 2011;34(4):459–67.
31. Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. *Prospective Randomized Open Blinded End-Point*. *Blood Press*. 1992;1(2):113–9.
32. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med*. 2010;8:18.
33. Patil SP, Punjabi NM, Schneider H, O'Donnell CP, Smith PL, Schwartz AR. A simplified method for measuring critical pressures during sleep in the clinical setting. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(1):86–93.
34. Bosshard V, Masse JF, Series F. Prediction of oral appliance efficiency in patients with apnoea using phrenic nerve stimulation while awake. *Thorax*. 2011;66(3):220–5.
35. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest*. 1992;89(5):1571–9.
36. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(6 Pt 1):1880–7.
37. Series F, Cote C, Simoneau JA, St Pierre S, Marc I. Upper airway collapsibility, and contractile and metabolic characteristics of musculus uvulae. *FASEB J*. 1996;10(8):897–904.
38. Strohl KP, Hensley MJ, Hallett M, Saunders NA, Ingram RH Jr. Activation of upper airway muscles before onset of inspiration in normal humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1980;49(4):638–42.
39. Schwab RJ, Gefter WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(5):1385–400.
40. Narouze S, Kapural L, Casanova J, Mekhail N. Sphenopalatine ganglion radiofrequency ablation for the management of chronic cluster headache. *Headache*. 2009;49(4):571–7.
41. Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, Lainez MJ, Gaul C, Goodman AM, Caparso A, May A. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*. 2013;33(10):816–30.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



RESEARCH

Open Access

Normal sleep on mechanical ventilation in adult patients with congenital central alveolar hypoventilation (Ondine's curse syndrome)



Valérie Attali^{1,2,3*}, Christian Straus^{1,3,4}, Michel Pottier², Marie-Annick Buzare², Capucine Morélot-Panzini^{1,5,6}, Isabelle Arnulf^{2,3,7†} and Thomas Similowski^{1,3,6†}

Abstract

Background: The purpose of this study was to describe the sleep structure (especially slow wave sleep) in adults with congenital central hypoventilation syndrome (CCHS), a rare genetic disease due to mutations in the PHOX2B gene. Fourteen patients aged 23 (19.0; 24.8) years old (median [1st-3rd quartiles]) with CCHS underwent a sleep interview and night-time attended polysomnography with their ventilatory support. Their sleep variables were compared to those collected in 15 healthy control subjects matched for age, sex and body mass index.

Results: The latency to N3 sleep was shorter in patients (26.3 min [24.0; 30.1]) than in controls (49.5 min [34.3; 66.9]; $P = 0.005$), and sleep onset latency tended to be shorter in patients (14.0 min [7.0; 20.5]) than in controls (33.0 min [18.0; 49.0]; $P = 0.052$). Total sleep time, sleep stage percentages, sleep fragmentation as well as respiratory and movement index were within normal ranges and not different between groups.

Conclusions: Normal sleep in adult patients with CCHS and adequate ventilator support indicates that the PHOX2B gene mutations do not affect brain sleep networks. Consequently, any complaint of disrupted sleep should prompt clinicians to look for the usual causes of sleep disorders, primarily inadequate mechanical ventilation. Shorter N3 latency may indicate a higher need for slow wave sleep, to compensate for the abnormal respiratory-related cortical activity during awake quiet breathing observed in patients with CCH.

Keywords: Congenital central hypoventilation syndrome, Ondine's curse syndrome, Sleep structure, Polysomnography, Slow wave sleep, Local sleep, Mechanical ventilation

Background

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is a rare genetic disease caused by mutations of the PHOX2B gene [1]. The syndrome is associated with multiple autonomic nervous system disorders. Patients with CCHS have profoundly impaired sensitivity to carbon dioxide and suffer from profound sleep-related hypoventilation. Consequently, right from birth, their

survival depends on mandatory ventilatory assistance during sleep. Clinical practice guidelines stipulate that polysomnography should be performed in patients with CCHS on a regular basis, twice-yearly then yearly, to assess ventilatory needs in all sleep stages [2]. However, no published data are available concerning sleep structure and sleep quality in patients with CCHS, although several factors could impact sleep architecture, including mechanical ventilation-related sleep alterations (e.g., giving rise to frequent alarms), as well as putative neurodevelopmental abnormalities due to the genetic defect, as observed in other genetic disorders, [3] changes in circadian rhythms (as already documented in children with CCHS [4]), or chronic anxiety (frequent in adult patients

* Correspondence: valerie.attali@aphp.fr

†Equal contributors

¹Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, INSERM, UMR5115B

²Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique², Paris, France

³Service des Pathologies du Sommeil, Hôpital Pitav-Salpêtrière, 47-83

Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris, Cedex 13, France

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



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

with CCHS [5]). In addition, adult patients with CCHS exhibit respiratory-related motor cortical activity during awake resting breathing, which is absent in normal individuals [6]. This activity is interpreted as a cooperative wake-related cortical mechanism supplementing the deficient medullary ventilatory drive [6]. This hypothesis has recently been supported by the observation of similar cortical activity in normal subjects continuing to breathe despite experimental hypocapnia, namely in a situation in which medullary ventilatory drive is reduced [7]. Because activation of neuronal populations during wakefulness may be followed by higher local sleep in the corresponding cortical areas (as shown by increased local slow wave sleep activity after a localized learning task [8] or after excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation [9]), the respiratory-related cortical activity observed in CCHS could increase slow wave sleep. Consequently, this study was designed to compare sleep structure (especially slow wave sleep) in adult patients with CCHS vs. healthy controls.

Methods

Participants

Fourteen of the 17 adult patients with CCHS followed at the adult branch of the French national reference center for this disease at the time of the study were included (age: 23 [22; 26] years old, median [1st-3rd quartile]). To ensure a homogeneous study population comparable to the control population, three patients from the adult CCHS cohort were not included (two patients with late onset CCHS -one woman aged 49 and one man aged 37 at the time of the diagnosis-, and one 27-year-old patient with a neonatal diagnosis of CCHS -frameshift mutation- but documented anoxic brain lesions and severe psychiatric disorders requiring psychotropic treatment most likely to affect sleep). All included patients had been diagnosed with CCHS soon after birth and, for the first 18 years of life, had been followed-up at least annually by the French reference center for CCHS, in addition to their usual care and home mechanical ventilation management. PHOX2B abnormalities consisted of alanine expansion in 13 cases (25 alanine, $n = 5$; 26, $n = 3$; 27, $n = 2$; 29, $n = 1$; 30, $n = 1$ and 31, $n = 1$) and frameshift mutation in 1 case. None of the patients had a history of cor pulmonale or polycythemia or any other evidence suggesting insufficient ventilatory support. Serum hemoglobin was 13.1 [12.6–13.6] g/100 ml at the time of polysomnography. None of the patients included in the study had gross evidence of neurocognitive delay. All patients had completed a normal schooling program in the French system since early childhood. At the time of the study, six were still attending secondary school, five had graduated at the end of high school, and 3 were university students. None of the participating patients

took medications likely to impair sleep structure. Four patients were still tracheotomized and ten had been transitioned to noninvasive ventilation. One patient suffered from permanent hypoventilation requiring 24-h-a-day ventilatory assistance (diaphragm pacing during the day, mechanical ventilation during the night). All other patients were ventilated only during sleep, but three of them had documented diurnal hypercapnia. All patients had undergone at least one previous in-lab polysomnography, whether as children or as adults. They were informed that their clinical parameters collected during routine clinical care could be used for research purposes and they did not refuse this procedure. Fifteen healthy subjects matched for age, gender and body mass index and devoid of any sleep complaints were recruited by word of mouth during the same period, signed an informed consent and received financial compensation. They were selected for Epworth sleepiness scale ≤ 10 , absence of any sleep complaints, absence of chronic sleep deprivation, and absence of chronic use of sedative drugs or alcohol. They were free of any respiratory disease. The protocol for patients was approved by the ethics committee of the National Sleep Medicine Society (*Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil*). Data concerning healthy subjects were extracted from another sleep study, in which they were entered as controls and which had been approved by an ethics committee (Comité de protection des personnes - Ile de France VI, Paris, France) [10].

Sleep monitoring

Patients and controls were interviewed about sleep symptoms and completed the Epworth sleepiness scale [11]. Sleep monitoring included EEG (Fp1/A2, C3/A2, C3/O1), left and right electro-oculograms, surface electromyogram of mentalis and left and right tibialis anterior muscles, respiratory flow at the mask for patients and nasal pressure plus tracheal sounds for controls, ECG, transcutaneous oxygen saturation, thoracic and abdominal efforts through piezoelectric belts and position monitoring. Patients underwent a single night-time attended polysomnography with their ventilatory support. The adequacy of the ventilatory support settings was documented during the polysomnography by the absence or quasi-absence of alarms, the absence of episodes of mask disconnection in patients receiving noninvasive mechanical ventilation, the absence of significant respiratory events (leaks or obstruction), and the absence of desaturation episodes. The mean SpO₂ during sleep was 97.5% [96.6; 98.1] and the time with SpO₂ below 90% was 0.0% [0.0; 0.2].

The corresponding control subjects were studied on two consecutive nights. During the first night, respiratory variables were recorded together with EEG, which

demonstrated the absence of sleep-disordered breathing. Their apnea-hypopnea index was 0.9 [0.0; 1.8], mean SpO₂ during sleep was 96.4% [96.1; 97.6] and the time with SpO₂ below 90% was 0.0% [0.0; 0.0]. During the second night, designed to compare controls with CCHS patients, in order to attenuate the influence of the first night effect, the respiratory sensors were removed to improve comfort. Given the high repeatability of the night-to-night apnea-hypopnea index in normal subjects [12], it is reasonable to assume that respiratory events were not more frequent during the second night than during the first night.

Sleep stages, and motor and respiratory events were scored by a single experienced scorer blinded to the status (patient or control) of the participants (MAB), according to international criteria [13].

Statistical analysis

Data were expressed as median and interquartile range. Between-group comparisons were performed using the Mann-Whitney test for continuous measures (anthropometric and sleep data) and Fisher's exact test for gender, using online university software resources (biostatv.sen-tiweb.fr). A P value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

No significant difference was observed between patients and controls in terms of gender, age, body mass index, and score on the Epworth sleepiness scale (Table 1). No patient or healthy subject complained of insomnia, restless legs syndrome, nightmares, nocturia, morning headache, morning fatigue, daytime fatigue, excessive daytime sleepiness and need for a daytime nap. Sleep structure was normal in both groups. The latency to sleep onset tended to be shorter in patients than in controls, ($P = 0.052$). The latency to N3 sleep was shorter in patients than in controls ($P = 0.005$). No other difference was observed in terms of sleep duration, continuity, architecture, and fragmentation, as well as periodic leg movement index. The three patients exhibiting diurnal hypercapnia had normal hypnograms. The N1 percentages were 2.8, 5.2 and 4% of total sleep time, respectively. The N2 percentages were 48.8, 49.7 and 45.6%. The N3 percentages were 34.3, 25.7 and 27.5%. The REM percentages were 14.2, 19.5 and 22.9%. Mean SaO₂ during sleep (97.7, 98.1, and 98.5%, respectively of), and minimal SaO₂ (91, 95 and 98%, respectively) were in the adequate range.

Discussion

This study (seemingly the first to describe the sleep structure in adult patients with CCHS) shows that these patients, when adequately ventilated, do not exhibit any

Table 1 Demographic, clinical, respiratory and sleep variables in patients with congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) and healthy controls

| | Patients with CCHS | Healthy Controls | P value |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Number | 14 | 15 | |
| Gender, F/M | 9/5 | 11/4 | 0.70 |
| Age, y | 23.0 (19.0; 24.8) | 23.0 (22.0; 26.0) | 0.42 |
| Body mass index, kg/m ² | 21.7 (20.7; 24.0) | 21.7 (20.1; 22.8) | 0.95 |
| Epworth sleepiness score, 0-24 | 7 (2; 8) | 6 (4; 7) | 0.73 |
| NM/Tracheotomy | 10/4 | NA | NA |
| Blood gases | | | |
| pH | 7.42 (7.38; 7.44) | NA | NA |
| PaCO ₂ , mmHg | 40 (34; 44) | NA | NA |
| PaO ₂ , mmHg | 101 (86; 112) | NA | NA |
| Awake SpO ₂ , % | 98 (96; 99) | NA | NA |
| Total sleep period, min | 514.5 (489.5; 585.8) | 552.0 (522.5; 588.5) | 0.47 |
| Total sleep time, min | 484.0 (432.8; 512.3) | 500.0 (446.5; 540.0) | 0.42 |
| Sleep efficiency, % | 93.7 (82.9; 95.1) | 92.9 (88.6; 95.0) | 0.86 |
| Latency to, min | | | |
| Sleep onset | 14.0 (7.0; 20.5) | 33.0 (18.0; 49.0) | 0.052 |
| N3 | 26.3 (24.0; 30.1) | 49.5 (34.3; 66.9) | 0.005 |
| REM sleep | 64.5 (52.3; 81.5) | 64.0 (56.5; 69.0) | 0.95 |
| Sleep stages, min | | | |
| N1 | 17.5 (10.5; 25.5) | 26.0 (15.5; 32.0) | 0.21 |
| N2 | 209.5 (187.3; 247.0) | 223.0 (190.0; 245.5) | 0.65 |
| N3 | 117.0 (109.8; 133.8) | 120.0 (106.0; 142.0) | 0.83 |
| REM sleep | 110.0 (90.3; 122.3) | 126.0 (109.0; 133.0) | 0.11 |
| Arousal ₆₀ (/h) | 13.3 (8.5; 17.4) | 11.5 (9.2; 15.2) | 0.79 |
| Periodic leg movements (/h) | 0.1 (0.0; 3.3) | 0.2 (0.0; 0.7) | 0.95 |

NA not available, NM noninvasive ventilation, Values are median (interquartile range)

sleep abnormalities according to a standard polysomnography approach. Normal sleep in this genetically homogeneous CCHS cohort suggests that the genetic PHOXB2 defect does not directly impact the brain structures responsible for sleep and wake. Autonomic dysregulation during sleep was not assessed in this study, and we therefore cannot exclude the hypothesis that autonomic abnormalities such as hypothermia occurred in the CCHS group. However, such abnormalities apparently did not affect sleep architecture. Failure to achieve adequate mechanical ventilation during sleep in chronic respiratory or neurorespiratory diseases requiring ventilatory support during sleep is associated with impaired sleep efficiency and architecture [14, 15]: by analogy, CCHS patients reporting sleep complaints should be primarily investigated for adequate mechanical

ventilation. Of note, the majority of patients (ten patients) were using noninvasive ventilation (the four remaining patients were still tracheotomized), which is an effective modality to treat acute respiratory distress in children with central nervous system disorders [16], and is recommended after the age of 6 to 8 years and in adults in patients with stable CCHS [2], and all patients had optimal respiratory support.

Although situated in the normal range in both groups, the latency to N3 sleep was shorter in patients than in controls, and sleep onset latency tended to be shorter in patients. A reduction of sleep onset and N3 latencies has been related to improved sleep continuity and quality in other studies [17]. These signs of excellent sleep in CCHS suggest that patients relaxed more rapidly (shorter sleep onset latency) than controls and that their cortical neurons slowed and synchronized more rapidly during sleep (shorter N3 sleep latency). A “first night effect” (which affects sleep onset latency, as well as REM sleep onset latency and sleep efficiency) could artificially prolong the sleep onset latency in controls (who are less used to sleeping with equipment), but not in patients (who are used to sleeping with mechanical ventilation since birth and who regularly undergo sleep and oxygen saturation monitoring). However, this effect was unlikely, as the comparison was based on the second night in controls, and in view of the absence of any other evidence of impaired sleep (normal and similar sleep efficiency, duration, structure, as well as normal REM sleep latency and arousal index). Alternatively, patients with CCHS could be more isolated from noises and external disturbances that prolong sleep onset latency. In this respect, children with CCHS have a dysfunction of brainstem auditory pathways [18], which may contribute to “sensory isolation” during sleep and reduce the ability of the brain to monitor signals despite their possibly vital importance (e.g., ability to detect ventilator alarms). However, this speculative interpretation is not supported by a lower arousal index in patients with CCHS.

The more rapid installation of N3 sleep (and rapid synchronization and slowing down of cortical neuron activity) may indicate a greater need for sleep in patients with CCHS. The need to use a cortical network to breathe during wakefulness could possibly be compensated by enhanced restoration of the same cortical network during sleep under mechanical ventilation, as patients with CCHS exhibit abnormal respiratory-related cortical activity during awake quiet breathing [6], which could result in a “compensatory” increase in slow wave sleep [8, 9]. However, N3 time was normal and similar in the CCHS and control groups. It would be interesting to determine whether more subtle signs of cortical restoration, such as diffuse or localized changes in the EEG power spectrum (e.g., increases in delta power), are

observed in these patients. However, the routine EEG montage was too limited to allow this spatial analysis. The small size of our sample also prevented us from drawing any other conclusions. This limitation is inherent to any exceptional disease, but is partially compensated in this case by the genetic and age homogeneity of the CCHS group.

Conclusion

From a pragmatic point of view, this study shows that sleep is basically normal in adult patients with CCHS when they are adequately ventilated. This is reassuring information for patients and their families. It also means that any sleep complaint should prompt clinicians to look for abnormalities unrelated to the genetic disorder itself, primarily inadequate control of alveolar ventilation, regardless of its mechanisms.

Abbreviations

CCHS: Congenital central hypoventilation syndrome

Acknowledgments

The authors are grateful to Mr Anthony Saul, professional medical writer and editor, for his help with English style and grammar.

Funding

No financial support for this study.

Availability of data and materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Authors' contributions

VA was a major contributor to conception and design; performed clinical examination, analyzed and interpreted polysomnographies and was a major contributor to writing of the manuscript. CS performed clinical examination of CCHS patients and was involved in design. MP performed clinical examination of controls and interpreted polysomnographies. MAB interpreted all polysomnographies of the CCHS group. CMP was involved in conception, design and writing. IA was a major contributor to conception and design; analyzed and interpreted data of the control group and was a major contributor to writing of the manuscript. TS was a major contributor to conception, design and writing of the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

Authors' information

VA, CS, CMP, IA and TS are involved in the adult CCHS French Reference Center (*Branche "Adultes" du Centre de Référence du Syndrome d' Ondine*).

Competing interests

Dr ATTALI reports: investigational device for Somnosed, Resmed and Imthera; grant/research Support from Resmed to Pitié-Salpêtrière hospital (no fees to V Attali); and consultant for Nyxoah. None of these activities are related to the present study. Dr STRAUS declares that he has no competing interests. Dr POTTIER declares that he has no competing interests. Dr BUZARE declares that she has no competing interests. Dr MORELOT-PANZINI declares that she has no competing interests. Dr ARNULF reports: Speakers' Bureau for UCB; not related to the study. Dr SIMIŁOWSKI reports personal fees from Almirall France, AstraZeneca France and corporate, Boehringer Ingelheim France, GlaxoSmithKline France, Invacare, Mundipharma, Teva Pharma, Lungpacer Inc, Pierre Fabre Médicaments, Takeda; personal fees and non-financial support from Novartis France, grants from Covidien, Phillips, grants and other from Air Liquide Medical Systems; In addition, Dr SIMIŁOWSKI has obtained a patent for a brain ventilator interface. None of these activities are related to the present study.

Consent for publication

NA.

Ethics approval and consent to participate

The protocol was approved by the ethics committee of the National Sleep Medicine Society (*Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil*). Patients were informed and provided their consent to participate.

Author details

¹Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, INSERM, UMR1158 "Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique", Paris, France. ²Service des Pathologies du Sommeil, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris, Cedex 13, France. ³Branche "Adultes" du Centre de Référence du Syndrome d'Ondine, F-75013 Paris, France. ⁴Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires de l'Exercice et de la Dyspnée EFRED, F-75013 Paris, France. ⁵Unité ambulatoire d'Assistance Respiratoire à Domicile, F-75013 Paris, France. ⁶Service de Pneumologie et Réanimation Médicale, Département R3S, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière Charles Foix, AP-HP, F-75013 Paris, France. ⁷Brain Research Institute-UPMC Paris 6 Univ Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Paris, France.

Received: 2 September 2016 Accepted: 11 January 2017

Published online: 23 January 2017

References

- Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, Trang H, de Pontual L, Gener B, Trochet D, Etchevers H, Ray P, Simonneau M, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet.* 2003;33(4):459–61.
- Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H. An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(6):626–44.
- Robinson-Shelton A, Malow BA. Sleep disturbances in neurodevelopmental disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(1):6.
- Saiyed R, Rand CM, Carroll MS, Koliboski CM, Stewart TM, Brogadir CD, Kenny AS, Petersen EK, Carley DW, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): circadian temperature variation. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(3):300–7.
- Verkaeren E, Brion A, Hurbault A, Chenivresse C, Morelot-Panzini C, Gonzalez-Bermejo J, Attali V, Similowski T, Straus C. Health-related quality of life in young adults with congenital central hypoventilation syndrome due to PHOX2B mutations: a cross-sectional study. *Respir Res.* 2015;16:80.
- Tremoureux L, Raux M, Hudson AL, Ranohavimparany A, Straus C, Similowski T. Does the supplementary motor area keep patients with Ondine's curse syndrome breathing while awake? *PLoS One.* 2014;9(1):e84534.
- Dubois M, Chenivresse C, Raux M, Morales-Robles A, Nierat MC, Garcia G, Navaro-Sune X, Chavez M, Martinerie J, Similowski T. Neurophysiological evidence for a cortical contribution to the wakefulness-related drive to breathe explaining hypocapnia-resistant ventilation in humans. *J Neurosci.* 2016;36(41):10673–82.
- Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning. *Nature.* 2004;430(6995):78–81.
- Huber R, Esser SK, Ferrarelli F, Massimini M, Peterson MJ, Tononi G. TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep. *PLoS One.* 2007;2(3):e276.
- Vernet C, Redolfi S, Attali V, Konofal E, Brion A, Frija-Orvoen E, Pottier M, Similowski T, Arnulf I. Residual sleepiness in obstructive sleep apnoea: phenotype and related symptoms. *Eur Respir J.* 2011;38(1):98–105.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540–5.
- Joosten SA, O'Donoghue FJ, Rochford PD, Barnes M, Hamza K, Churchward TJ, Berger PJ, Hamilton GS. Night-to-night repeatability of supine-related obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(5):761–9.
- Iber CA-Is, Chesson A, Quan S. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications; american academy of sleep medicine, 2007. 2007.
- Katzberg HD, Selegman A, Guion L, Yuan N, Cho SC, Katz JS, Miller RG, So YT. Effects of noninvasive ventilation on sleep outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. *J clin sleep med.* 2013;9(4):345–51.
- Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med.* 2014;108(2):329–37.
- Falsaperla R, Elli M, Pavone P, Isotta G, Lubrano R. Noninvasive ventilation for acute respiratory distress in children with central nervous system disorders. *Respir Med.* 2013;107(9):1370–5.
- Lazowski LK, Townsend B, Hawken ER, Jokic R, du Toit R, Milev R. Sleep architecture and cognitive changes in olanzapine-treated patients with depression: a double blind randomized placebo controlled trial. *BMC Psychiatry.* 2014;14:202.
- Trang H, Masri Zada T, Heraut F. Abnormal auditory pathways in PHOX2B mutation positive congenital central hypoventilation syndrome. *BMC Neurol.* 2015;15:41.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



CORTICAL DRIVE TO BREATHE DURING WAKING IN PATIENTS WITH OSAS

Cortical Drive to Breathe during Wakefulness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Claire Launois, MD^{1,*}; Valérie Attali, MD^{1,2,3,*}; Marjolaine Georges, MD¹; Mathieu Raux, MD, PhD^{1,2,4}; Elise Morawiec, MD^{1,2,5}; Isabelle Rivals, PhD^{1,6}; Isabelle Arnulf, MD, PhD^{1,2,3}; Thomas Similowski, MD, PhD^{1,2,5}

¹Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1158 "Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique", Paris, France; ²INSERM, UMR_S 1158 "Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique", Paris, France; ³AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service des Pathologies du Sommeil (Département "R3S"), Paris, France; ⁴AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Surveillance Post-Interventionnelle et d'Accueil des Polytraumatisés (Département d'Anesthésie Réanimation), Paris, France; ⁵AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Pneumologie et Réanimation Médicale (Département "R3S"), Paris, France; ⁶Ecole Supérieure de Physique et de Chimie de la Ville de Paris, Paris, France; *co-first authors

Study Objectives: The obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) involves recurrent sleep-related upper airways (UA) collapse. UA mechanical properties and neural control are altered, imposing a mechanical load on inspiration. UA collapse does not occur during wakefulness, hence arousal-dependent compensation. Experimental inspiratory loading in normal subjects elicits respiratory-related cortical activity. The objective of this study was to test whether awake OSAS patients would exhibit a similar cortical activity.

Design: Descriptive physiology study.

Setting: Sleep laboratory in a large university affiliated tertiary hospital.

Patients: 26 patients with moderate OSAS according to polysomnography ($5 < \text{apnea-hypopnea index [AHI]} \leq 30$, $n = 14$) or severe OSAS ($\text{AHI} > 30$, $n = 12$); 13 non-OSAS patients for comparison.

Interventions: None.

Measurements: Respiratory time-locked electroencephalographic segments ensemble averaged and analyzed for slow premotor potentials preceding inspiration ("pre-inspiratory potentials" [PIPs]).

Results: PIPs were present in 1/13 controls and 11/26 patients ($P = 0.0336$; 4/14 "moderate" and 7/12 "severe" patients). Awake OSAS patients therefore exhibit respiratory-related cortical activity during quiet breathing significantly more frequently than non-OSAS individuals. The corresponding PIPs resemble those observed during prepared voluntary inspirations and in response to experimental inspiratory loads in normal subjects, which involve a cortical network comprising the supplementary motor area.

Conclusions: A respiratory-related cortical activity could contribute to the increased neural drive to upper airway and to inspiratory muscles that has previously been described in obstructive sleep apnea, and could therefore contribute to the arousal-dependent compensation of upper airway abnormalities. Whether or not such cortical compensatory mechanisms have cognitive consequences remains to be determined.

Keywords: sleep apnea syndrome, control of breathing, cerebral cortex, pre-inspiratory potentials

Citation: Launois C, Attali V, Georges M, Raux M, Morawiec E, Rivals I, Arnulf I, Similowski T. Cortical drive to breathe during wakefulness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *SLEEP* 2015;38(11):1743–1749.

INTRODUCTION

The obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common disorder characterized by recurrent sleep-related upper airway collapse. The resulting apneas and hypopneas disrupt sleep, leading to daytime sleepiness and sleepiness-related accidents. They also induce repeated bursts of sympathetic activity and an elevated sympathetic tone that are considered to be responsible for the OSAS-associated increase in cardiovascular risk.¹ The pathophysiology of OSAS is complex and has not been fully elucidated. It involves anatomical factors responsible for upper airway narrowing and neural factors pertaining to upper airway control.^{2,3} Indeed, during wakefulness, OSAS patients present dysfunctional neuromechanical coupling of upper airway muscles and impaired upper airway stabilizing

forces.⁴ They can exhibit increased upper airway resistance and increased upper airway collapsibility.^{5,6} Stabilizing the upper airway by means of positive pressure or mandibular advancement can prevent upper airway collapse and constitute efficient treatments.

Remarkably, OSAS patients do not snore and do not experience upper airway collapse when they are awake. This suggests that arousal-dependent neural mechanisms compensate for the constraints imposed on inspiration by upper airway abnormalities. Increased activity of upper airway dilator muscles has been described in awake OSAS patients compared to controls,⁷ and loss of this activity at sleep onset is considered to be responsible for upper airway collapse.⁸ Similarly, a transcranial magnetic stimulation study found enhanced genioglossus responses in awake OSAS patients compared to controls.⁹ The brain substrate for the arousal-dependent compensation of upper airway abnormalities in OSAS remains unknown.

In healthy subjects, experimental inspiratory loading engages cortical networks.¹⁰ Electroencephalographic evidence of this activation has been obtained,¹¹ in the form of slow pre-inspiratory potentials that resemble the premotor potentials typical of movement preparation and that partly originate in the supplementary motor area (SMA).^{12,13} We therefore

Submitted for publication January, 2015

Submitted in final revised form May, 2015

Accepted for publication May, 2015

Address correspondence to: Prof. Thomas Similowski, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Pitié-Salpêtrière Hospital, 47-83 Bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13 France; Tel: 33 1 42 16 77 97; Fax: 33 1 70 24 72 82; Email: thomas.similowski@psl.aphp.fr

Table 1—Anthropometric and clinical characteristics of participants.

| | Non-OSAS AHI ≤ 5/h (n = 13) | Mild-to-Moderate OSAS 5 < AHI < 30/h (n = 14) | Severe OSAS AHI ≥ 30/h (n = 12) | Overall P value |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---|---------------------------------------|--------------------|
| Age (years) | 32 [31–36] ^{ab} | 63 [50–67] | 60 [50–64] | 3.10 ⁻⁵ |
| Gender (M/F) | 6/7 | 6/8 | 8/4 | 0.4336 |
| Body mass index (kg/m ²) | 22.6 [21.4–25.5] ^{ab} | 31.8 [27.8–37.2] | 32 [28.4–38.2] | 0.0003 |
| Neck circumference (cm) | 34 [32–37] ^{ab} | 42 [37–46] | 43 [40–45] | 0.004 |
| Epworth (/24) | 8 [5–12] | 11 [7–11] | 11 [9–12] | 0.90 |
| Nasal obstruction (/10) | 2 [1–2] | 2 [0–3] | 2 [1–4] | 0.59 |

Data are expressed as median and interquartile range (or number). P value in rightmost column: Kruskal-Wallis test for all comparisons except gender ($2 \times 3 \chi^2$). ^{a,b}: two-by-two comparisons when Kruskal-Wallis significant, as follows: ^aP < 0.05 for “non-OSAS” (AHI ≤ 5/h) versus “mild-to-moderate OSAS” (5 < AHI < 30/h), ^bP < 0.05 for “non-OSAS” (AHI ≤ 5/h) versus “severe” (AHI ≥ 30/h). OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; AHI, apnea-hypopnea index.

hypothesized that the “intrinsic” inspiratory resistive loading characteristic of OSAS could result in a similar pattern of cortical activation. We tested this hypothesis by looking for pre-inspiratory potentials on electroencephalographic recordings (EEG) performed in awake OSAS patients, in comparison to non-OSAS individuals in whom such an activity is not expected during resting breathing (as reviewed by Tremoureaux et al.¹⁴).

METHODS

Participants

We studied OSAS patients in whom overnight polysomnography (PSG, details below) demonstrated an apnea-hypopnea index (AHI) > 5 events/h (“OSAS group,” n = 26, divided into a “moderate OSAS” group, AHI ≤ 30, n = 14, and a “severe OSAS” group, AHI > 30, n = 12; Table 1). These patients had no history of respiratory or neurological disorders and did not take any form of psychotropic treatment. A control group of non-OSAS individuals (6 healthy subjects and 7 patients referred for suspected parasomnia but with normal PSG) was also studied (“non-OSAS” group, n = 13, Table 1). The study complied with the recommendations of the Declaration of Helsinki and received ethical clearance from the appropriate authority (*Comité de Protection des Personnes Ile-de-France 6, Pitié-Salpêtrière, France*). The participants received detailed information and provided written participation consent. Demographic data, body mass index (BMI), neck circumference, Epworth Sleepiness Scale, nasal obstruction and respiratory discomfort (visual analogue scales [VAS]) were recorded.

Polysomnography (PSG)

Participants underwent full-night standard polysomnography (PSG) (Medatec, France). PSG recordings were analyzed according to the 2013 update of the American Academy of Sleep Medicine rules for scoring respiratory events in sleep.¹⁵ Apnea was defined as absence of airflow ≥ 10 sec, hypopnea as reduction of airflow ≥ 30% associated with a decrease in oxygen saturation ≥ 3% or with a micro-awakening. The AHI was calculated as the number of apneas and hypopneas per hour of total sleep time (TST), including central and mixed apneas (that both accounted for less than 2% of apneas

on average). The arousal index was defined as the number of electroencephalographic arousals per hour of TST.

Respiratory-Related Cortical Activity

For this part of the study, the participants were comfortably seated in a chair in a quiet room. Fifteen-minute EEG recordings were performed with 14 scalp electrodes at Fz, FCz, Cz, Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, T7, T8, A1, and A2 (Acticap, Brain Products, Germany). Electrode impedance was maintained below 2Ω. The electrodes were connected to an EEG preamplifier (V-Amp, Brain Products GmbH, Germany) from which the signals were digitized at 2000 Hz. Respiratory flow was measured with a nasal oxygen cannula (GT013-101A, Greetmed, China) connected to a differential pressure transducer (FE141 Spirometer ADInstruments, Australia), from which the signal was digitized at 200 Hz (Powerlab 16/30 ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA). The EEG and respiratory signals were processed according to the method previously described.^{10,11} Briefly, the onset of inspiration was detected on the flow signal and the EEG signal was split into respiratory-synchronized segments starting 2.5 s before the beginning of inspiration and ending 1 s after its end. EEG segments with obvious artifacts (EEG gradient > 5 μV/ms; EEG amplitude > 50 μV; visible baseline fluctuations) were rejected. The remaining segments (≥ 72 for each subject) were ensemble averaged point-by-point. To identify pre-inspiratory potentials, the averaged EEG was visually inspected to detect negative inflections from baseline during the time window at which the potential was expected, namely 0.5–2 s before the onset of inspiration. This identification was conducted by a single investigator (CL) under blinded conditions. In the instance of a doubt, the recordings were examined by 2 other investigators, also under blinded conditions. A potential was considered present when the investigators reached a unanimous decision. Figure 1 summarizes the experimental setup and data processing.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using online university resources (biostatv.sentiweb.fr). Data are expressed as median and interquartile range. Continuous variables (anthropometric and sleep data) were compared by a Kruskal-Wallis test followed by Dunn post hoc test for two-by-two

Table 2—Sleep characteristics.

| | Non-OSAS AHI ≤ 5/h (n = 13) | Mild-to-Moderate OSAS 5 < AHI < 30/h (n = 14) | Severe OSAS AHI ≥ 30/h (n = 12) | Overall P value |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---|---------------------------------------|--------------------|
| Apnea-hypopnea index (n/h) | 0 [0–1] ^{ab} | 13 [10–15] ^c | 54 [34–63] | 4.10 ⁻⁸ |
| Total sleep time (min) | 489 [425–552] | 436 [380–497] | 433 [408–490] | 0.20 |
| N1 (min) | 14 [10–27] ^a | 7 [4–10] | 5 [4–11] | 0.04 |
| N2 (min) | 265 [220–271] | 240 [216–295] | 295 [261–319] | 0.18 |
| N3 (min) | 122 [97–128] ^{ab} | 77 [62–104] ^c | 43 [22–65] | 2.10 ⁻⁷ |
| REM sleep (min) | 90 [69–148] | 88 [68–116] | 84 [66–119] | 0.74 |
| Arousals (/h) | 7 [7–9] ^{ab} | 15 [11–20] ^c | 44 [30–51] | 6.10 ⁻⁷ |
| SpO ₂ awake (%) | 99 [98–99] | 98 [98–98] | 99 [98–100] | 0.13 |
| SpO ₂ < 90% asleep (%) | 0 [0–0] ^{ab} | 1 [0–3] ^c | 13 [6–26] | 3.10 ⁻⁸ |

Data are expressed as median and interquartile range. P value in rightmost column: Kruskal-Wallis test for all comparisons. ^{a,b,c}: two-by-two comparisons when Kruskal-Wallis significant, as follows: ^aP < 0.05 for “non-OSAS” (AHI ≤ 5/h) versus “mild-to-moderate OSAS” (5 < AHI < 30/h), ^bP < 0.05 for “non-OSAS” (AHI ≤ 5/h) versus “severe OSAS” (AHI ≥ 30/h), ^cP < 0.05 for “mild-to-moderate OSAS” (5 < AHI < 30/h) versus “severe OSAS” (AHI ≥ 30/h). OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; AHI, apnea-hypopnea index; REM: rapid eye movement, SpO₂, transcutaneous oxygen saturation by pulsed oximetry.

comparisons. Differences between the 3 groups regarding pre-inspiratory potentials were tested with Fisher exact test (3 × 2 contingency table for global significance followed by 2 × 2 contingency tables for two-by-two group comparisons). The difference between the non-OSAS group and the OSAS group and the difference between participants classified into “obese” and “non-obese” (threshold 30 kg/m²) were also tested. Finally, all the participants were stratified according to the presence or absence of a pre-inspiratory potential. Univariate comparisons between those 2 groups were conducted using the Mann-Whitney test. In an exploratory manner, the association of explanatory variables with the presence of pre-inspiratory potentials were also evaluated using multivariate logistic regression (Matlab version 8.3.0.73043 -R2014a-; Statistics Toolbox version 9.0). Age and the AHI (or obstructive apnea index) were always forced into the models. Only models with a goodness of fit (χ^2 statistic of comparison to the constant model) that was significant at the 0.05 level were considered, thus restricting the procedure to 3 or 4 variables models given the limited size of the study population. Two-tailed P values of the significance of their input variables were computed.

RESULTS

Demographic and Clinical Characteristics

Non-OSAS individuals were younger and had a lower BMI and neck circumference than OSAS patients (Table 1). Patients with mild-to-moderate OSAS and patients with severe OSAS were comparable.

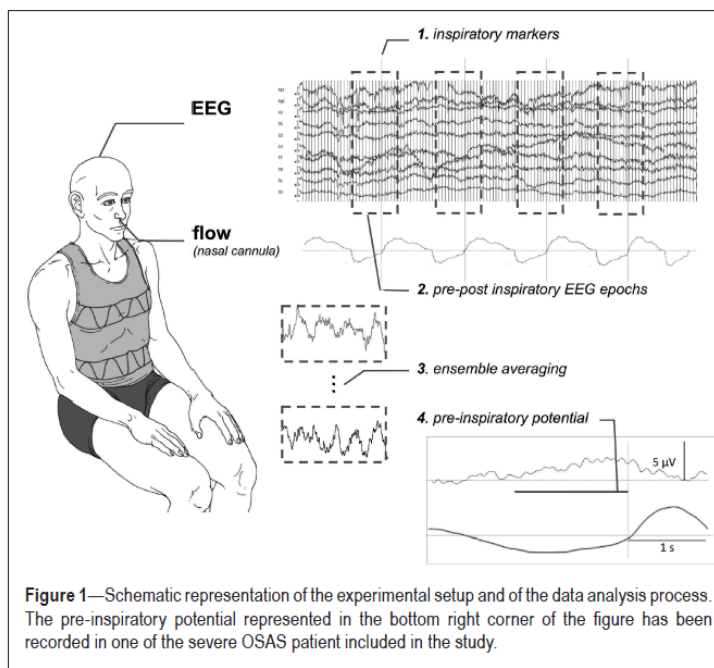


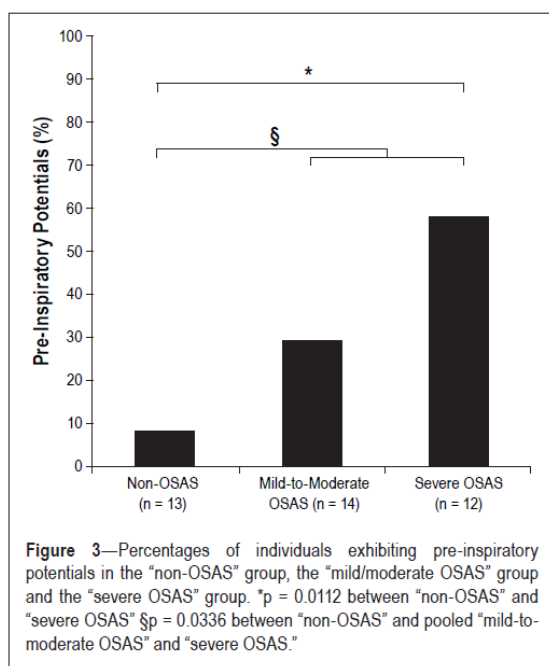
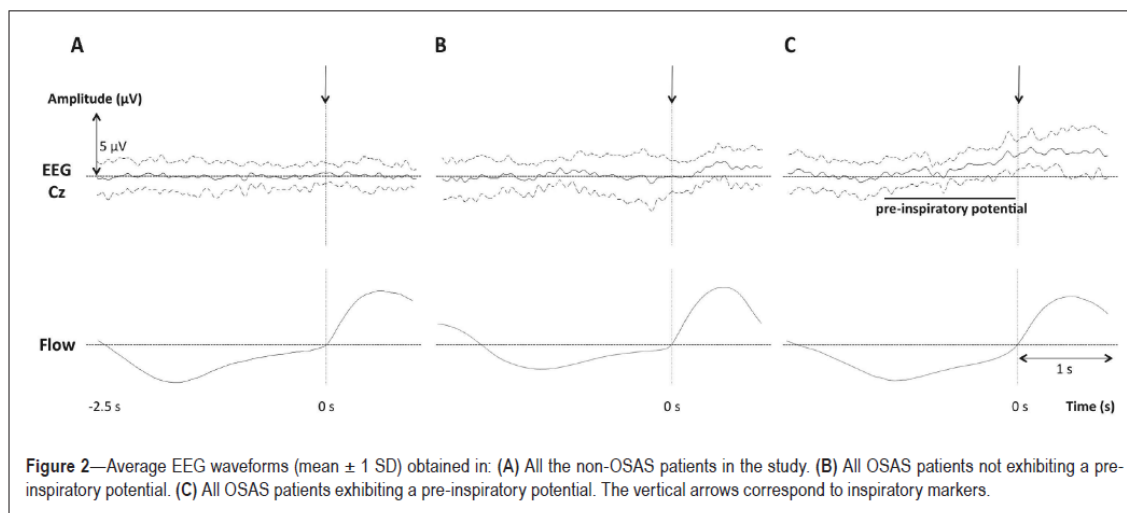
Figure 1—Schematic representation of the experimental setup and of the data analysis process. The pre-inspiratory potential represented in the bottom right corner of the figure has been recorded in one of the severe OSAS patient included in the study.

Sleep

The PSG results are shown in Table 2. Patients with severe OSAS had less N3 sleep, more arousals, and more severe oxygen desaturation than control individuals and patients with mild-to-moderate OSAS (P < 0.05).

Respiratory-Related Cortical Activity

Pre-inspiratory potentials were present in one of the thirteen non-OSAS individuals, 4 of the 14 patients with mild-to-moderate OSAS, and 7 of the 12 patients with severe OSAS (Figures 2 and 3). A significant difference existed between the



non-OSAS group and the severe OSAS group ($P = 0.0112$) and between the non-OSAS group and the OSAS group as a whole ($P = 0.0336$). No significant difference was observed between the non-OSAS group and the mild-to-moderate OSAS group ($P = 0.3259$) or between the mild-to-moderate OSAS group and the severe OSAS group ($P = 0.2329$). The latencies and amplitudes of the pre-inspiratory potentials, when present, were similar between groups (Table 3).

The incidence of pre-inspiratory potentials was not significantly different between obese and non-obese participants irrespective of OSAS.

Comparison of Participants with or without Pre-Inspiratory Potentials, Irrespective of OSAS Status

Univariate comparisons of these two groups are provided in Table 4. The groups were similar in terms of gender repartition and BMI. Those of the participants who did present a pre-inspiratory potential ($n = 12$) were older than those who did not present one ($n = 27$) but not significantly so; they had higher neck circumferences but also not significantly so; they reported higher VAS ratings for nasal obstruction ($P = 0.05$), and had significantly higher values of AHI, obstructive apnea index, and micro-arousal index. Multivariate analysis showed that 3 variables models achieved significance regarding the goodness of fit criterion ($P = 0.0356$ for age + IAH + nasal obstruction; $P = 0.0234$ for age + severe OSAS category + nasal obstruction). Within these models, none of the input variables reached significance but “IAH” and “severe OSAS category” trended toward it ($P = 0.1327$ and $P = 0.0743$, respectively).

DISCUSSION

In this study respiratory-related cortical activity was observed significantly more frequently during resting breathing in awake OSAS patients than in non-OSAS individuals, under the form of pre-inspiratory potentials resembling those observed during preparation of voluntary movements,¹² preparation of voluntary inspiratory movements,¹⁶ and compensation of experimental inspiratory loads.¹¹ This probably reflects activation of premotor cortical areas including the SMA, to which sensory¹⁷ and motor respiratory connections have been described.^{18,19} This is seemingly the first description of respiratory-related cortical activity during resting breathing in patients not suffering from defective automatic ventilatory control.¹⁴ In such patients, respiratory-related motor cortical activity has been interpreted as a cooperative wake-related mechanism supplementing the deficient homeostatic ventilatory drive.¹⁴ In OSAS patients, this brain activity could correspond to compensation of the intrinsic inspiratory load imposed by upper airway abnormalities. It could contribute to the increased inspiratory ventilatory drive described in

Table 3—Characteristics of the pre-inspiratory potentials.

| | Non-OSAS AHI ≤ 5/h (n = 13 ; PIP in 1 case) | Mild-to-Moderate OSAS 5 < AHI < 30/h (n = 14, PIPs in cases) | Severe OSAS AHI ≥ 30/h (n = 12, PIPs in 7 cases) | Overall P value |
|------------------------|---|--|--|--------------------|
| Amplitude of PIPs (μV) | 2.5 [NA] | 3.3 [2.6–3.5] | 2.5 [2–3] | 0.21 |
| Latencies of PIPs (s) | 0.6 [NA] | 0.8 [0.6–1] | 1 [0.8–1.3] | 0.51 |

Values are median and interquartile range. PIP, pre-inspiratory potentials.

Table 4—Comparison of patients according to the presence or absence of pre-inspiratory potentials.

| | Pre-Inspiratory Potentials Absent (n = 27) | Pre-Inspiratory Potentials Present (n = 12) | Between Groups P value |
|------------------------------|---|--|---------------------------|
| Age (years) | 46 [33–63] | 59 [50–63] | 0.09 |
| Gender (M/F) | 12/15 | 8/4 | 0.2 |
| BMI (kg/m ²) | 28 [23–34] | 29 [27–38] | 0.25 |
| Neck circumference (cm) | 38 [34–43] | 43 [40–45] | 0.08 |
| Epworth (/24) | 11 [7–13] | 11 [7–12] | 0.96 |
| Nasal obstruction (/10) | 1 [0–2] | 3 [1–4] | 0.05 |
| AHI (/h) | 10 [0–19] | 34 [10–60] | 0.021 |
| Obstructive apnea index (/h) | 1 [0–7] | 21 [3–54] | 0.006 |
| Micro-arousals index (/h) | 13 [8–25] | 30 [11–49] | 0.04 |
| % SpO ₂ < 90% (%) | 0 [0–6] | 4 [1–13] | 0.06 |

Values are median and interquartile range. BMI, body mass index; AHI, apnea-hypopnea index; SpO₂, transcutaneous oxygen saturation by pulsed oximetry.

the obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness²⁰ and could therefore contribute to the wakefulness-dependent compensation of upper airway dysfunctional neuromechanical coupling characteristics of OSAS.

Methodological Considerations

The non-OSAS subjects included in this study cannot be considered a true “control group,” as there was no actual age and BMI matching. However, studying this group was important to confirm that the experimental setup used in this study provided expected results in view of previous work (absence of respiratory-related premotor cortical activity in normal individuals). This was the case, as only one subject in the non-OSAS group presented pre-inspiratory potentials during resting breathing, a spurious finding that has been described before. In the absence of actual matching, the higher incidence of pre-inspiratory potentials in the OSAS group compared to the non-OSAS group could be due to a differences in age or in BMI (Table 1) rather than to the presence of OSAS. However, pre-inspiratory potentials were not more frequent among subjects with a BMI greater than 30 kg/m² than in subjects with a lower BMI, regardless of the presence or absence of OSAS. Of note, pre-inspiratory potentials were more frequent in the severe OSAS group than in the mild-to-moderate OSAS group, although BMI was similar in these two groups. The univariate comparisons performed between the participants to the study who exhibited and did not exhibit pre-inspiratory potentials ir-respectively of their OSAS status (Table 4) shows that the most important differences between those two groups were the AHI and the obstructive apnea index. There were other differences

between these two groups (Table 4) which, even though they did not reach statistical significance, led us to conduct exploratory multivariate analyses. Although limited in power by the size of the study population, these analyses indicated that the obstructive apneas belonged to pre-inspiratory potentials explanatory variables. We believe that this study demonstrates, at least in a “proof of concept” manner, that OSAS is associated with an abnormally high incidence of pre-inspiratory potentials and therefore with specific brain “abnormalities.”

Neurophysiological Considerations

A respiratory-related EEG pattern was observed in some of our OSAS patients, which, to date, has only been described during resting breathing in healthy subjects in response to experimental inspiratory loading¹¹ or in a very specific group of patients with defective autonomic breathing control.¹⁴ Inasmuch as OSAS patients do not present this type of defect, it is reasonable to hypothesize that OSAS-related upper airway dysfunction behaves like a natural inspiratory load and activates the same cortical networks as those activated by experimental loading in healthy subjects. The exact nature of this load is unclear and not elucidated by our study. Obesity *per se* was not associated with pre-inspiratory potentials. Of note, self-ratings of nasal obstruction were higher in the participants to the study who exhibited pre-inspiratory potentials than in the others (Table 4) and the association with pre-inspiratory potentials was suggested by the multivariate analysis. However, we did not measure upper airway mechanical properties, or precisely assess craniofacial morphological abnormalities or edematous infiltration, nor did we conduct dynamic studies

of upper airway stability and control.²¹ Specific study designs are therefore necessary to identify the determinants of OSAS-associated respiratory-related premotor cortical activity.

The significance of the respiratory-related EEG activity observed in OSAS patients remains to be elucidated. Augmented ventilatory drive relative to controls has been reported in OSAS patients during resting breathing, with higher than normal ventilation, high occlusion pressure values²⁰ and increased neural respiratory drive.²² During wakefulness, ventilatory drive depends on the sum and interactions of the various excitatory inputs received by spinal motoneurons.²³ From our results (and even though we acknowledge as a limitation the fact that we did not assess ventilatory drive in our patients), it can therefore be hypothesized that the augmented ventilatory drive in OSAS results from corticospinal facilitation, with descending cortical inputs increasing the responsiveness of spinal respiratory motoneurons to bulbospinal drive.²⁴ We postulate that certain cases of OSAS are characterized by an increase in the tonic facilitatory role of the SMA on phrenic motoneurons that exists in healthy humans,¹⁸ and that this activation relates to the wakefulness-related compensation of upper airway dysfunction phenomenologically characteristic of OSAS (see introduction). Several arguments support this hypothesis. Firstly, the ventilatory drive to breathe is distributed to an ensemble of motoneurons that encompasses upper airway dilator muscles and “pump” inspiratory muscles.²⁵ A nonspecific increase in ventilatory drive resulting from cortico-subcortical cooperation (as discussed above) should lead to increased upper airway dilator muscle activity. This type of increased activity is actually present in awake OSAS patients^{7,26} and reflects the severity of upper airway anomalies.²⁷ Secondly, the cortico-subcortical networks involved in the control of upper airway dilator muscles and pump inspiratory muscles are intimately interrelated²⁸ in line with the extensive need for coordination of these muscle groups during breathing, swallowing, and speech. This coupling could be modified in OSAS as suggested by a transcranial magnetic stimulation study comparing OSAS patients to controls⁹ that showed that coupled electromyographic responses of the genioglossus and diaphragm occurred more frequently than dissociated responses in OSAS patients than in controls. In the same study, an inspiratory maneuver facilitated the genioglossus response to transcranial magnetic stimulation in patients, but had no effect in controls.⁹ Of note, stimulating the corticomotor pathway during sleep in OSAS patients improves airway dynamics.²⁹

CONCLUSIONS AND PERSPECTIVES

We believe that our observations provide a neurophysiological substrate for one of the arousal-dependent compensatory mechanisms that prevent OSAS patients from experiencing airway collapse while awake. Because pre-inspiratory potentials were not consistently found in our patients, other arousal-dependent compensations must exist. Nevertheless, our findings open new research avenues. For example, it would be interesting to study the effects of inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the supplementary motor area on upper airway dynamics in awake OSAS patients exhibiting pre-inspiratory potentials. According to our hypothesis, inhibition of the connection between the

supplementary motor area and the primary motor cortex by rTMS (which somehow would mimic the sleep-related breakdown in cortical connectivity described by Massimini et al.³⁰) would be expected to increase upper airway resistance or collapsibility. It would also be important to study the prevalence of respiratory-related cortical activity in OSAS patients on a larger scale and with more sensitive EEG analysis; the factors associated with this activity; and the putative impact of this activity on OSAS-related alterations on cognitive performances. Indeed, it has been hypothesized that the “need” to mobilize cortical resources to breathe could have a negative impact on cognitive performance in patients with central congenital hypoventilation syndrome,¹⁴ an hypothesis supported by psychophysiological and functional magnetic resonance imaging data acquired in one such patient.³¹ Whether or not this mechanism contributes to OSAS-related cognitive abnormalities should be elucidated.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to Felix Kindler and Lysandre Tremoureux for technical help during preliminary experiments and would like to thank Anthony Saul for editing English style and grammar.

DISCLOSURE STATEMENT

This was not an industry supported study. This research was supported by the French Government “Investissement d’Avenir ANR-10-AIHU 06” programme,” the “Legs Poix” programme of the “Chancellerie de l’Université de Paris,” the non-profit association “Association pour le Développement et l’Organisation de la Recherche en Pneumologie et sur le Sommeil,” and the “Fonds de Dotation Recherche en Santé Respiratoire” (Claire Launois). Dr. Arnulf has participated in speaking engagements and has consulted for UCB Pharma. The other authors have indicated no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014;383:736–47.
2. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:522–30.
3. Hudgel DW, Harasick T. Fluctuation in timing of upper airway and chest wall inspiratory muscle activity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1990;69:443–50.
4. Series F, Cote C, St Pierre S. Dysfunctional mechanical coupling of upper airway tissues in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1551–5.
5. Lin CC, Wu KM, Chou CS, Liaw SF. Oral airway resistance during wakefulness in eucapnic and hypercapnic sleep apnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 2004;139:215–24.
6. Verin E, Tardif C, Portier F, Similowski T, Pasquis P, Muir JF. Evidence for expiratory flow limitation of extrathoracic origin in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2002;57:423–8.
7. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992;89:1571–9.
8. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1880–7.
9. Series F, Wang W, Similowski T. Corticomotor control of the genioglossus in awake OSAS patients: a transcranial magnetic stimulation study. *Respir Res* 2009;10:74.

10. Raux M, Tyvaert L, Ferreira M, et al. Functional magnetic resonance imaging suggests automatization of the cortical response to inspiratory threshold loading in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;189:571–80.
11. Raux M, Straus C, Redolfi S, et al. Electroencephalographic evidence for pre-motor cortex activation during inspiratory loading in humans. *J Physiol* 2007;578:569–78.
12. Shibasaki H. Cortical activities associated with voluntary movements and involuntary movements. *Clin Neurophysiol* 2012;123:229–43.
13. Ball T, Schreiber A, Feige B, Wagner M, Lucking CH, Kristeva-Feige R. The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI. *Neuroimage* 1999;10:682–94.
14. Tremoureaux L, Raux M, Hudson AL, Ranohavimparany A, Straus C, Similowski T. Does the supplementary motor area keep patients with Ondine's curse syndrome breathing while awake? *PLoS One* 2014;9:e84534.
15. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Version 2.0.2. www.aasmnet.org. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2013.
16. Macefield G, Gandevia SC. The cortical drive to human respiratory muscles in the awake state assessed by premotor cerebral potentials. *J Physiol* 1991;439:545–58.
17. Logie ST, Colrain IM, Webster KE. Source dipole analysis of the early components of the RREP. *Brain Topogr* 1998;11:153–64.
18. Laviolette L, Nierat MC, Hudson AL, Raux M, Allard E, Similowski T. The supplementary motor area exerts a tonic excitatory influence on corticospinal projections to phrenic motoneurons in awake humans. *PLoS One* 2013;8:e62258.
19. Raux M, Xie H, Similowski T, Koski L. Facilitatory conditioning of the supplementary motor area in humans enhances the corticophrenic responsiveness to transcranial magnetic stimulation. *J Appl Physiol* 2010;108:39–46.
20. Radwan L, Maszczyk Z, Koziorowski A, et al. Control of breathing in obstructive sleep apnoea and in patients with the overlap syndrome. *Eur Respir J* 1995;8:542–5.
21. Series F, Demoule A, Marc I, Sanfacon C, Derenne JP, Similowski T. Inspiratory flow dynamics during phrenic nerve stimulation in awake normals during nasal breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:614–20.
22. Steier J, Jolley CJ, Seymour J, et al. Increased load on the respiratory muscles in obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2010;171:54–60.
23. Butler JE. Drive to the human respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;159:115–26.
24. Mehiri S, Straus C, Arnulf I, et al. Responses of the diaphragm to transcranial magnetic stimulation during wake and sleep in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;154:406–18.
25. Saboisky JP, Butler JE, Fogel RB, et al. Tonic and phasic respiratory drives to human genioglossus motoneurons during breathing. *J Neurophysiol* 2006;95:2213–21.
26. Saboisky JP, Stashuk DW, Hamilton-Wright A, et al. Neurogenic changes in the upper airway of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:322–9.
27. Pierce R, White D, Malhotra A, et al. Upper airway collapsibility, dilator muscle activation and resistance in sleep apnoea. *Eur Respir J* 2007;30:345–53.
28. Corfield DR, Murphy K, Josephs O, et al. Cortical and subcortical control of tongue movement in humans: a functional neuroimaging study using fMRI. *J Appl Physiol* 1999;86:1468–77.
29. Melo-Silva CA, Gakwaya S, Rousseau E, Series F. Consecutive transcranial magnetic stimulation twitches reduce flow limitation during sleep in apnoeic patients. *Exp Physiol* 2013;98:1366–75.
30. Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, Esser SK, Singh H, Tononi G. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 2005;309:2228–32.
31. Sharman M, Gallea C, Lehongre K, et al. The cerebral cost of breathing: an fMRI case-study in congenital central hypoventilation syndrome. *PLoS One* 2014;9:e107850.



Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep

Original Article

Very early screening for sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome in patients without acute heart failure

Sandra Van den Broecke^{a,b,c,*}, Olivier Jobard^d, Gilles Montalescot^d, Marie Bruyneel^c, Vincent Ninane^c, Isabelle Arnulf^{b,e,f}, Thomas Similowski^{a,g,h}, Valérie Attali^{b,g,h}^a AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Pneumologie et Réanimation Médicale, Paris, France^b AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service des Pathologies du Sommeil, Paris, France^c Service de Pneumologie, CHU St Pierre, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium^d AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Institut de Cardiologie, ACTION Group, Université Paris-6, Paris, France^e Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, UMR_S 1158, CRICM, Paris, France^f INSERM, UMR_S 975; CNRS UMR 7225, Paris, France^g Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, UMR_S 1158, "Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique", F-75005, Paris, France^h INSERM, UMR_S 1158, "Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique", Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 April 2014

Received in revised form 16 June 2014

Accepted 20 June 2014

Available online 26 August 2014

Keywords:

Acute coronary syndrome
Sleep-disordered breathing
Periodic breathing
Obstructive sleep apnea
Telemonitoring
Telemedicine

ABSTRACT

Background: Obstructive sleep apnea (OSA) is frequently associated with acute coronary syndrome (ACS). Screening of sleep-disordered breathing (SDB) has not been previously evaluated in ACS within 72 h in intensive care settings and its management could potentially enhance patients' prognosis. This pilot study assessed the feasibility of SDB screening at the early phase of ACS.

Methods: All consecutive patients admitted to the coronary care unit (CCU) for ACS without acute heart failure underwent one overnight-attended polysomnography (PSG) within 72 h after admission. A telemonitoring (TM) system was set up to remotely monitor the signals and repair faulty sensors. The 27 recordings were analyzed as respiratory polygraphy (RP) and as PSG, and the results were compared. **Results:** The TM system allowed successful intervention in 48% of recordings, resulting in excellent quality PSG for 89% of cases. The prevalence of SDB [apnea-hypopnea index (AHI) $\geq 15/h$] was 82% and mainly consisted of central SDB and periodic breathing, except three patients with OSA. Compared with PSG, RP underestimated AHI, probably due to the poor sleep efficiency, reduction of slow-wave sleep, and alteration of rapid eye movement sleep.

Conclusion: An early SDB screening by remote-attended PSG is feasible in ACS patients shortly after admission to CCU. The TM enhanced the quality of PSG. A high prevalence of central SDB was noticed, for which the etiology remains unknown. Further large-scale studies are needed to determine whether central SDB is an incidental finding in early ACS and whether the presence and severity of SDB have a prognostic impact.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

There is a close, reciprocal relationship between ischemic heart disease and sleep-disordered breathing (SDB) [1,2]. A high prevalence of obstructive sleep apnea syndrome (OSA) (from 43% to 66%) has been reported in the early phase of acute coronary syndrome (ACS) [3]. OSA increases the risk of a new coronary event after ACS [4,5]. Systematic screening for SDB at the acute phase of ACS is not recommended, as some studies have demonstrated that the prevalence of OSA tends to decrease over time after the initial event [6–8].

However, very early SDB screening within 72 h of ACS in intensive care settings has not been performed yet by attended polysomnography (PSG). Considerable progress has been made in the medical management of ACS with very early reperfusion therapy. However, despite optimization of medical management, mortality remains high in patients with comorbidities, particularly in patients with SDB [9]. Early detection and management of SDB could therefore potentially help decrease the morbidity and mortality of ACS [10,11]. Screening rather than case-finding based on patients' symptoms could be more appropriate in this specific population that does not complain from excessive daytime sleepiness [12,13]. This pilot study evaluated the feasibility of early SDB screening in a homogeneous population of patients without acute heart failure (HF) admitted to a coronary care unit (CCU) for ACS. The accuracy of two diagnostic procedures, PSG and respiratory polygraphy (RP), was

* Corresponding author at: Service de Pneumologie, CHU St Pierre, 322, Rue Haute, Brussels 1000, Belgium. Tel.: +32 2 535 42 58; fax: +32 2 535 33 62.
E-mail address: sandra.vandenbroecke@stpierre-bru.be (S. Van den Broecke).

compared, based on the assumption that the ideal screening tool remains controversial. As an early SDB diagnostic strategy in CCU implies an additional workload for the nursing team and is associated with a high risk of failure, a telemonitoring (TM) system was used for real-time monitoring of sleep recordings during the night.

2. Methods

2.1. Study design and patient population

This was a prospective observational study. Sleep recordings were performed on a convenience sample of consecutive patients with ACS admitted to the Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Coronary Care Unit (CCU) between September 2012 and December 2012, regardless of the presence of symptoms of excessive daytime sleepiness. Inclusion criteria were: aged ≥ 18 years, ACS defined by ischemic symptoms and electrocardiogram (ECG) repolarization abnormalities together with either serum troponin elevation above the upper limit of normal and/or significant coronary artery stenosis ($\geq 70\%$). Patients with stable cardiac condition either with ST-elevation ACS or non-ST-elevation ACS were included. Patients with known SDB, hemodynamic instability, clinical acute HF (dyspnea, orthopnea or inspiratory crackles) or who were unable to provide their informed consent were excluded. The protocol was approved by the local research ethics committee "CPP Ile de France VI Pitié Salpêtrière" (file no. 71–12). All subjects provided their written informed consent.

2.2. Patient assessment

Clinical examination was performed and demographic characteristics, echocardiographic, and angiographic data were collected before PSG. Subjective daytime sleepiness was assessed by the Epworth Sleepiness Scale (ESS).

2.3. Respiratory polygraphy and polysomnography recordings

All patients underwent one overnight real-time remotely attended sleep test in their own room in the CCU. Sensor placement was performed by the same trained sleep physician at about 07:00, and the monitor was removed by the same physician the next morning (08:00). A battery-operated portable polysomnograph (Dream[®], Medatec, Brussels, Belgium) was used to record chest and abdominal movements, airflow, pulse oximetry (Nonin[®], Minneapolis, MN, USA), 5-channel electroencephalogram (EEG), two electro-oculograms, submental electromyogram, anterior tibialis electromyogram, and ECG. A microphone recorded tracheal sounds and body position was assessed using a built-in position sensor (mercury gauge) with four different levels.

2.4. Telemonitoring (Fig. 1)

The Sleepbox[®] (Medatec) is a TM system allowing real-time remote PSG visualization from the sleep laboratory, previously assessed in a feasibility study [14]. The Sleepbox was placed in the patient's room. CCU nurses were carefully trained about the various parameters recorded and correct sensor placement so that they could replace sensors whenever necessary. The sleep laboratory was located in a different building from the CCU. The sleep laboratory nurse performed continuous remote monitoring of the recording during the night. When a defective oximetry, nasal pressure, or ground electrode signal was observed or when fewer than two EEG recordings became readable, the sleep laboratory nurse contacted the CCU nurse by phone to ask her to replace the faulty electrodes.

2.5. Scoring and analysis of sleep studies

PSG recordings were interpreted independently by two sleep physicians: the first physician analyzed only respiratory parameters and the second physician, blinded to the respiratory results, analyzed the PSG. Manual scoring of PSG was performed according to American Academy of Sleep Medicine guidelines [15].

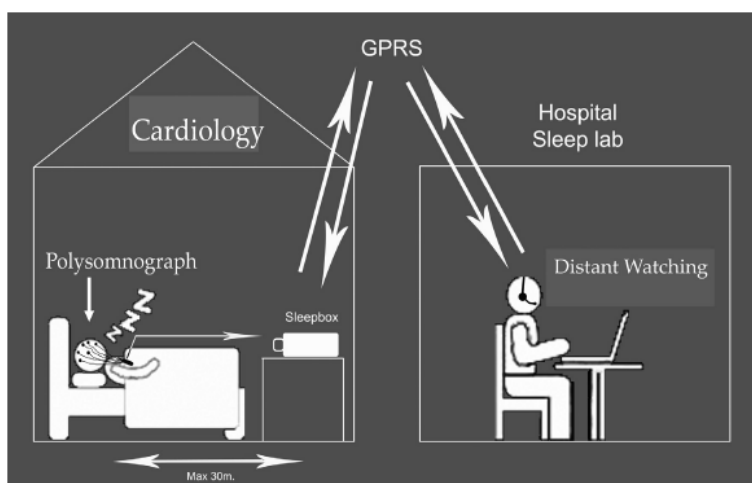


Fig. 1. Polysomnographic (PSG) telemonitoring protocol. The Sleepbox[®] is a telemonitoring system, using an internet communication (GPRS), allowing real-time remote PSG visualization from the sleep laboratory located in a different building from the coronary care unit (CCU). The sleep laboratory nurse performed continuous remote monitoring of the recording during the night. In case of defective signal, the sleep laboratory nurse contacted the CCU nurse by phone to ask her to replace the faulty electrodes.

Respiratory events are expressed as apnea–hypopnea index (AHI), which is the mean number of events per hour of sleep for the polysomnography (AHI-PSG) and per hour of recording for the polygraphy (AHI-RP). An AHI $\geq 15/h$ (sleep or recording time) was considered as significant. An obstructive apnea was defined as the absence of airflow ($<10\%$ of the surrounding baseline) for ≥ 10 s, in the presence of rib cage and abdominal effort. Central apnea was defined as the absence of airflow ($<10\%$ of the surrounding baseline) for ≥ 10 s with absence of rib cage and abdominal effort. Mixed apnea was defined as a succession of obstructive and central apneas. Hypopnea was defined as a 50% decrease in airflow or thoraco-abdominal movement, for ≥ 10 s, or a smaller decrease, accompanied by oxygen desaturation $\geq 3\%$ or/and by an arousal. OSA diagnosis was defined as $\geq 50\%$ obstructive apneas and hypopneas of all apneas and hypopneas. Central sleep apnea syndrome (CSAS) diagnosis was defined as $\geq 50\%$ central apneas and hypopneas of all apneas and hypopneas [16]. Periodic breathing (PB) or Cheyne–Stokes respiration (CSR) episode was defined as at least three cycles of crescendo then decrescendo of the ventilation, followed by central apnea or hypopnea [17]. Arousals are expressed as the mean number of occurrences per hour of sleep (Ari). The quality of RP and PSG recordings was graded according to the classification of Redline et al. [18].

2.6. Patient treatment and follow-up

All patients were informed of the results of their sleep study during their hospitalization.

2.6.1. Treatment

In cases of severe OSA, treatment by continuous positive airway pressure (CPAP) was set up immediately after the SDB diagnosis and a sleep physician followed them. In cases of CSAS, the cardiologist optimized the cardiac treatment to improve the cardiac function and additional adaptive servo-ventilation (ASV) was offered if required [19].

2.6.2. Follow-up

Follow-up was strongly suggested due to the potential clinical implication, but was not mandatory according to the study design. For central SDB patients, we proposed to perform a free second RP at home around 15 days after the ACS. We also suggested to all SDB patients that they return to the sleep laboratory six months after the initial evaluation for a second PSG, in order to evaluate the persistence of SDB.

2.7. Statistical analysis

Descriptive statistics are reported as median and interquartile range (IQR) for quantitative variables and as frequency (%) for qualitative variables. The method described by Bland and Altman was used to analyze the agreement (AHI obtained) between RP and PSG. The mean value for measurements obtained with the two methods was plotted on the x-axis. The difference between the two values was plotted on the y-axis. The bias was estimated by the mean difference, with a two-sided 95% confidence interval for the theoretical mean. Points situated below zero indicate that AHI-RP was higher than AHI-PSG, whereas points situated above zero indicate that AHI-PSG is higher than AHI-RP (underestimation of AHI by RP). The association between gender or presence/absence of SDB and cardiovascular risk factors was assessed using Fisher's exact test. The correlation between left ventricular ejection fraction (LVEF) impairment and the severity of CSAS was evaluated by Pearson's correlation coefficient.

Table 1

Patients' demographic and clinical characteristics.

| Characteristics | Median (IQR) or no. (%) |
|--|-------------------------|
| No. | 27 |
| Age (years) | 59 (19) |
| Male | 22 (81%) |
| Cardiovascular risk factors | |
| Hypertension | 14 (52%) |
| Diabetes mellitus type 2 | 9 (33%) |
| Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²) | 4 (15%) |
| Hypercholesterolemia | 18 (67%) |
| Current or ex-smokers | 17 (63%) |
| Active smokers | 11 (41%) |
| Smoking pack-years | 20 (20) |
| Physical examination | |
| BMI (kg/m ²) | 24 (3) |
| Neck circumference (cm) | 39 (5) |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 109 (23) |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 65 (15) |
| Heart rate (beats/min) | 74 (14) |
| Daytime SpO ₂ (%) | 97 (2) |
| New York Heart Association class | 2 (1) |
| I | 9 (33%) |
| II | 16 (60%) |
| III | 2 (7%) |

IQR, interquartile range; BMI, body mass index; SpO₂, oxygen saturation.

3. Results

3.1. Baseline and clinical characteristics

Twenty-nine consecutive patients admitted to the CCU for ACS between September and December 2012 were asked to participate in the study. Two patients refused because they were afraid of the procedure. A complete sleep study was performed in 27 patients, 14 (52%) with ST-elevation ACS, and 13 (48%) with non-ST-elevation ACS. PSG was performed very early after admission (median of two days). PSG was recorded during the first 48 hours of admission in 18 patients (67%). The majority of the study population did not complain of excessive daytime sleepiness [median ESS of 6; three patients had ESS ≥ 11]. The patients' demographic and clinical characteristics are presented in Table 1. There was no statistically significant difference between males and females regarding the distribution of cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, BMI ≥ 30 kg/m², hypercholesterolemia, tobacco). Similarly, no significant correlation between the presence of SDB and the number of cardiovascular risk factors was found. Cardiological data are shown in Table 2. The median LVEF was 50%. Among the CSAS and mixed patients with a preserved ventricular function ($n = 16$) (median LVEF, 50%), there were 81% men with a median age of 63 years and a median BMI of 25 kg/m². These patients presented globally severe CSAS (median AHI, 40/h), inducing highly fragmented sleep (Ari, 35/h). Only three patients presented LVEF $< 40\%$: their

Table 2

Cardiological data.

| Variables | Median (IQR) or no. (%) |
|---|-------------------------|
| Cardiac ultrasound data ($n = 26$) | |
| LVEF (%) | 50 (4) |
| No. of patients with LVEF $< 40\%$ | 3 (11%); mean LVEF 30% |
| Pulmonary arterial hypertension | 0 |
| Coronary angiographic data ($n = 27$) | |
| No. of coronary arteries with significant stenosis: | |
| None | 2 (7%) |
| 1-vessel disease | 11 (41%) |
| 2-vessel disease | 5 (19%) |
| 3-vessel disease | 9 (33%) |

IQR, interquartile range; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Table 3
Polysomnography and respiratory polygraphy data (n = 27).

| Variables | PSG analysis | RP analysis |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| | Median (IQR) or n (%) | Median (IQR) or no. (%) |
| AHI | 39 (38) | 17 (23) |
| AHI < 15/h | 5 (18%) | 10 (37%) |
| AHI ≥ 15/h | 22 (82%) | 17 (63%) |
| Obstructive pattern | 3 | 3 |
| Mixed pattern | 1 | 1 |
| CSAS and PB | 18 | 13 |
| AHI ≥ 30/h | 18 (67%) | 12 (44%) |
| Mean SpO ₂ (%) | 92 (3) | 94 (3) |
| % Time < 90% SpO ₂ | 1 (6) | 1 (6) |
| SpO ₂ min (%) | 83 (30) | 83 (30) |
| ODI (/h sleep) | 17.5 (31) | NA |
| TIB (min) | 780 (61) | NA |
| Sleep efficiency (%) | 61 (14) | NA |
| Sleep cycle/night (no.) | 3 (3) | NA |
| TST (min) | 386 (143) | NA |
| Sleep latency (min) | 142 (115) | NA |
| Arousal index | 37 (23) | NA |
| Stage N1 | | |
| %/TST | 7 (6) | NA |
| Duration (min) | 21 (24) | NA |
| Stage N2 | | |
| %/TST | 47 (24) | NA |
| Duration (min) | 145 (111) | NA |
| Stage N3 (SWS) | | |
| %/TST | 34 (27) | NA |
| Duration (min) | 100 (120) | NA |
| REM sleep | | |
| %/TST | 9 (10) | NA |
| Duration (min) | 26 (46) | NA |

PSG, polysomnography; RP, respiratory polygraphy; IQR, interquartile range; AHI, apnea–hypopnea index; CSAS, central sleep apnea syndrome; PB, periodic breathing; SpO₂, oxygen saturation; ODI, oxygen desaturation index; TIB, time in bed; NA, not assessed; TST, total sleep time; SWS, slow wave sleep.

mean LVEF was 30% without clinical or echographic signs of acute HF. These three non-obese patients (two males and one female, median age of 82 years) suffered also from severe CSAS (median AHI, 49/h).

All the patients received optimal cardiac management [20] during hospitalization, 23 patients (85%) received beta-blockers, 21 (78%) received angiotensin-converting enzyme inhibitors, 21 (78%) received an antiplatelet drug, three patients received an angiotensin II receptor blocker, three received spironolactone, and seven received a loop diuretic. All patients received statin, aspirin, and one anticoagulant drug. No opioids were administered to any of the patients, whereas six patients occasionally received benzodiazepines.

3.2. Quality of polysomnography and telemonitoring

All recordings were interpretable (100% success rate). The quality of PSG recordings was scored as excellent in 89% of cases (24/27). The other three PSG recordings were scored as very good (n = 1), good (n = 1), and fair (n = 1). The quality of RP recordings was scored as excellent in 96% of cases and good in 4% of cases, according to the same classification adapted to RP. Remote surveillance was efficient in 78% of patients (n = 21/27) and 10 interventions were performed, eight for replacement of nasal cannula, one for electrode repositioning, and one for pulse oximeter. The median interval between remote detection and the corresponding intervention was 11 min.

3.3. Polysomnography and respiratory polygraphy results

Patients spent a long time in bed, mostly in the supine position. Sleep efficiency (SE) was globally reduced and a high arousal index was observed in all patients (Table 3). More heterogeneous

results were observed for other sleep parameters. Total sleep time (TST) was in the normal range for 15 patients and reduced in 12 patients (44%). Wide range of slow-wave sleep (SWS) duration varied considerably between patients. Five patients presented a marked reduction or absence of SWS, whereas five patients had a normal SWS duration and 17 patients presented a rebound representing up to 69% of TST. Rapid eye movement (REM) sleep time was normal in four patients, reduced in 20 patients, and REM sleep was absent in three patients. Using an AHI cut-off of 15/h, a high prevalence of SDB was observed (82% on PSG). Only three patients suffered from OSA, severe in all cases: two men (AHI-PSG respectively 46.8 and 57.6/h) and one woman (AHI-PSG 31/h). In contrast, there was a high prevalence of central SDB including Cheyne–Stokes respiration (CSR) (Fig. 2) and 24% of patients exhibited CSR while awake (Table 4). All of the CSAS–PB and mixed patients presented 90% of non-REM (NREM) sleep, including 26% of SWS, and 10% REM sleep. Our three OSA patients exhibited 85% of NREM sleep, including 21% of SWS, and 15% REM sleep. In CSAS patients, there was no statistical evidence for a significant association between the AHI and LVEF values: the Pearson correlation coefficient reached 0.15 (95% CI, –0.35 to 0.59) (P = 0.55).

Periodic breathing (PB) induced marked sleep fragmentation. Compared to PSG, RP tended to underestimate AHI for patients with CSAS and PB (Fig. 3), and PSG and RP showed similar results in OSA patients. On the Bland–Altman analysis (Fig. 4), there was a bias (mean difference) of 19.85 (standard deviation 21.38) for the AHI with a two-sided 95% CI (–22.06 to 61.76). This suggests that RP underestimates the AHI with a bias of almost 20 compared to PSG.

3.4. Follow-up

3.4.1. Second RP 15 days after discharge in central sleep apnea syndrome patients

Five CSAS patients were reassessed by a second RP. Even if the results might suggest a tendency toward SDB regression, one out of five patients still presented AHI-RP ≥ 30/h, four out of five patients AHI-RP ≥ 15/h, and three out of five still presented CSAS and PB 15 days after discharge.

3.4.2. PSG reassessment at six months in sleep-disordered breathing patients

Four patients were reassessed. Among OSA patients (n = 3), all treated with CPAP, two were reassessed after six months by PSG. CPAP therapy had been interrupted for 10 days before the sleep recording. There was a slight reduction in AHI-PSG from 46.8 to 28.7/h and from 57.6 to 42.4/h, respectively. Among CSAS and mixed patients (n = 19), two CSAS patients were re-evaluated. Remission of CSAS and PB was observed in one patient (LVEF 40%): AHI from 73.7 to 8.4/h. The second patient (LVEF 50%) still presented severe CSAS and PB: AHI 79.3–75.3/h, such that treatment with ASV was initiated.

Among the seven CSAS patients reassessed (after 15 days or six months), five patients clearly improved although some PB persisted and two patients exhibited severe CSAS. These two severe patients presented an unstable cardiac condition, as the first died from a new ACS and the second was treated with ASV.

4. Discussion

To our knowledge, this is the first study to demonstrate the feasibility of very early SDB screening in ACS patients admitted to a CCU. Another strength of this study is the performance of remote-attended recordings and comparison of the accuracy of RP and PSG at the early phase of ACS. An unexpectedly high prevalence of central abnormalities was observed in this population of patients without acute HF.

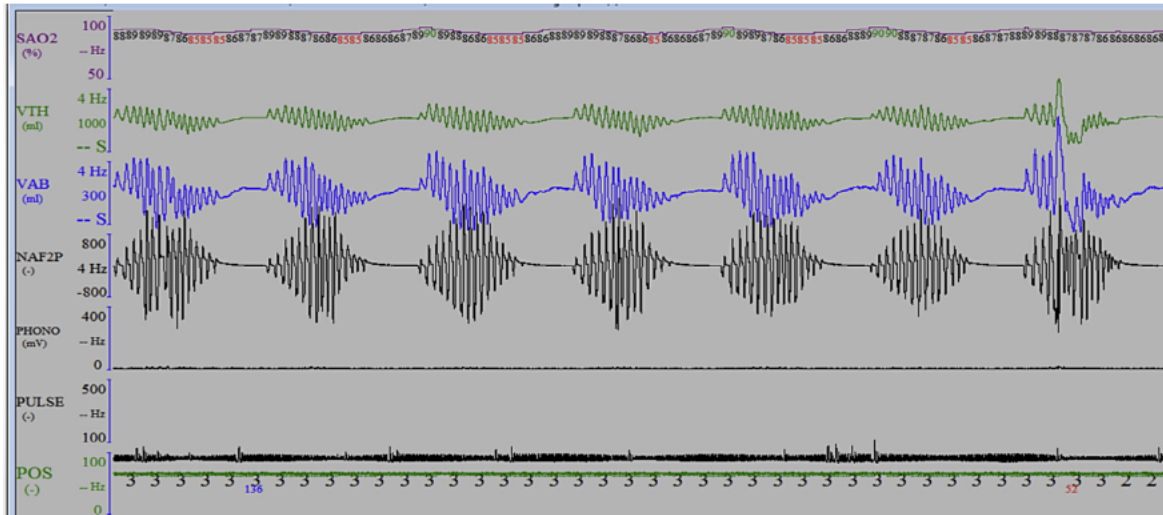


Fig. 2. Example of Cheyne–Stokes respiration and periodic breathing in one patient. A high prevalence of central sleep apneas including Cheyne–Stokes respiration was observed in our population (82% of our SDB patients). SAO₂, oxygen saturation; VTH, thoracic belt; VAB, abdominal belt; NAF2P, nasal airflow; PHONO, microphone recording tracheal sound; PULSE, pulse wave amplitude; POS, body position; 3, stage N3 sleep (SWS).

Table 4
Periodic breathing

| No = 27 | Median (IQR ¹) or n (%) |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| Presence (No patients) | 22 (82%) |
| Number of episodes/patient (n) | 9 (7) |
| N = 0 | 3 (11%) |
| 1 ≤ N < 5 | 10 (27%) |
| 5 ≤ N < 10 | 4 (15%) |
| N ≥ 10 | 13 (48%) |
| During sleep only (n) | 17 (71%) |
| During wakefulness + sleep (n) | 7 (24%) |
| Mean duration/patient (min) | 48 (132) |
| Minimal duration/episode (min) | 2 (3) |
| Maximal duration/episode (min) | 24 (22) |
| % TST ² /patient | 17 (64) |

¹IQR, interquartile range; ²TST, total sleep time.

4.1. Telemonitoring and recording quality

A TM system allowing remote viewing of the sleep recordings was used in this study. TM may decrease the failure rate of unattended PSG [21,22] and enhance the possibility of performing sleep studies outside of the sleep laboratory. In the present study, a TM system (Sleepbox "□") was used to monitor the sleep studies performed in the CCU. Although the sleep test was unattended for six patients due to 3G-network connection problems, all PSG recordings were of excellent quality. Interventions were required in 10 patients to successfully resolve sensor loss. The success rate for our recordings was 100%, similar to that of attended sleep studies.

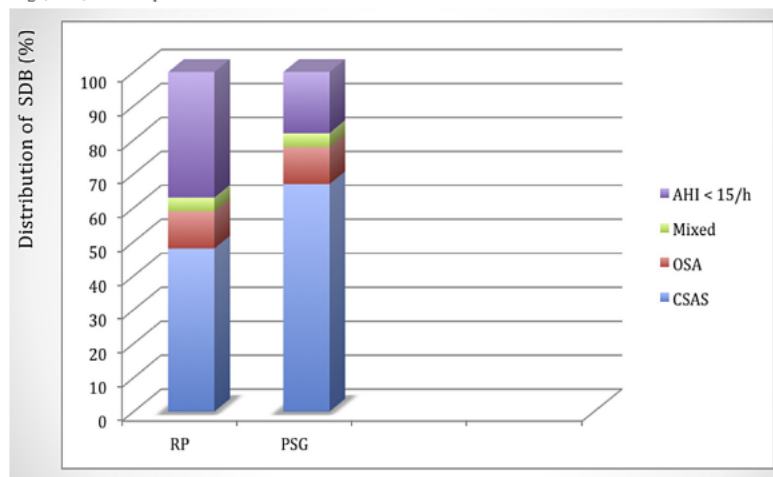


Fig. 3. Difference in the distribution of the sleep-disordered breathing (SDB) obtained with polysomnography (PSG) and respiratory polygraphy (RP). This scheme represents the proportion of patients with an apnea–hypopnea index (AHI) ≥ 15/h, and the type of SDB observed. Compared to PSG, RP tended to underestimate the proportion of central sleep apnea syndrome (CSAS) and periodic breathing patients, whereas PSG and RP yielded similar results in obstructive sleep apnea syndrome (OSA) patients.

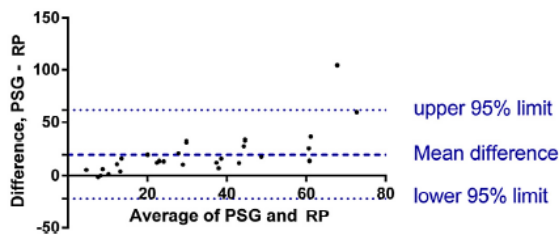


Fig. 4. Bland–Altman analysis. The Bland–Altman plot of the difference in apnea–hypopnea index (AHI) between polysomnography and respiratory polygraphy (PSG minus RP), expressed in absolute units; as a function of the average between PSG-AHI and RP-AHI. We obtained a bias (mean difference) of 19.85 (standard deviation, 21.38) for the AHI with a two-sided 95% confidence interval [–22.06 to 61.76]. This suggests that RP underestimates the AHI with a bias of almost 20 compared to PSG.

4.2. Polysomnographic results

Spending a long time in bed, predominantly in the supine position, was observed in these acute admission patients to whom permanent bed rest was recommended by the cardiologist. Long sleep latency was observed, but was probably overestimated, as sleep onset based on light-on/light-off time could not be determined. Sleep architecture was severely disturbed with a high arousal index and poor SE. This sleep disruption was multifactorial (noise, monitoring of vital parameters every 2 h at night, acute stress due to hospitalization, first night effect, ACS, SDB) and could have contributed to qualitative and quantitative sleep deprivation, which can have a negative impact on the course of ACS [23]. Our observations on sleep alterations (reduction of SWS and REM) and light–dark cycle disturbances are in agreement with previous data described in CCU patients [23,24]. However, unlike intensive care units, in which sleep quality is always altered [25], a small proportion of our patients conserved satisfactory sleep architecture with acceptable sleep quality (15% patients with $SE \geq 70\%$), which can be explained by the quieter environment (single room) in the CCU compared to intensive care units.

4.3. Comparison between polysomnography and respiratory polygraphy

The current reference method for the diagnosis of SDB is still attended PSG, performed in a sleep laboratory [26], which allows complete evaluation of the sleep (neurologic, cardiorespiratory, etc.) and diagnosis of other sleep disorders (periodic leg movement syndrome, epilepsy, cardiac arrhythmias). Today, indications for the use of portable monitoring such as RP are limited and not suitable as an SDB-screening tool in an asymptomatic population [27], which was the situation that we faced in this study. Even if RP offers practical, technical advantages and can confirm SDB in high-risk patients, all negative recordings require a confirmation by PSG due to its low negative predictive value [28]. The absence of the correct sleep time evaluation makes it inappropriate for the diagnosis of SDB, especially in CSAS and CSR where we know that patients exhibit altered sleep architecture associated with repeated arousals. Accordingly, it partially explains the higher prevalence of SDB observed with PSG than with RP in our patients suffering from poor sleep [29]. Indeed, the Bland–Altman analysis showed that RP underestimated the AHI with a bias of almost 20 compared to PSG. These values tended to be more disseminated for higher AHI values. A fairly large confidence interval was observed for the bias due to the small sample size, and these results must therefore be interpreted cautiously. However, this bias is clinically significant such that it has a clear impact on the clinical management. These observations may

encourage the use of PSG rather than RP in the specific ACS population screened for SDB and with marked sleep disruption.

4.4. Obstructive sleep apneas

We decided to set up a treatment with CPAP for our three patients diagnosed with OSA, during the acute phase, knowing that this therapy can prevent the risk of a new coronary event after ACS [5]. Furthermore, all our obstructive patients presented with severe disease – an additional reason to introduce as soon as possible a potentially non-invasive “life-saving” therapy, even in asymptomatic patients. As expected, six months after the ACS, the reassessment by PSG revealed a regression of OSA, even if treatment with CPAP remained indicated.

4.5. Central sleep apneas

This study demonstrated a higher prevalence of SDB than did previous studies [7,8] and, surprisingly, despite a majority of patients with preserved cardiac function (89%), a clear predominance of severe CSAS and PB. These results are in contrast with previous reports showing a higher proportion of OSA. However, these studies, based on heterogeneous populations (ACS, stable/unstable angina, HF), were conducted in various settings (CCU, cardiology ward, home, sleep laboratory) and were performed with either PSG or RP, with variable AHI thresholds (from 5 to 15/h). These studies focused on obstructive events and none of them reported the presence or high prevalence of CSAS [3,6,7,30–33]. On the contrary, studies including patients with impaired cardiac function demonstrated a marked predominance of CSAS [34]. Our study avoids many of the biases observed in previous studies: the population was homogeneous as only consecutive ACS patients without acute HF were included. None of the patients suffered from comorbidities known to increase the prevalence of SDB (opioid use, chronic obstructive pulmonary disease, stroke). The threshold chosen for SDB was $AHI \geq 15/h$, corresponding to a threshold above which the mortality of HF patients is increased [16].

We hypothesize that, immediately after the acute cardiac event, patients are at risk of ventilatory instability. The cardiac function of our patients was preserved apart from three subjects with LVEF of 30% but no signs of acute HF. These three patients suffered from severe CSAS ($AHI \geq 48/h$) with permanent PB, confirming that cardiac dysfunction leads to ventilatory instability [19,35]. Furthermore, after coronary angiography, patients received physiological saline infusion for the next 48 h to prevent iodinated contrast-induced acute kidney injury. Possible short-term fluid overload may have impaired cardiac performance and may also have played a role in ventilatory instability during the very early phase of ACS [36,37]. Another potential underlying mechanism that could explain the high prevalence of CSAS observed is the “wake/sleep transition” phenomenon. Indeed, the wake/sleep or sleep/wake transition is a period characterized by unstable respiratory control, in which the propensity to develop central sleep apneas increases, even in healthy subjects [38]. So, in highly fragmented sleep, the repetition of arousals could have played a role in the occurrence of CSAS, even if central events occurred not only after arousals, but also in stable sleep stages.

Moreover, it is well known that CSAS and PB occur more frequently during NREM sleep and tend to disappear in REM sleep. During NREM sleep, ventilation is under metabolic control and is closely linked to the changes in $PaCO_2$. On the contrary, REM sleep is characterized by behavioral control of ventilation insensitive to $PaCO_2$ changes, and by a decrease in the respiratory drive, explaining the less frequent occurrence of CSAS and PB [17]. Could the lack of REM sleep in our population have an impact on the high prevalence of CSAS and PB observed?

Finally, the early recording can partly explain the differences between our results and those of previous studies.

Only few CSAS patients were re-evaluated aloof from ACS, as the follow-up was not mandatory in this study. Indeed, even if we observed a tendency to CSAS regression, the majority of CSAS patients who clinically improved after the ACS did not intend to perform the reassessment. This could constitute a bias, as re-evaluation might have been centered only on unstable patients.

4.6. Clinical implications of sleep-disordered breathing occurrence during the early phase of acute coronary syndrome

Repetitive apneas (central or obstructive) induce arousals and intermittent hypoxia that have negative impacts on the cardiovascular system: increase in blood pressure and heart rate, depression of myocardial contractility, activation of the sympathetic nervous system, and raising of the cardiac workload. These deleterious effects could lead to infarct expansion or inhibition of left function recovery after ACS [30]. Previous studies have demonstrated that OSA treatment reduces the occurrence of new cardiovascular events [5] and significantly reduces cardiac death in ACS patients after percutaneous coronary intervention [10]. However, controversy persists about whether CSAS and PB are a reflection of the cardiac disability or whether they have a prognostic impact. Small studies suggested an increased cardiovascular mortality [39], notably in HF patients with CSAS and PB [17]. Accordingly, early detection of SDB could lead to more intense medical management of SDB during the early phase of ACS to avoid immediate and additional cardiac workload alteration. It remains to be determined in larger studies whether such therapeutic strategies could reduce ACS mortality.

4.7. Sleep-disordered breathing screening at the early phase of acute coronary syndrome

There remain unresolved questions about opportunity and timing of SDB screening during the early phase of an ACS. If the screening is very precocious, it can lead to overdiagnosis since prevalence and severity of OSA may decrease over time [7,8,40]. Moreover, we may have recorded ventilatory instability due to the acute condition and we do not know its clinical impact. On the other hand, rapid SDB management could be efficient to improve cardiac function [41]. We believe that it is more appropriate to screen patients when they are still in the hospital wards. We have to keep in mind the possible regression of SDB over time. Therefore, reassessment of SDB was performed in some patients by RP or PSG, but was not systematic, as follow-up was not initially included in the study protocol. In these recordings, a high proportion of persistent SDB was observed. Based on these unexpected results, we think that systematic re-evaluation of SDB should be proposed for this population to diagnose persistent troubles.

4.8. Limitations

This study presents several limitations, including the relatively small number of patients, as this pilot study was designed to evaluate the feasibility of SDB screening outside of the sleep laboratory. Our results concerning comparison of PSG and RP for SDB screening in ACS patients therefore cannot be generalized and the underlying pathophysiological mechanism leading to CSAS and PB cannot be explained. Measurement of arterial blood gases (PaCO₂ level), pro-brain natriuretic peptide, and evaluation of diastolic function would have been useful to assess CSAS and PB. However, these examinations are not performed routinely. Although TM has enabled excellent quality recordings, some technical improvements are required to allow sleep studies to be performed outside the sleep laboratory in the future.

5. Conclusions

This pilot study shows that early SDB screening by PSG is feasible in ACS patients shortly after admission to a CCU. The use of TM allows remote-attended PSG in particular settings (CCU) and, despite a few technical problems, the quality of sleep studies was enhanced. These results indicate the presence of disrupted sleep and a high prevalence of central SDB, the etiology for which remains unknown. Further large-scale studies are needed to determine whether central SDB in early ACS is an incidental finding and whether the presence and severity of SDB have a prognostic impact.

Funding

This work was supported by grants from the European Respiratory Society (Fellowship STRTF 365-2011) and from the "Association Vésale" (Grant No: FD/CD/088/12/cc), CHU St Pierre, Brussels, Belgium.

Conflicts of interest

The ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest associated with this article can be viewed by clicking on the following link: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.06.017>.

Acknowledgements

The authors thank Mr. Driessens, Mr. Karmoun and all the staff of MEDATEC Company, Brussels, Belgium, and Mrs. Ameye for their collaboration.

References

- [1] Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;373:82–93.
- [2] Jaffe LM, Kjekshus J, Gottlieb SS. Importance and management of chronic sleep apnoea in cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:809–15.
- [3] Lee CH, Khoo SM, Tai BC, Chong EY, Lau C, Than Y, et al. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest* 2009;135:1488–95.
- [4] Konecny T, Kuniyoshi FH, Orban M, Pressman GS, Kara T, Gami A, et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:742–3.
- [5] Milleron O, Pillière R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728–34.
- [6] Skinner MA, Choudhury MS, Homan SD, Cowan JO, Wilkins GT, Taylor DR. Accuracy of monitoring for sleep-related breathing disorders in the coronary care unit. *Chest* 2005;127:66–71.
- [7] Schiza SE, Simantirakis E, Bouloukaki I, Mermigkis C, Arfanakis D, Chrysostomakis S, et al. Sleep patterns in patients with acute coronary syndromes. *Sleep Med* 2010;11:149–53.
- [8] Buchner S, Greimel T, Hetzenecker A, Luchner A, Hamer OW, Debl K, et al. Natural course of sleep-disordered breathing after acute myocardial infarction. *Eur Respir J* 2012;40:1173–9.
- [9] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
- [10] Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1310–14.
- [11] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046–53.
- [12] Taranto Montemurro L, Floras JS, Millar PJ, Kasai T, Gabriel JM, Spaak J, et al. Inverse relationship of subjective daytime sleepiness to sympathetic activity in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *Chest* 2012;142:1222–8.
- [13] Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Archs Intern Med* 2006;166:1716–22.

- [14] Bruyneel M, Van den Broecke S, Libert W, Ninane V. Real-time attended home-polysomnography with telematic data transmission. *Int J Med Inform* 2013;82:696–701.
- [15] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester: AASM; 2007.
- [16] Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2009;15:279–85.
- [17] Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:226–36.
- [18] Redline S, Sanders MH, Lind BK, Quan SF, Iber C, Gottlieb DJ, et al. Methods for obtaining and analyzing unattended polysomnography data for a multicenter study. *Sleep Heart Health Research Group. Sleep* 1998;21:759–67.
- [19] Brack T, Randerath W, Bloch KE. Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure: prevalence, causes, consequences and treatments. *Respiration* 2012;83:165–76.
- [20] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388–442.
- [21] Portier F, Portmann A, Czernichow P, Vascaut L, Devin E, Benhamou D, et al. Evaluation of home versus laboratory polysomnography in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):814–18.
- [22] Golpe R, Jiménez A, Carpizo R. Home sleep studies in the assessment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Chest* 2002;122:1156–61.
- [23] Schiza SE, Simantirakis E, Bouloukaki I, Mermigkis C, Kallergis EM, Chrysostomakis S, et al. Sleep disordered breathing in patients with acute coronary syndromes. *J Clin Sleep Med* 2012;8:21–6.
- [24] BaHammam A. Sleep quality of patients with acute myocardial infarction outside the ICU environment: a preliminary study. *Med Sci Monit* 2006;12:CR168–72.
- [25] Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schawab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:451–7.
- [26] ATS/ACCP/AASM Taskforce Steering Committee. Executive summary on the systematic review and practice parameters for portable monitoring in the investigation of suspected sleep apnea in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1160–3.
- [27] Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med* 2007;3:737–47.
- [28] Bruyneel M, Ninane V. Unattended home-based polysomnography for sleep disordered breathing: current concepts and perspectives. *Sleep Med Rev* 2014;18:341–7.
- [29] Escourrou P, Meslier N, Raffestin B, Clavel R, Gomes J, Hazouard E, et al. Which clinical approach and which diagnostic procedures for obstructive sleep apnea syndrome? *Rev Mal Respir* 2010;27(Suppl. 3):115–23.
- [30] Nakashima H, Katayama T, Takagi C, Amenomori K, Ishizaki M, Honda Y, et al. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:2317–22.
- [31] Mehra R, Principe-Rodriguez K, Kirchner HL, Strohl KP. Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome. *Sleep Med* 2006;7:521–8.
- [32] Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:26–30.
- [33] Buchner S, Satzl A, Debl K, Hetzenecker A, Luchner A, Husser O, et al. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:192–9.
- [34] Vazir A, Hastings PC, Dayer M, McIntyre HF, Henein MY, Poole-Wilson PA, et al. A high prevalence of sleep disordered breathing in men with mild symptomatic chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007;9:243–50.
- [35] Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO₂ and circulatory delay. *Circulation* 2001;103:238–43.
- [36] Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010;121:1598–605.
- [37] Kasai T, Arcand J, Allard JP, Mak S, Azevedo ER, Newton GE, et al. Relationship between sodium intake and sleep apnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1970–4.
- [38] Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest* 2007;131:595–607.
- [39] Onen SH, Dauphinot V, Gooneratne NS, Watchung G, Lin JS, Onen F. Morbidity and mortality in older adults with central sleep apnea. *J Sleep Disord Ther* 2013;2:146.
- [40] Low TT, Hong WZ, Tai BC, Hein T, Khoo SM, Tan AY, et al. The influence of timing of polysomnography on diagnosis of obstructive sleep apnea in patients presenting with acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Sleep Med* 2013;14:985–90.
- [41] Mermigkis C, Bouloukaki I, Schiza SE. Natural course of sleep disordered breathing after acute myocardial infarction. *Eur Respir J* 2013;41:1238–9.

Influence of Neck Muscles on Mouth Pressure Response to Cervical Magnetic Stimulation

VALÉRIE ATTALI, SELMA MEHIRI, CHRISTIAN STRAUS, FRANÇOIS SALACHAS, ISABELLE ARNULF, VINCENT MEININGER, JEAN-PHILIPPE DERENNE, and THOMAS SIMIŁOWSKI

Laboratoire de Physiopathologie Respiratoire du Service de Pneumologie, Centre de la Sclérose Latérale Amyotrophique, Service de Neurologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Measurement of mouth pressure (Pm) in response to electrical phrenic nerve stimulation (E_S) provides a simple noninvasive means to assess diaphragm function. An even simpler measure would be to use the Pm twitch response (Pm,t) to cervical magnetic stimulation (CMS) rather than to E_S . Because CMS coactivates the diaphragm and inspiratory neck muscles (INM), CMS-Pm,t accurately reflects diaphragm function only if the corresponding INM contraction does not produce inspiratory pressures by itself. In patients with recent-onset bilateral diaphragm paralysis, it has been demonstrated that CMS-Pm,t was indeed zero; however, INM hypertrophy could change this situation and lead CMS-Pm,t to overestimate the performance of the diaphragm. To address this issue, we studied nine patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) who had evidence of diaphragmatic paralysis and compensatory hypertrophy and hyperactivity of inspiratory neck muscles. The response to CMS was described in terms of diaphragm electromyogram (EMG), Pm, and abdominal (AB) and rib cage (RC) motion. No EMG response to CMS could be observed in most cases, and CMS was always associated with AB paradox. Nevertheless, a negative Pm,t swing was recorded with an amplitude of -2.6 ± 1.0 cm H₂O (mean \pm SD). We conclude that inspiratory neck muscle hypertrophy can significantly influence the Pm response to CMS. This should be taken into account when using the CMS-Pm combination in patients with possible chronic diaphragm dysfunction. **Attali V, Mehiri S, Straus C, Salachas F, Arnulf I, Meininger V, Derenne J-P, Similowski T. Influence of neck muscles on mouth pressure response to cervical magnetic stimulation. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1997;156:509-514.**

The measurement of transdiaphragmatic pressure (Pdi) in response to bilateral supramaximal electrical phrenic nerve stimulation (E_S) is the gold standard of nonvolitional tests of diaphragm properties (1, 2). However, the E_S -Pdi combination has practical limitations that restrict its use in the clinical field. A highly expert operator is required to achieve reliable and reproducible stimulations, and even then there is a risk of false negative results. In addition, the costimulation of the brachial plexus may be impossible to avoid and may generate discomfort. Finally, there is discomfort from the stimulus intensities required to achieve supramaximal E_S , from the pressure of the electrodes on the soft tissues of the neck, and from the balloon-catheter technique. Conversely, mouth pressure (Pm) is very easy to measure and accurately reflects pleural pressure, provided that the time constant for equilibration of alveolar and mouth pressure is sufficiently short. Thus, if the diaphragm contracts independently of other inspiratory mus-

cles (as is the case with E_S), Pm twitch (Pm,t) becomes an index of the proportion of diaphragm contraction that is transformed into inspiratory driving pressure. This information is highly relevant, and E_S -Pm,t as an index of diaphragm properties has been validated in normal control subjects (3) and in patients with chronic obstructive pulmonary disease (4).

Pm,t can also be obtained by cervical magnetic stimulation (CMS) (5, 6), which is easier to use and better tolerated by the patient (7, 8). The CMS-Pm combination is attractive for studying large numbers of subjects, patients in difficult settings, or for sequential studies. However, unlike E_S , CMS does not induce isolated diaphragm contractions. It coactivates other muscles, including inspiratory neck muscles (INM) (9). As a result, the rib cage is stabilized and better resists distortion (9, 10), which explains higher Pdi outputs with CMS (8-10). It is important to note that the contribution of the CMS-induced INM contraction to Pdi is an indirect one. A hypothetical esophageal pressure (Pes) response to this contraction (Pes,t-INM) should be transmitted across the diaphragm to the abdominal compartment without producing Pdi,t. In the absence of diaphragm contraction Pdi,t should thus be zero even if the response of INM to CMS does indeed produce a Pes swing. This means that what is measured by the CMS-Pdi combination actually pertains to intrinsic diaphragm function, even though the meaning of the data is not exactly the same as with the E_S -Pdi combination because of different rib cage properties at the time of diaphragm contraction. If Pm is studied in response to

(Received in original form December 10, 1996 and in revised form April 3, 1997)

Supported in part by a grant from the French Comité National contre les Maladies Respiratoires et la Tuberculose (CNMRT).

Correspondence and requests for reprints should be addressed to T. Similowski, M.D., Laboratoire de Physiopathologie Respiratoire, Service de Pneumologie et de Réanimation, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 Bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.

Am J Respir Crit Care Med Vol. 156, pp. 509-514, 1997

CMS instead of Pdi, the situation is different. Theoretically, Pm,t should be the sum of the diaphragm and an INM component (Pm,t-di and Pm,t-inm, respectively) and therefore CMS-Pm,t should be an index of global inspiratory muscle contractility not specific for the diaphragm. Although Mills and coworkers (11) have shown that CMS-Pm,t-INM is negligible in patients with recent diaphragmatic paralysis and without chronic respiratory disease, in chronic diaphragm dysfunction compensatory neck muscle hypertrophy could lead to overestimation of diaphragm action by CMS-Pm,t.

To address this question, the present study was conducted in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), a fatal neurodegenerative disorder altering spinal motor neurones, motor nuclei of the lower brainstem, and upper motor neurones of the motor cortex. Patients with ALS combine amyotrophy and signs of corticospinal tract dysfunction. No treatment is effective except for the recent demonstration of activity of an antiglutamate agent, riluzole (12). The respiratory muscles are often involved at various stages of ALS, leading to respiratory insufficiency and death. To specifically address the possible contribution of inspiratory neck muscles to the mouth pressure response to CMS, we selected patients with ALS having signs of major diaphragm dysfunction and apparent hypertrophy of inspiratory neck muscles for study. Our results indicate that negative CMS-Pm,t can be observed despite diaphragm paralysis.

METHODS

Patients

Nine patients (seven men and two women, 47 to 74 yr of age) with definite ALS (13), dyspnea, and signs suggestive of diaphragm paralysis on respiratory clinical examination (14), were enrolled in the study (Table 1). At the time of the study, the mean duration of disease was 25.3 ± 21.7 mo (range, 4 to 75 mo). All patients were severely disabled and presented signs of bulbar involvement (limb and bulbar functional score, 34.8 ± 16.7 and 28.5 ± 6.6 , respectively; maximal values, 63 and 39, respectively) (15). Their body mass index was low (22.4 ± 2.5 ; range, 18.2 to 25.7). All complained of dyspnea. In addition, three patients with ALS (two men, one woman) with similar disability and bulbar signs were studied while mechanically ventilated through a cuffed endotracheal tube or tracheostomy cannula. These patients were 52, 63, and 68 yr of age, and disease duration at the time of the study was 18, 22, and 26 mo.

To study CMS-Pm,t in patients with diaphragm paralysis but in the absence of neck muscle hypertrophy, we also studied two men (34 and 55 yr of age) and 1 woman (49 yr of age) referred to the laboratory for

suspected acute bilateral diaphragm paralysis (stretch trauma of the neck in one case, recent cardiac surgery in the second, and no particular clinical context in the third). In these patients, there was no evidence of underlying respiratory or neurologic disease.

Our laboratory has been granted Ethics Committee approval for the use of the noninvasive techniques involved by the study in patients with neurologic disease for physiopathologic purposes. All the patients were informed of the purpose of the study and the methods used, and they gave their consent.

Measurements

Clinical examination and pulmonary function tests. A detailed clinical respiratory examination (14), a semiquantitative evaluation of the intensity of dyspnea using the modified Borg scale (16), and standard pulmonary function tests (Pulmonet III[®]; Gould, Cleveland, OH) were performed during the week preceding the respiratory muscle tests.

Mouth pressure (Pm). Pm was measured using a linear differential pressure transducer (Validyne, Northridge, CA) (range 0 to 150 cm H₂O for static pressures; range 0 to 50 cm H₂O for twitch pressures) attached to the side tap of a cylindrical rubber mouthpiece.

Transdiaphragmatic pressure (Pdi). Pdi was not measured in the nine spontaneously breathing patients with ALS because they had major deglutition impairment resulting from bulbar involvement. In the three subjects referred for suspected acute diaphragm paralysis and in the three mechanically ventilated patients with ALS, Pdi was obtained using two polyethylene catheters (1.7 mm ID) with distal side holes. One catheter was placed in the midesophagus to measure Pes and the other in the stomach to obtain gastric pressure (Pga). Both were connected to Validyne differential pressure transducers (0 to 150 cm H₂O).

Rib cage (RC) and abdominal (AB) displacements. Qualitative RC and AB displacements were obtained using mechanical strain gauges (Nihon Kohden, Tokyo, Japan), which measured RC and AB circumferences. These consisted of two piezo-electric sensors encased in a molded box 3×3 cm and attached to elastic belts. One belt was placed as high as possible around the upper part of the rib cage and the other was placed around the abdomen at the level of the umbilicus (Figure 1). They were not calibrated in absolute terms but were cross-calibrated (isovolume maneuver). Similar devices have been used in

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF THE NINE PATIENTS WITH
AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

| Patient No. | Sex | Age (yr) | BMI | Disease Duration (mo) | Dyspnea Score* |
|-------------|-----|----------|-------|-----------------------|----------------|
| 1 | M | 68 | 24.68 | 24 | — |
| 2 | F | 74 | — | 75 | 8 |
| 3 | M | 48 | 21.88 | 37 | 5 |
| 4 | M | 63 | 25.69 | 28 | 3 |
| 5 | M | 68 | 24.16 | 4 | 5 |
| 6 | M | 47 | 19.79 | 29 | 1 |
| 7 | M | 69 | 18.21 | 9 | 8 |
| 8 | F | 54 | 22.86 | 8 | 4 |
| 9 | M | 63 | 21.50 | 14 | 7 |
| Mean | | 62 | 22.35 | 25.3 | 5.1 |
| SD | | 10 | 2.53 | 21.7 | 2.5 |
| Min | | 47 | 18.21 | 4.0 | 1.0 |
| Max | | 74 | 25.69 | 75.0 | 8.0 |

* Borg modified scale, from (16).

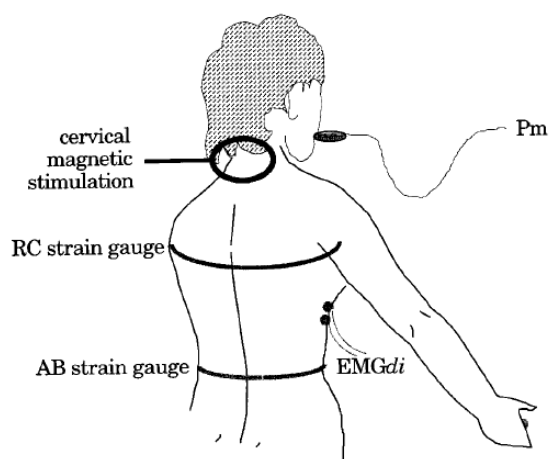


Figure 1. Schematic representation of the experimental setup used to study the patients. Diaphragmatic electromyogram (EMGdi), mouth pressure (Pm), and rib cage (RC) and abdominal (AB) displacements were measured in response to cervical magnetic stimulation and to transcutaneous electrical stimulation of the phrenic nerve in the neck.

other studies to examine changes in RC and AB dimensions in response to phrenic nerve stimulation (9, 10).

Electromyograms (EMG). Surface recordings of right and left costal diaphragm EMG were obtained using disposable silver cup electrodes taped to the skin on the anterior axillary line in the sixth to eighth right and left intercostal spaces and connected to an electromyograph (Neuropack Sigma[®]; Nihon Kohden). The motor response to phrenic stimulation is henceforth termed M-wave and abbreviated M-w.

In three patients with ALS, similar surface electrodes were placed over the muscle mass of the sternomastoid to record a possible phasic activity during spontaneous breathing.

Stimulations. E₅ was attempted by a trained operator using the classic technique (1, 17). Bipolar electrodes with saline-soaked felt tips 5 mm in diameter were used. The interelectrode distance was 2 cm, and 0.1 ms square-wave pulses of adjustable intensity were used for stimulation. The operator attempted to stimulate the phrenic nerve, beginning from a starting point at the posterior border of the sternomastoid muscle at the level of the cricoid cartilage. The maximal trial-and-error time allowed on each side was 30 min.

CMS was performed using an upgraded Magstim 200 stimulator equipped with a doughnut-shaped 90-mm coil (Magstim; Whitland, Dyfed, UK) and employed a previously reported technique (7) (Figure 1). Briefly, the stimulating coil was centered on the spinous process of the seventh cervical vertebra. The magnetic field generated by the coil is currently thought to stimulate the phrenic nerves anteriorly, in the very initial segment of their intrathoracic path (18). The maximal output of the stimulator was always used. All patients, except the three who were mechanically ventilated, were studied seated on a chair equipped with headrests and with their abdomens unbound. The three ICU patients were studied in a semirecumbent position. All stimuli were delivered at end-expiration, after rapid occlusion of the mouthpiece. The reported results are an average of three to five stimulations.

Procedures

(1) Dynamic RC and AB displacements during quiet breathing were observed first; the subjects were then asked to perform deep inspirations and to sniff sharply. These maneuvers permitted us to assess diaphragm movement over a range of neural outputs.

(2) Maximal inspiratory mouth pressures (P_{imax}) were measured at RV and maximal expiratory mouth pressures (P_{Emax}) at TLC.

(3) In order to prevent voluntary maneuvers from affecting the results (twitch potentiation), the patients were instructed to relax and breathe quietly for 15 to 30 min before the subsequent phrenic nerve stimulation (19).

Data Analysis

Phrenic nerve conduction time (PNCT) was defined as the time elapsed between the stimulus and the onset of M-w. M-w amplitudes were measured from peak to trough. P_{di} was reconstructed off-line using electronic subtraction of P_{es} from P_{ga}. The amplitude of P_{di} and P_m twitches was measured from baseline to peak. Values presented in RESULTS are mean ± SD.

RESULTS

Pattern of Breathing and Respiratory Physical Examination

AB paradox during tidal breathing was observed in all spontaneously breathing patients. In six, it was constant, whereas in the remaining three, it alternated with periods of normal AB motion. Forced inspiratory maneuvers and sniffs were consistently associated with AB paradox in these three patients. On inspection, neck muscles were hypertrophic in all the patients and exhibited strong phasic inspiratory contractions when palpated (respiratory pulse) that were often associated with retraction of the clavicle. Surface electrodes placed over the sternomastoid muscles confirmed the phasic inspiratory activity (Figure 2).

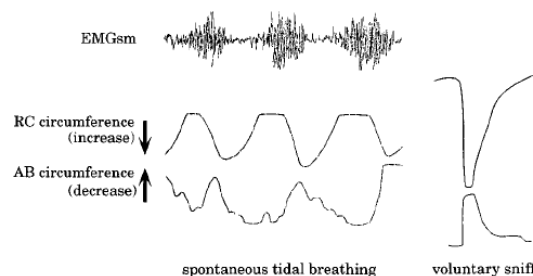


Figure 2. Representative tracings from one patient with ALS showing EMG activity recorded by surface electrodes placed over the muscle mass of the sternomastoid (EMGsm) (top trace). The two bottom traces depict changes in rib cage (RC) and abdominal (AB) circumferences, respectively, during spontaneous breathing (left) and during a sniff maneuver (right). Inspiratory AB paradox and an important phasic inspiratory EMGsm activity are visible.

Pulmonary Function Tests and Static Pressures

On average, VC was $62.0 \pm 20.32\%$ pred (range, 27 to 98%), and it was associated with a normal FRC and a slightly increased RV ($117.2 \pm 27.3\%$ pred). The overall spirometric pattern was that of a restrictive syndrome of neuromuscular origin, and it showed a marked heterogeneity between patients (Table 2). Predicted values for spirometric data are from the European Economic Community recommendations (20).

P_{imax} and P_{Emax} were dramatically reduced (Table 2). At RV, P_{imax} was $38.7 \pm 9.1\%$ pred (range, 20 to 50%), whereas at TLC, P_{Emax} was $41.3 \pm 18.5\%$ pred (range, 15 to 70%). Predicted values for static pressure data are taken from reference (21).

Phrenic Nerve Stimulation

In seven patients, it was impossible to locate the phrenic nerve with E₅ within the preset limit of 30 min. In two patients, a small M-w was occasionally observed on either side. These responses were difficult to reproduce.

With CMS, M-w was present bilaterally in three patients and on the left side alone in two. CMS-M-w was of very small amplitude in all patients, being hardly discernible in the two patients where it was unilateral. Despite this low amplitude, CMS-M-w proved easy to reproduce. The average PNCT was 9.4 ± 1.4 ms (range, 7.8 to 10.9), at least 50% longer than expected in normal subjects with this technique (18). CMS was consistently associated with inward AB and outward RC motions of comparable amplitudes (Figure 3). A negative, twitch-shaped mouth pressure swing was consistently observed in response to CMS (P_{m,t}, -2.6 ± 1.1 cm H₂O; range, -1 to -4.5 cm H₂O (Table 2 and Figure 3)).

Additional Patients

In the three mechanically ventilated patients with ALS, CMS also induced RC expansion and AB paradox. This was associated with a negative P_{es} twitch (-2, -3, and -3.5 cm H₂O). In all cases, this P_{es} twitch was matched to a P_{ga} twitch of similar time course and amplitude; hence, the absence of change in P_{di}. In two patients, CMS did not evoke any visible diaphragmatic EMG response, whereas in one, a small M-w was present but markedly delayed on both sides (right and left PNCT, 9.9 and 11.2 ms, respectively).

TABLE 2
RESULTS OF PULMONARY FUNCTION TESTS AND PHRENIC NERVE STIMULATION IN THE NINE PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS*

| Patient No. | VC (% pred) | FRC (% pred) | TLC (% pred) | RV (% pred) | FEV ₁ /VC (%) | P _{imax} (% pred) | P _{tmax} (% pred) | Right PNCT (ms) | Left PNCT (ms) | Pm,t (cm H ₂ O) |
|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------|----------------|----------------------------|
| 1 | 98 | — | — | — | 77.55 | 38 | 34 | Absent | Absent | 2.00 |
| 2 | 27 | — | — | — | 111.11 | 46 | 53 | Absent | 9.8 | 1.00 |
| 3 | 42 | — | — | — | 119.05 | 20 | 15 | Absent | Absent | 3.00 |
| 4 | 65 | 94 | 83 | 118 | 112.31 | 33 | 33 | Absent | 9.8 | 2.00 |
| 5 | 57 | 107 | 81 | 129 | 84.21 | — | — | Absent | Absent | 3.00 |
| 6 | 71 | 101 | 89 | 136 | 90.14 | 39 | 25 | 10.9 | 10.9 | 4.50 |
| 7 | 59 | 74 | 61 | 70 | 98.31 | 50 | 60 | 6.8 | 7.8 | 2.00 |
| 8 | 78 | 114 | 96 | 133 | 105.13 | 39 | 70 | 8.8 | 8.8 | 3.00 |
| 9 | 61 | — | — | — | 98.00 | 45 | 40 | Absent | Absent | 2.50 |
| Mean | 62.0 | 98.0 | 82.0 | 117.2 | 99.7 | 38.7 | 41.3 | 8.8 | 9.4 | 2.6 |
| SD | 20.3 | 15.3 | 13.1 | 27.3 | 14.7 | 9.1 | 18.5 | 2.1 | 1.2 | 1.0 |
| Min | 27.0 | 74.0 | 61.0 | 70.0 | 77.6 | 20.4 | 15.0 | 6.8 | 7.8 | 1.0 |
| Max | 98.0 | 114.0 | 96.0 | 136.0 | 119.0 | 49.6 | 70.0 | 10.9 | 10.9 | 4.5 |

Definition of abbreviations: PNCT = phrenic nerve conduction time; Pm,t = mouth pressure twitch.
* Predicted values for spirometric data from (20); predicted values for static pressures from (21).

The three patients with suspected acute bilateral diaphragm paralysis exhibited AB paradox during quiet breathing. Their VC was reduced by about 30%, and it decreased further in the supine position. They did not have visible neck muscle hypertrophy on inspection. E_s and CMS failed to elicit M-w in all patients and CMS-P_{di,t} and CMS-P_{m,t} were both undetectable. A minor increase in RC diameter was observed in response to CMS, but there was no visible change in AB diameter.

DISCUSSION

The major finding of this study was the observation that CMS can produce Pm twitches despite diaphragm paralysis. This indicates that under certain circumstances the contraction of extra-diaphragmatic muscles coactivated with the diaphragm by CMS can directly produce inspiratory pressure in addition to stabilizing the rib cage.

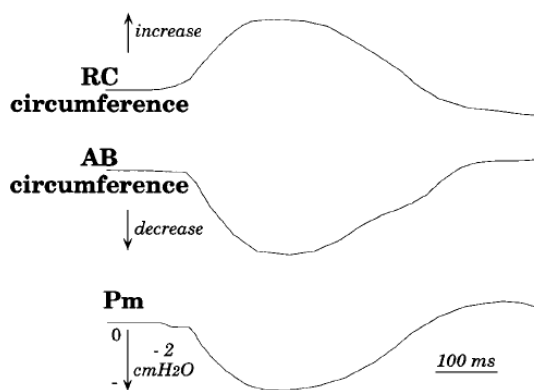


Figure 3. Representative tracings obtained in a patient with ALS. The two upper traces correspond to changes in rib cage (RC) and abdominal (AB) circumferences in response to cervical magnetic stimulation, whereas the lower trace corresponds to the mouth pressure (Pm) response. A negative Pm swing was observed despite an RC-AB pattern of motion suggestive of diaphragm paralysis.

Diaphragm Paralysis

For this assumption to be valid, it is crucial to rule out any contribution of the diaphragm to the negative mouth pressure twitch observed in response to CMS in our patients with ALS. In the main group of nine patients with ALS, severe diaphragm dysfunction was suggested by the presence of a characteristic AB paradox during both spontaneous breathing and voluntary inspiratory maneuvers. RC expansion and AB paradox in response to phrenic stimulation attested to the fact that the spontaneous breathing pattern was a result of intrinsic diaphragm abnormalities rather than a lack of transmission of respiratory commands. In this case, AB paradox would have been expected during automatic or volitional breathing but phrenic stimulation would have elicited AB expansion. Although CMS at times produced some EMG activity, several lines of evidence support the fact that the patients had either complete functional diaphragm paralysis or diaphragm dysfunction severe enough to reasonably exclude a diaphragmatic contribution to the negative CMS-P_{m,t}. First, in four of the nine patients with ALS constituting the main group the lack of any diaphragmatic EMG response to CMS combined with the observation of stimulation-induced abdominal paradox seems to make the diagnosis of diaphragm paralysis unquestionable. In these four patients, CMS-P_{m,t} was not different from the average value observed in the study group (-2 cm H₂O in Patient 1, -3 cm H₂O in Patient 2, and 5, and -2.5 cm H₂O in Patient 9) (see Table 2). Similarly, two of the three mechanically ventilated patients with ALS showed AB paradox in response to CMS, an absence of EMG response, and a negative CMS-P_{es,t} with a magnitude of -2 and -3.5 cm H₂O. Second, in the patients with ALS in whom CMS was associated with an electromyographic response (five patients in the main group of nine, one patient among the three mechanically ventilated ones), there were elements suggestive of diaphragm denervation atrophy. The EMG response was always of very small amplitude and often hardly discernible. PNCTs were abnormally prolonged, with values 50 to 100% greater than the normal values commonly found in our laboratory with the same technique (18). Such an increase in PNCT probably denotes extremely severe denervation atrophy (22). In this context, the abdominal paradox elicited by CMS attests to the fact that the action of neck muscles was paramount in producing negative intrathoracic pressure and makes it very probable that the

electrical activation of the diaphragm, which could be termed "residual," did not correspond to an adequate inspiratory action. Finally, we are aware that systematic Pdi measurements would have provided an unambiguous certitude about the reality of diaphragm paralysis. However, this could not be done in the patients with ALS who were spontaneously breathing, because they had major deglutition impairment resulting from bulbar involvement of the disease, which made use of the balloon-catheter technique both difficult and unethical. Pdi measurements were performed in three other patients with ALS in whom the airway protection provided by the cuffed endotracheal prosthesis used for mechanical ventilation alleviated this concern. The data, although limited in number, supports our hypothesis. Indeed, Pdi was zero in all cases despite a negative esophageal pressure (Pes) swing, comparable in amplitude to the CMS-Pm,t described in the nonintubated patients. In one patient, this was true despite a persistent EMG response to CMS, substantiating the possibility of diaphragmatic "electromechanical dissociation" secondary to denervation atrophy. Therefore, we feel confident that RC expansion and AB paradox in response to CMS are sufficient arguments overall to consider that the diaphragm did not contribute to the corresponding inspiratory pressure.

Neck Muscle Hypertrophy

With regard to neck muscle hypertrophy, clinical inspection can be misleading (23), but this seems to be particularly true of patients with hyperinflation and abnormally large pleural pressure swings (23). Our patients were not hyperinflated, and suffered from a disease that tends to render muscles amyotrophic; therefore, there is no reason to think that clinical inspection could have overdiagnosed neck muscle hypertrophy. In addition, several additional arguments can be made to support neck muscle hypertrophy and hyperactivity in our patients. First, the clinical impression of hypertrophy corresponded to a palpable contraction with clavicular retraction. Second, in three patients, surface EMG electrodes placed over the sternomastoid muscles clearly picked out a phasic inspiratory activity (Figure 2), which is unusual (24). Third, neck muscle hypertrophy is the most likely explanation for the relative preservation of VC in our patients despite signs of diaphragm paralysis and reduced expiratory pressures (Table 2). This preservation of VC is in contrast to observations made by Laroche and coworkers (25) in patients with recent, isolated bilateral diaphragm paralysis. In these patients, VC was approximately 50% of predicted values, compared with an average 62% in our series. Admittedly the range of VC values observed in our patients (27 to 98% pred) was wide, but three patients had values that were in the normal range (Patient 1; VC, 98% pred; Patient 6; VC, 71% pred; Patient 8; VC, 78% pred) (Table 2). We interpret this finding as indicating a somewhat successful compensation for slow onset diaphragm paralysis by neck muscle recruitment and hypertrophy. This is supported by the fact that VC tended to be better preserved in the patients with the most negative Pm,t values (Figure 4). Patient 6, who had the longest disease duration and the most severe motor deficit but the most negative CMS-Pm,t value and a rather preserved VC (71% pred), can also be viewed as a good illustration of this concept.

Practical Implications

Our investigation confirms that negative Pm,t can be recorded in response to cervical magnetic stimulation (5). Although glottis closure has consistently been mentioned as a limiting factor for this technique (3-5), it was not a problem in the present study. All the Pm twitches observed in our patients were regular over time. We did not observe abrupt interrup-

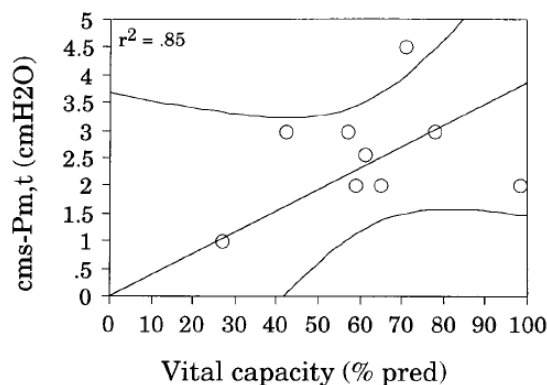


Figure 4. Relationship between mouth pressure response to cervical magnetic stimulation (CMS-Pm,t) and vital capacity, with 95% confidence intervals. When forced through zero, the relationship was highly significant ($p < 0.01$) (see text for details).

tions of the Pm trace or a flat Pm trace despite RC-AB displacements, patterns that would have been suggestive of glottis closure. We propose that this lack of evidence for CMS-related glottis closure in our patients is, in some way, related to bulbar involvement by ALS, but this remains very speculative, and the corresponding mechanisms are not clear.

The Pm twitches we observed, despite diaphragm paralysis, are far from negligible (1 to 4.5 cm H₂O). These values overlap with the purely diaphragmatic Pm,t values obtained with specific E_S in stable COPD (4) and represent up to 25% of the standard set by Hamnegard and coworkers (5) as the lower limit of normal CMS-Pm,t. However, we do not wish to conclude that as much as 25% of CMS-Pm,t can be the result of contraction of muscles other than the diaphragm, whatever the clinical setting. In the patients with ALS we studied, progressive disappearance of diaphragm function over a long period of time probably led to the development of adaptive mechanisms. In the three patients with recent diaphragm paralysis and no INM hypertrophy, CMS elicited some signs of RC expansion. Nevertheless, there was no CMS-Pm,t and no CMS-induced AB paradox. These findings support the notion that the differences between CMS and E_S twitch Pdi are due to stiffening of the RC by CMS related contraction of extradiaphragmatic muscles (8-10). Our study also suggests that for CMS to produce inspiratory pressures through contraction of INM, sufficient time must have elapsed from the onset of diaphragm dysfunction for INM to become hypertrophic.

In conclusion, our aim in this study was to draw attention to the fact that it can be misleading to interpret CMS-Pm,t data as a pure index of diaphragm function in patients where INM hypertrophy is plausible. This further supports the notion that, as there is more than one tool for studying human diaphragm function, the choice of test and the results that it yields should be considered in the context of clinical history, clinical examination, and the results of other tests.

Acknowledgment: The writers are indebted to Suzanne Kelly, Ph.D., for her help with the manuscript.

References

1. Bellemare, F., and B. Bigland-Ritchie. 1984. Assessment of human diaphragm strength and activation using phrenic nerve stimulation. *Respir. Physiol.* 58:263-277.

2. Respiratory Muscle Fatigue Workshop Group. 1990. Respiratory muscle fatigue (NHLBI Workshop Summary). *Am. Rev. Respir. Dis.* 142:474-480.
3. Yan, S., A. P. Gauthier, T. Similowski, P. T. Macklem, and F. Bellemare. 1992. Evaluation of human diaphragm contractility using mouth pressure twitches. *Am. Rev. Respir. Dis.* 145:1064-1069.
4. Similowski, T., A. P. Gauthier, S. Yan, P. T. Macklem, and F. Bellemare. 1993. Assessment of diaphragm function using mouth pressure twitches in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147:850-856.
5. Hamnegard, C. H., S. Wragg, D. Kyroussis, G. Mills, B. Bake, M. Green, and J. Moxham. 1995. Mouth pressure in response to magnetic stimulation of the phrenic nerves. *Thorax* 50:620-624.
6. Laghi, F., and M. J. Tobin. 1997. Relationship between transdiaphragmatic and mouth twitch pressures at functional residual capacity. *Eur. Respir. J.* 10:530-536.
7. Similowski, T., B. Fleury, S. Launois, H. P. Cathala, P. Bouche, and J. P. Derenne. 1989. Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J. Appl. Physiol.* 67:1311-1318.
8. Wragg, S., R. Aquilina, J. Moran, M. Ridding, C. Hamnegard, T. Fearn, M. Green, and J. Moxham. 1994. Comparison of cervical magnetic stimulation and bilateral percutaneous electrical stimulation of the phrenic nerves in normal subjects. *Eur. Respir. J.* 7:1788-1792.
9. Laghi, F., M. J. Harrison, and M. J. Tobin. 1996. Comparison of magnetic and electrical phrenic nerve stimulation in assessment of diaphragmatic contractility. *J. Appl. Physiol.* 80:1731-1742.
10. Similowski, T., A. Duguet, C. Straus, V. Attali, D. Boisteau, and J.-P. Derenne. 1996. Assessment of the voluntary activation of the diaphragm using cervical and cortical magnetic stimulation. *Eur. Respir. J.* 9:1224-1231.
11. Mills, G., D. Kyroussis, C. Hamnegard, S. Wragg, J. Moxham, and M. Green. 1997. Cervical magnetic stimulation of the phrenic nerves in bilateral diaphragm paralysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155:1565-1569.
12. Bensimon, G., L. Lacomblez, V. Meininger, and the ALS/Riluzole Study Group. 1994. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 330:585-591.
13. Brooks, B. R. 1994. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J. Neurol. Sci.* 124(Suppl.):96-107.
14. Maitre, B., T. Similowski, and J. P. Derenne. 1995. Physical examination of the adult patient with respiratory diseases: inspection and palpation. *Eur. Respir. J.* 8:1584-1593.
15. Lacomblez, L., G. Bensimon, P. N. Leigh, P. Guillet, L. Powe, S. Durrleman, J. C. Delumeau, V. Meininger, and the ALS/Riluzole Study Group II. 1996. A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. *Neurology* 47(Suppl. 4):S242-S250.
16. Mahler, D. 1990. *Dyspnea*. Futura Publishing Company, Mount Kisco, NY.
17. Delhez, L. 1965. Modalités, chez l'homme normal, de la réponse électrique des piliers du diaphragme à la stimulation électrique des nerfs phréniques par des chocs uniques. *Arch. Int. Physiol. Biochem.* 73: 832-839.
18. Similowski, T., S. Mehiri, A. Duguet, V. Attali, C. Straus, and J.-P. Derenne. 1997. Comparison of magnetic and electrical phrenic nerve stimulation in assessment of phrenic nerve conduction time. *J. Appl. Physiol.* 82:1190-1199.
19. Wragg, S., C. Hamnegard, J. Road, D. Kyroussis, J. Moran, M. Green, and J. Moxham. 1994. Potentiation of diaphragmatic twitch after voluntary contraction in normal subjects. *Thorax* 49:1234-1237.
20. Edition Française des Recommandations Européennes pour les Explorations Fonctionnelles Respiratoires. 1994. *Rev. Mal. Respir.* 11 (Suppl. 3).
21. Black, L., and R. Hyatt. 1969. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am. Rev. Respir. Dis.* 99:696-702.
22. Evangelista, T., M. Carvalho, A. Pinto, and M. D. L. Luis. 1995. Phrenic nerve conduction in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 129 (Suppl.):35-37.
23. Peche, R., M. Estenne, P. A. Gevenois, E. Brassinne, J. C. Yernault, and A. De Troyer. 1996. Sternomastoid muscle size and strength in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153:422-425.
24. De Troyer, A., R. Peche, J. C. Yernault, and M. Estenne. 1994. Neck muscle activity in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150:41-47.
25. Laroche, C. M., N. Carroll, J. Moxham, and M. Green. 1988. Clinical significance of severe isolated diaphragm weakness. *Am. Rev. Respir. Dis.* 138:862-866.

I. Annexes

R É P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
UNIVERSITÉ PARIS VI

DIPLOME DE DOCTEUR

Vu l'arrêté du 7 août 2006 relatif aux études doctorales ;

Vu les titres initiaux produits par Mme Valerie ATTALI, née le 28 Juillet 1967 à BOULOGNE (FRANCE),

Vu les pièces constatant que l'intéressée a présenté en soutenance, conformément aux règlements, à la date du 17 Septembre 2015, une thèse ou un ensemble de travaux portant sur

le sujet : Stabilité des voies aériennes supérieures et intégration centrale;

devant un jury constitué au sein de l'Université Paris VI présidé par MME BERTOLUS et composé de M. ROUCH, M. MEURICE, Mme BERTOLUS, M. VERIN, M. SIMLOWSKI, M. HOUSSET;

Vu la décision dudit jury prononçant l'admission de l'intéressée, avec la mention très honorable.

le **DIPLOME DE DOCTEUR** de l'Université Paris VI, spécialité : **PHYSIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE** est conféré à **Mme Valerie ATTALI** pour en jouir avec les droits et prérogatives qui y sont attachés.

Le Titulaire

Le Titulaire

PARVI

11132631

201505689

Le Président

JEAN CHAMBAZ

Fait à Paris, le 19 Janvier 2016

*Le Recteur & Académique
Chancelier de l'Université*

FRANÇOIS WEIL

**ED 394 - ÉCOLE DOCTORALE
PHYSIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

Directrice : Isabelle CREMER

Directrice adjointe : Catherine MONNOT

ATTESTATION

Je soussignée, Dr Catherine MONNOT Directrice adjointe de l'Ecole Doctorale Physiologie, Physiopathologie et Thérapeutique, atteste que, Madame Valérie ATALI co-encadre avec les directeurs de thèse Messieurs Thomas SIMILOWSKI et Philippe ROUCH, la thèse de Louis CLAVEL actuellement en 1ere année, à l'Ecole Doctorale de Physiologie, Physiopathologie et Thérapeutique de l'Université Pierre et Marie Curie, au titre de l'année universitaire 2016/ 2017.

Louis CLAVEL mène sa thèse intitulée « Analyse et modélisation de l'interaction entre les fonctions ventilatoires et posturales chez le sujet sain, et des déterminants physiopathologiques de la dysfonction posturale au cours des pathologies respiratoires chroniques» dans l'unité UMR_S 1158_Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, Paris.

Fait à Paris, 9 février 2017


Catherine MONNOT
Directrice Adjointe de l'Ecole Doctorale
Physiologie Physiopathologie (ED394)
Dr Catherine MONNOT



MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE, DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS
 RECHERCHE ET DE LA TECHNIQUE
 UNIVERSITÉ
 PARIS VI
 PARIS VI

DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES

En l'honneur duquel l'Université de PARIS VI
 a délivré le diplôme d'études spécialisées,

En les pièces comprenant que Mademoiselle ATNAL Valérie, demeurant
 née le 25 JUILLET 1967 à GUILLOUE BILLEBOURT (HAUTS DE SEINE)
 a satisfait, conformément aux dispositions réglementaires, aux conditions et à la validation de la formation théorique
 et pratique.

LE DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PREMIÈRE

est conféré à Mademoiselle ATNAL Valérie, formation à compter du 20 SEPTEMBRE 1996
 pour un total de crédits de prérogatives qu'elle s'est acquise.

Fait à PARIS le 03 JUILLET 1999

Le Président de l'Université
 P. LAFONT

*Le Vice-Président et par délégation,
 le Directeur de l'Enseignement Supérieur de l'Université*
 René DEMICHEL

75001 PARIS N° 022

REPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE NATIONAL DE L'ÉDUCATION - 1996



MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE, RECHERCHE SCIENTIFIQUE
ET DE LA MÉDECINE ET DE LA TECHNOLOGIE
UNIVERSITÉ

de PARIS V

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Vu l'arrêté habilitant l'université de PARIS V
à délivrer le diplôme d'état de docteur en médecine;

Vu les pièces constatant que Mademoiselle ATINA Valérie, Cornaline
née le 28 JUILLET 1967 à SAULOGNY-SUR-LOIRE (HAUTS-DE-SEINE)
a soutenu avec succès, conformément aux lois et règlements, une thèse devant le jury constitué au sein de l'université.

LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

est conféré à Mademoiselle ATINA Valérie, Cornaline à compter du 20 JUIN 1995
faute en fait avec les droits et prérogatives qui y sont attachés.

Fait à PARIS le 03 JUIN 1995

Le Président de l'université

Pierre DUBREUIL

Vu l'arrêté de M. le Recteur et par délégation
le docteur en Médecine, Chef de l'Université

René BLANCHET

René BLANCHET
75100 N°-045

REPUBLIQUE FRANÇAISE

IMPRIMERIE NATIONALE - 204 81 039