



HAL
open science

Etude des déterminants des fuites non-intentionnelles au cours du traitement des troubles respiratoires du sommeil par pression positive et développement de stratégies innovantes pour le choix des masques et la gestion des fuites

Marius Lebet

► To cite this version:

Marius Lebet. Etude des déterminants des fuites non-intentionnelles au cours du traitement des troubles respiratoires du sommeil par pression positive et développement de stratégies innovantes pour le choix des masques et la gestion des fuites. Médecine humaine et pathologie. Université Grenoble Alpes, 2019. Français. NNT : 2019GREAS025 . tel-02503617

HAL Id: tel-02503617

<https://theses.hal.science/tel-02503617>

Submitted on 10 Mar 2020

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE LA COMMUNAUTE UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Spécialité : **MBS – Modèles, méthodes et algorithmes en Biologie,
santé et environnement.**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Marius LEBRET

Thèse dirigée par **Jean-Christian BOREL**
et codirigée par **Jean-Louis PEPIN,**

préparée au sein du **Laboratoire HP2, INSERM U1042**
dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et
l'Environnement (EDISCE)**

Etude des déterminants des fuites non-intentionnelles au cours du traitement des troubles respiratoires du sommeil par pression positive et développement de stratégies innovantes pour le choix des masques et la gestion des fuites

Thèse soutenue publiquement le **4 février 2019,**

devant le jury composé de :

Pr Frédéric GAGNADOUX

PU-PH, Université Angers (rapporteur, président du jury)

Pr Ramon FARRE

Professeur, Université Barcelone (rapporteur)

Dr Dany JAFFUEL

Médecin pneumologue, Boujan-sur-Libron (membre)

Dr Marie JOYEUX-FAURE

MCU, Université Grenoble Alpes (membre)



REMERCIEMENTS

Au **Docteur Jean-Christian BOREL** tout particulièrement, qui depuis mon stage de master 2 a toujours fait preuve de patience et de pédagogie à mon égard. Merci pour ton encadrement consciencieux pendant ces trois années, tes relectures, tes conseils, nos sorties en vélo et surtout ta gentillesse. Je souhaite à tout doctorant de pouvoir bénéficier d'un encadrement aussi équilibré et rigoureux que celui dont j'ai bénéficié. Merci encore.

Au **Professeur Jean-Louis Pépin** pour son encadrement, ses relectures, sa réactivité, ses idées et la confiance qu'il m'a accordée depuis le début de cette thèse.

Jean-Christian et Jean-Louis, j'espère vivement que nous continuerons à travailler ensemble dans le futur.

Aux membres du jury et aux rapporteurs de ce travail, le **Docteur Dany JAFFUEL**, la **Docteur Marie JOYEUX-FAURE**, ainsi que le **Professeur Frédéric GAGNADOUX** et le **Professeur Ramon FARRE**.

Au **Docteur Pierre ANSAY** pour son aide, sa patience et nos échanges.

A **Agir a dom**. et tous les collègues avec qui j'ai pu travailler.

Remerciements particuliers à **Nathalie ARNOL**, à **Sandy GORAIN**, à **Sabine DERACHE** pour son écran d'ordinateur géant et à **Laura BORGES** pour sa relecture pointilleuse.

A tous **mes amis**...qui se reconnaîtront.

A **mes parents** sans qui toutes les choses que j'ai entreprises jusqu'à aujourd'hui n'auraient pas été possibles. Merci pour votre intelligence, votre écoute et votre soutien.

Enfin et surtout, à **Fatima MUELA AMORRICH** ma compagne, mon plus fidèle support.

Merci pour tous les efforts que tu as fait pour moi depuis trois ans. *No hubiera sido posible sin ti boubou. Muchas gracias por todo.*

RESUME

Au cours du traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) par pression positive continue (PPC), les fuites non-intentionnelles sont un des effets indésirables les plus fréquents mais leur étiologie est mal comprise. Les objectifs de cette thèse étaient d'identifier les facteurs déterminants des fuites non-intentionnelles au cours du traitement du SAOS par PPC et de proposer des stratégies pour le choix du masque et la gestion des fuites.

Dans notre revue de la littérature, nous avons arbitrairement classifié les déterminants potentiels à l'origine de fuites non-intentionnelles en deux catégories. 1) les déterminants non évolutifs au cours de la nuit : l'obstruction nasale, l'âge, un indice de masse corporel élevé, une distribution centrale des masses adipeuses et le genre masculin étaient des déterminants potentiels des fuites non-intentionnelles. Le masque naso-buccal était également associé à des fuites non-intentionnelles plus élevées que le masque nasal ; et 2) les déterminants évolutifs au cours du sommeil tels que les stades de sommeil, la position, l'ouverture buccale. Nous avons étudié ces déterminants évolutifs dans une population de 74 patients SAOS traités par PPC auto-pilotée : l'ouverture buccale, le niveau de pression de la PPC, la position du sujet et le sommeil paradoxal contribuaient au risque de fuite non-intentionnelle. Nous avons également mis en évidence que le masque naso-buccal réduisait le risque de fuite non-intentionnelle en cas d'ouverture buccale et au cours du sommeil paradoxal. Puisque le niveau de pression est un déterminant des fuites non-intentionnelles, nous avons évalué par une analyse ancillaire d'un essai randomisé contrôlé, si le mode de PPC (fixe versus autopiloté) pouvait contribuer aux fuites : nous n'avons pas montré d'association entre le mode et le niveau de fuites après 4 mois de traitement. Le mode PPC n'influçait pas le type de masque utilisé par les patients. Enfin, au cours d'une étude prospective incluant de 214 patients, nous avons évalué l'intérêt du questionnaire Nasal Obstruction Syndrom Evaluation (NOSE) comme outil pour guider le choix du masque. Un score NOSE > 50/100 à l'initiation de la PPC était indépendamment associé à l'utilisation d'un masque naso-buccal après 4 mois de traitement. Ce score est un outil simple pour évaluer objectivement les symptômes d'obstruction nasale et faciliter le choix de l'interface la plus appropriée. En conclusion, au cours de cette thèse nous avons développé une méthode innovante d'analyse des déterminants des fuites non-intentionnelles dont l'application clinique pourrait permettre la mise en place de stratégies de corrections individualisées des fuites. Cela devra faire l'objet d'une évaluation prospective, tout comme l'intérêt clinique de l'utilisation en routine du score NOSE pour guider le choix du masque.

Mots clés : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil, pression positive continue, fuites, masque, interface, obstruction nasale, sommeil.

**Study of the determinants of unintentional leaks in
the treatment of sleep apnea with continuous
positive pressure and development of innovative
strategies for the selection of masks and leak
management**

ABSTRACT

Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) is the first-line treatment for moderate to severe Obstructive Sleep Apnea (OSA) syndrome. Unintentional leaks and their annoying consequences are the most frequently reported adverse effects. However, the causes of unintentional leaks are poorly understood. The aim of this work was to identify the determining factors of unintentional leaks during CPAP treatment for OSA and to develop innovative strategies to aid the appropriate selection of masks as well as leak management.

We carried out a systematic review in which we arbitrarily split the potential determining factors of leaks into two categories: factors that change overnight and factors that are stable. With regard to stable factors, nasal obstruction, age, high body mass index, central fat distribution and male sex were potential contributing factors to unintentional leak. Oronasal masks were associated with higher levels of unintentional leak than nasal masks. With regard to factors that change overnight, sleep stages, body position, mouth opening and CPAP level may also contribute to unintentional leakage. We then evaluated the impact of these factors on leak in 74 patients with OSA treated with auto-adjusting CPAP. The results showed mouth opening, CPAP level, body position and REM sleep were independently associated with an increased risk of unintentional leak. We also demonstrated that oronasal masks reduced the risk of unintentional leak in cases of mouth opening and REM sleep. Since CPAP level is a determining factor of leak, we carried out an ancillary analysis of a randomised controlled trial to determine whether the type of CPAP (fixed versus auto-adjusting) could contribute to leak. The analysis showed there was no effect of type of CPAP on the level of leak or the type of interface used after 4 months of treatment. Finally, we carried out a prospective evaluation of the relevance of the Nasal Obstruction Syndrome Evaluation (NOSE) score as a simple decision-making tool to guide the choice of mask during CPAP initiation. Two-hundred and fourteen patients were included and we showed that a NOSE score $> 50/100$ at CPAP initiation was independently associated with the use of an oronasal mask at 4 months. This score could be a simple tool for the objective assessment of nasal obstruction related to symptoms, and to facilitate the choice of an appropriate interface. In conclusion, this work led to the development of a novel methodology to characterise and analyse the overnight determinants of unintentional leakage. This has important clinical applications, since the methodology will aid the setting-up of individualised measures to reduce leaks. Further studies are needed to prospectively validate this model, as well as the clinical relevance of the NOSE score to guide the choice of mask in daily practice.

Key words :

Obstructive Sleep Apnea, Continuous Positive Airway Pressure, air leaks, leakage, mask, interface, nasal obstruction, sleep.

Table des matières

REMERCIEMENTS	3
RESUME	5
LISTE DES PUBLICATIONS AU COURS DE LA THESE	12
En lien avec le sujet de thèse	12
En dehors du sujet de thèse	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX.....	16
INTRODUCTION GENERALE	18
Organisation générale de la thèse.....	19
LE SYNDROME D’APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL ET SON TRAITEMENT PAR PRESSION POSITIVE CONTINUE.....	20
Epidémiologie.....	20
Mécanismes à l’origine du SAOS	21
Conséquence du SAOS	24
Définition et diagnostic du SAOS.....	25
Pression Positive Continue	25
L’interface de Pression Positive Continue	27
Observance à la Pression Positive Continue	30
CHAPITRE 1 : FACTEURS DETERMINANTS DES FUTILES NON-INTENTIONNELLES AU COURS DU TRAITEMENT DU SYNDROME D’APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL PAR PRESSION POSITIVE CONTINUE.....	35
Prérequis sur les fuites au cours du traitement par Pression Positive Continue	36
PUBLICATION N°1 : FACTEURS CONTRIBUANT AUX FUTILES NON-INTENTIONNELLES AU COURS DU TRAITEMENT PAR PRESSION POSITIVE CONTINUE, UNE REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE.	40
PUBLICATION N°2 : DETERMINANTS DES FUTILES NON-INTENTIONNELLES AU COURS DU TRAITEMENT DU SYNDROME D’APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL PAR PRESSION POSITIVE CONTINUE.....	55
Prérequis	55
Point méthodologique concernant la mesure du comportement mandibulaire.....	57
Fonctionnement du Brizzy et historique de développement du dispositif.....	57
PUBLICATION N°3 : LE MODE DE PRESSION POSITIVE CONTINUE (AUTOPILOTE ET FIXE) IMPACTE-T-IL LE NIVEAU DE FUTILES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D’UN SAOS ?.....	74
Prérequis	74

CHAPITRE 2 : STRATEGIE DE CHOIX DU MASQUE DE PRESSION POSITIVE CONTINUE BASEE SUR L'EVALUATION DE L'OBSTRUCTION NASALE	101
Prérequis	102
PUBLICATION N°4 : UTILISATION DU SCORE D'EVALUATION DES SYMPTOMES D'OBSTRUCTION NASALE (NOSE) POUR GUIDER LE CHOIX DU MASQUE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN SAOS ET TRAITES PAR PPC.	104
Amélioration de la performance du score NOSE comme outil de prédiction clinique pour le choix du masque de PPC.....	109
CHAPITRE 3 : DEVELOPPEMENT ET PERSPECTIVES	113
Vers une analyse individualisée des déterminants des fuites : résultats préliminaires d'une étude retrospective chez des sujets SAOS traités par PPC.....	114
La rééducation des voies aériennes supérieures, une piste pour corriger les fuites et améliorer l'observance à la PPC.....	128
CONCLUSION GENERALE.....	130
REFERENCES	132
ANNEXES.....	143
Annexe 1.....	143
Annexe 2.....	163
Annexe 3.....	173
Annexe 4.....	177
Annexe 5.....	221
Annexe 6.....	226
Annexe 7.....	231

LISTE DES PUBLICATIONS AU COURS DE LA THESE

En lien avec le sujet de thèse

1. **Lebret M**, Martinot J-B, Arnol N, Zerillo D, Tamisier R, Pépin J-L and Borel J-C. Factors contributing to unintentional leak during CPAP treatment: a systematic review. Chest. 2017 ;151(3) :707-719
2. **Lebret M**, Arnol N, Martinot J-B, Lambert L, Tamisier R, Pépin J-L and Borel J-C. Determinants of unintentional leaks during CPAP treatment in OSA. Chest. 2018 ; 153(4) :834-842
3. **Lebret M**, Arnol N, Martinot J-B, Tamisier R, Deschaux C, Pépin J-L and Borel J-C. Nasal Obstruction Symptom Evaluation Score to guide mask selection in CPAP treated Obstructive Sleep Apnea. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018; 159(3) :590-592
4. **Lebret M**, Rotty M-C, Argento C, Pépin J-L, Tamisier R, Arbib F, Jaffuel D, Molinari N and Borel J-C. Comparison of auto- and fixed-continuous positive airway pressure on air-leak in patients with obstructive sleep apnoea: data from a randomized controlled trial. J Clin Sleep Med. *soumis*
5. Léotard A, Lesgoirres M, Daabek N, **Lebret M**, Bailly S, Verain A, Series F, Pépin J-L, Borel J-C. Adherence to CPAP with a nasal mask combined with mandibular advancement device versus an oronasal mask: A randomized crossover trial. Sleep Breath. *En révision (Annexe 1)*
6. **Lebret M**, Arnol N, Contal O, Martinot J-B, Tamisier R, Pépin J-L and Borel J-C. Nasal obstruction and male gender contribute to the persistence of mouth opening during sleep in CPAP-treated obstructive sleep apnoea. Respirology. 2015; 20(7):1123-1130. (Annexe 2 + éditorial)

En dehors du sujet de thèse

1. **Lebret M**, Wuyam B, Bertrand D, Chaudot C, Pépin J-L and Borel J-C. Effectiveness of a lightweight portable auto-CPAP device for the treatment of sleep apnea during high altitude stages of the Dakar Rally : a case report. Sleep Sci. 2018-;11(2) :123-126 (Annexe 3)
2. **Lebret M**, Léotard A, Borel J-C. Kinésithérapie et syndrome d'apnée obstructive du sommeil. EMC – Kinésithérapie. Sous presse (Annexe 4)
3. Borel J-C, AdbelKebir S, **Lebret M**, Contal O and Pépin J-L. Choosing the right mask to optimise CPAP treatment for obstructive sleep apnea. Treatment strategies. 2014 ; 5(1). (Annexe 5)

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	Apnée Centrale
AO	Apnée Obstructive
cmH2O	centimètre d'eau
EMG	Electromyogramme
H2O	Eau
HTA	Hypertension Arterielle
Hypo	Hypopnée
Hz	Hertz
IAH	Index d'Apnées Hypopnées
IC	Intervalle de Confiance
IMC	Indice de Masse Corporelle
Khz	Kilohertz
l/min	Litres par minute
ME	Microéveils
NC	Non Calculable
Non sign	Non significatif
NOSE	Nasal Obstruction Symptom Evaluation
OB	Ouverture Buccale
OM	Oscillation Mandibulaire
OR	Odds Ratio
ORL	Oto-rhino-laryngologie
OSFP	Observatoire Sommeil de la Fédération Française de Pneumologie
PG	Polygraphie
PPC	Pression Positive Continue
PPC-auto	Pression Positive Continue autopilotée
PPC-fixe	Pression Positive Continue fixe

PSG	Polysomnographie
SAOS	Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
SpO2	Saturation pulsée en oxygène
VAS	Voies Aériennes Supérieures
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1. Diminution du calibre pharyngé : l'obstruction pharyngée correspondante est représentée sur les clichés endoscopiques.

Figure 2. Les trois principaux types de masque.

Figure 3. Pression efficace de traitement par PPC en fonction du masque nasal ou naso-buccal (image du haut). Recule mandibulaire provoqué par le masque naso-buccal (image du bas)

Figure 4. Pourcentage de patients non-observants au cours des deux dernières décennies.

Figure 5. Ouverture buccale en millimètre chez les patients traités par masque nasal versus ceux traités par masque naso-buccal.

Figure 6. Potentiels facteurs contributifs associés aux fuites non-intentionnelles.

Figure 7. Placement des sondes de mesure du comportement mandibulaire sur le visage du patient.

Figure 8. Représentation et traitement du signal mandibulaire produit par le capteur.

Figure 9. EMG trans-diaphragmatique (EMG-d) et oscillation mandibulaire (MM amplitude) selon différents troubles respiratoires du sommeil et le sommeil normal.

Figure 10. Exemple d'une séquence d'un enregistrement où sont couplés et synchronisés manuellement les fuites, la pression, le débit (données machines) et le comportement mandibulaire (Brizzy).

Figure 11. Polygraphe Brizzy développé par NOMICS.

Figure 12. Exemple d'un compte rendu d'analyse automatique des déterminants des fuites fourni par le logiciel APIOS

Figure 13. *Forest plots* des odds ratio poolés des déterminants des fuites dans la population

Figure 14. Représentation des résultats via un *Heat map*.

Tableau 1. Tableau issu de la revue systématique montrant les essais randomisés contrôlés qui rapportent les fuites non-intentionnelles selon le mode de Pression Positive Continue (autopilotée ou fixe).

Tableau 2. Questionnaire Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE)

Tableau 3. Caractéristiques de la population (n= 50)

INTRODUCTION GENERALE

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est caractérisé par la fermeture répétée complète ou partielle des voies aériennes supérieures (VAS) pendant le sommeil; il est hautement prévalent dans la population générale (1). Le SAOS est associé à un excès de mortalité (2,3) et de morbidité (4).

La pression positive continue (PPC) est le traitement de première ligne des formes modérées et sévères du SAOS (5). Ce traitement consiste en l'application au cours du sommeil d'une pression positive, délivrée par un générateur externe, dans les voies aériennes supérieures du patient par l'intermédiaire d'un masque appliqué sur le nez (masque nasal) et ou le nez et la bouche (masque naso-buccal) du patient. En France, plusieurs centaines de milliers de patients sont traités par ce type de dispositif (6).

Le traitement par PPC est contraignant et près d'un quart des patients l'abandonnent au long cours (7), alors que l'adhérence au traitement est cruciale pour obtenir une amélioration des symptômes (8) et pour diminuer certaines conséquences cardio-vasculaires (9). Des facteurs de différentes natures influencent l'adhérence au traitement par PPC, tels que i) la sévérité de la maladie et de ses symptômes (10,11), ii) les facteurs psycho-sociaux (statut marital, professionnel) (7), iii) les effets indésirables associés au traitement (12,13).

Plus de 50% des patients traités par PPC font face à des effets indésirables (12). Les fuites non-intentionnelles, c'est-à-dire un défaut d'étanchéité entre le générateur de pression et les voies aériennes supérieures du patient font partie des plus fréquents (14). Ces fuites non-intentionnelles, en particulier celles qui se produisent par la bouche, lorsque le patient porte un masque nasal, participent à la survenue d'autres effets indésirables comme la congestion nasale ou la sécheresse des voies aériennes et réduisent l'adhérence au traitement (15).

Cependant, les mécanismes qui induisent l'incidence des fuites non intentionnelles restent méconnus, si bien que les stratégies pour les éviter ou les réduire sont très limitées et partiellement efficaces. Habituellement, ces stratégies se résument à changer le type ou la taille du masque ou/et à réduire la pression efficace de traitement (16,17). Il est nécessaire de mieux comprendre ces mécanismes afin d'envisager des stratégies rationnelles et personnalisées de choix des masques et d'éviter (ou réduire) les fuites non intentionnelles pour améliorer l'efficacité et la tolérance du traitement par PPC. Au-delà de l'efficacité clinique, une meilleure compréhension des phénomènes de fuites ainsi que le développement de nouvelles stratégies de correction pourraient être cout-efficace pour les prestataires médico-techniques qui sont en charge de la mise en place et du suivi technique des patients traités par PPC.

Organisation générale de la thèse

Cette thèse, intitulée « Etude des déterminants des fuites non-intentionnelles au cours du traitement des troubles respiratoires du sommeil par pression positive et développement de stratégies innovantes pour le choix des masques et la gestion des fuites » a pour but d'identifier les facteurs déterminants des fuites non-intentionnelles au cours du traitement du SAOS par PPC et de proposer des stratégies personnalisées et standardisées pour le choix du masque et la gestion des fuites.

Après une présentation générale du SAOS, de ses conséquences et de son traitement, la thèse s'articule en trois chapitres. **Le premier chapitre** a pour objectif d'identifier et de décrire les déterminants des fuites non-intentionnelles chez les patients porteurs d'un SAOS et traités par PPC. **Le deuxième chapitre** concerne la stratégie de choix du masque de PPC chez ces patients. **Le troisième chapitre** s'intéresse aux perspectives de développement de l'analyse des déterminants des fuites développée dans le premier chapitre.

LE SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL ET SON TRAITEMENT PAR PRESSION POSITIVE CONTINUE

Le SAOS est une des quatre catégories de pathologies respiratoires du sommeil définies par la classification internationale des troubles du sommeil (*International Classification of Sleep Disorders- ICSD 3*) (18). Il est caractérisé par des épisodes répétitifs d'obstruction partielle (hypopnée) ou totale (apnée) des voies aériennes supérieures. Les modifications des échanges gazeux et la fragmentation du sommeil qui en résultent entraînent des conséquences cardiovasculaires associées et diminuent la qualité de vie (sommolence et fatigue). La sévérité du SAOS (léger, modéré à sévère) s'apprécie par i) l'importance des symptômes qu'il engendre, en particulier la somnolence, mais également grâce à ii) l'index d'évènements respiratoires (nombre d'apnées-hypopnées par heure de sommeil). En 1981, Sullivan publiait l'article « *proof-of-concept* » du traitement du SAOS par Pression Positive Continue (19). Depuis lors, des évolutions technologiques majeures ont été apportées aux machines de PPC pour améliorer leur confort et leur efficacité (20). Cependant, la prise en charge par PPC reste une stratégie thérapeutique palliative, et son efficacité est entièrement conditionnée par l'observance du patient à son traitement.

Epidémiologie

La prévalence du SAOS varie en fonction de l'âge, du sexe, de l'ethnie ou des comorbidités (3,21). Les études retrouvent des différences importantes de prévalence selon qu'elles prennent en compte ou non la présence de symptômes tels que la somnolence diurne (22). Dans une étude Européenne récente (1), 5 à 7% de la population générale avait un SAOS. Les hommes sont deux à trois fois plus atteints que les femmes (23). L'âge (21), la ménopause (23), ou la présence de comorbidités cardio-vasculaires (4) ou métaboliques (24) sont également

associés à un risque plus élevé d'avoir un SAOS. Les facteurs génétiques jouent également un rôle important dans l'apparition de cette maladie (25).

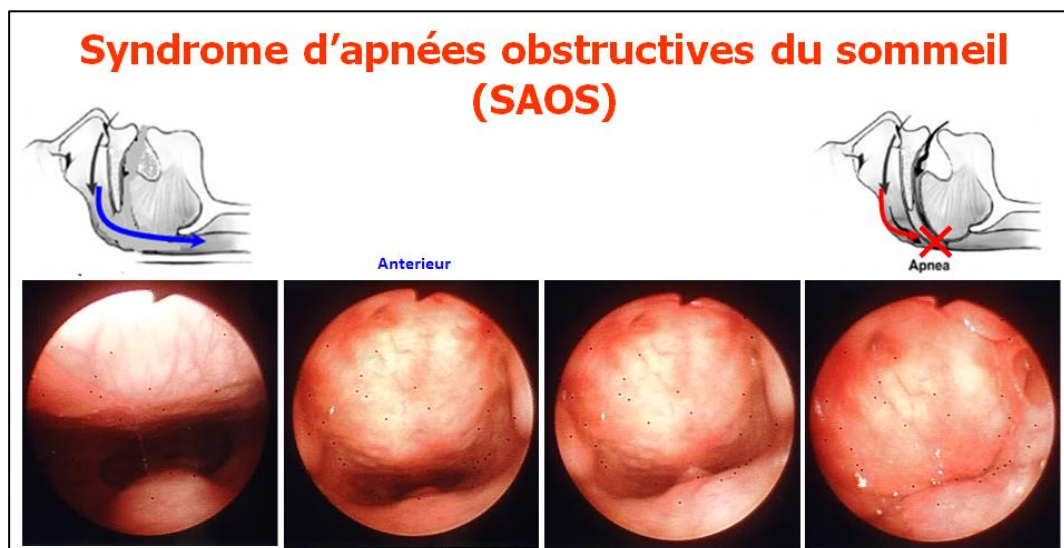
Mécanismes à l'origine du SAOS

La physiopathologie du SAOS est complexe et multifactorielle (26).

Obésité : chez les patients porteurs d'un SAOS la prévalence de l'obésité est estimée à 45% (27) et la prévalence du SAOS est presque deux fois supérieure chez les sujets obèses par rapport à la population normale (28). Chez le patient obèse, l'accumulation de graisse dans les tissus pharyngés entraîne une diminution du calibre des voies aériennes supérieures (29). Un excès de graisse peut aussi être observé sous la mandibule et sous forme d'infiltrats graisseux dans la langue (30). Enfin, une distribution centralisée des masses adipeuses (cou, thorax et abdomen), pour un Indice de Masse Corporel (IMC) équivalent, est aussi un facteur prédisposant (31).

Contrôle neuromusculaire : à l'état de veille, le tonus musculaire pharyngé est suffisant pour conserver la perméabilité du pharynx. Pendant le sommeil, ce tonus d'éveil chute ce qui réduit le calibre pharyngé et favorise sa fermeture partielle (hypopnée) ou complète (apnée) empêchant le passage de l'air (Figure 1). L'existence d'une réponse neuro-musculaire inadéquate aux stimuli est un facteur qui concourt à la pathogénèse du SAOS (32). La neuropathie pharyngée contribue au collapsus des voies aériennes supérieures en réduisant l'efficacité du réflexe pharyngé (33). Cette atteinte de la sensibilité est supposément causée par un remodelage structural des branches du nerf hypoglosse, induite par i) la ronchopathie (vibrations répétées) (34), ii) la neuropathie d'origine diabétique (35) ou iii) l'hypoxémie intermittente (36) retrouvée dans le SAOS.

Figure 1. Diminution du calibre pharyngé : l'obstruction pharyngée correspondante est représentée sur les clichés endoscopiques. Image de gauche : perméabilité normale du pharynx ; image de droite : fermeture totale (apnée).



Obstruction nasale et des facteurs morphologiques: la perméabilité nasale est également un facteur important de la physiopathologie du SAOS. En effet, les résistances nasales représentent 50% des résistances totales des voies aériennes supérieures (37). Dans le modèle de Starling (38), les voies aériennes supérieures peuvent être représentées par un tube creux avec une partie souple et collabable en aval (l'oropharynx) et une partie partiellement obstruée en amont (le nez). Lorsque les résistances d'amont augmentent (c'est-à-dire au niveau du nez), la pression intraluminale diminue ce qui réduit le calibre de l'oropharynx par un phénomène de suscion. Une limite de ce modèle est qu'il ne prend pas en compte la respiration buccale qui permet de shunter la voie nasale lorsque les résistances y sont trop élevées. Cependant, le passage en respiration buccale est responsable d'une augmentation des résistances dans les voies aériennes supérieures par rapport à la respiration nasale (39), ce qui favorise les évènements apnéiques-hypopnéiques obstructifs (40,41). D'autres facteurs intéressants les récepteurs de la muqueuse nasale joueraient également un rôle dans la régulation du tonus pharyngé (42). Certaines particularités de l'anatomie buccopharyngée telles que la présence d'un rétrognathisme, d'un os maxillaire court (43), une l'hypertrophie linguale, la longueur du voile du palais et la taille du pharynx (44) sont des facteurs associés aux troubles respiratoires du sommeil.

Théorie du mouvement des fluides : les fluides accumulés dans les territoires en déclive au cours de la journée (membres inférieurs) pourraient se redistribuer dans les zones centrales en position couchée au cours du sommeil (45). L'accumulation au niveau du cou et dans les tissus péri-pharyngés pourraient participer à l'augmentation des résistances pharyngée (46).

Conséquence du SAOS

Les évènements respiratoires obstructifs sont à l'origine de facteurs de stress qui participent à la progression des pathologies cardiaques, vasculaires ou métaboliques (47). Les pressions négatives intra-thoraciques induites par les efforts respiratoires exercent des forces mécaniques sur le myocarde et les gros vaisseaux intra-thoraciques (aorte et veines caves). Parallèlement, au cours de ces évènements respiratoires, les désaturations en oxygène et les micro-éveils entraînent une activation du système nerveux sympathique avec une accélération de la fréquence cardiaque et une augmentation de la pression artérielle (48). Au long cours, l'augmentation du tonus sympathique favorise l'hypertension artérielle (49). De plus, le stress oxydatif engendré par l'hypoxie intermittente, contribue à la dysfonction endothéliale et aux troubles métaboliques comme l'insulinorésistance et la dyslipidémie (26,50). Ainsi, le SAOS modéré à sévère est actuellement considéré comme un facteur de risque cardio-vasculaire, augmentant notamment le risque d'hypertension artérielle (HTA), de fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque et coronaire, d'accident vasculaire cérébral et le risque de décès (51).

Le SAOS entraîne une dégradation de la qualité du sommeil en le fractionnant (52), ce qui perturbe l'organisation des cycles pendant la nuit et participe à l'émergence de symptômes particulièrement handicapants pour le patient. Parmi eux, la somnolence diurne excessive est le plus fréquent et le plus gênant (53,54). La détérioration des performances cognitives et la somnolence diurne ont un impact direct au quotidien en augmentant le risque d'accident de la route (55), d'accidents de travail, et en diminuant les capacités d'apprentissage ou la réalisation de nouvelles tâches (56). Tous ces symptômes ont une forte répercussion psycho-sociale (57) et sont liés à la diminution de la qualité de vie des patients atteints de SAOS (58). Cependant, le SAOS peut être pauci-symptomatique chez certains sujets (59) et n'avoir donc aucun impact direct sur leur qualité de vie (60).

Définition et diagnostic du SAOS

Le diagnostic du SAOS est souvent évoqué dans un contexte de somnolence diurne excessive ou de ronflements importants rapportés par le conjoint. Il n'existe pas de symptômes pathognomoniques du SAOS, et bien que de nombreux questionnaires de dépistages aient été développés, le diagnostic repose sur la réalisation d'un enregistrement du sommeil qui peut être réalisé grâce à une polysomnographie (PSG) ou une polygraphie ventilatoire (PG). Le SAOS est défini par la présence d'un critère polysomnographique (sévérité légère, $IAH \geq 5$; modérée, $15 \leq IAH < 30$; sévère $IAH \geq 30$) associé à 1) une somnolence excessive non expliquée par d'autres facteurs ou 2) au moins deux des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs : ronflement, sensation d'étouffement pendant le sommeil, fatigue diurne, difficulté à se concentrer et nycturie (61).

L'Index d'Apnée Hypopnée correspond à la moyenne d'évènements respiratoires par heure. Parmi ces évènements respiratoires, on compte les apnées et les hypopnées.

Pression Positive Continue

La Pression Positive Continue (PPC) est actuellement le traitement de référence du SAOS modéré à sévère (5,61). Il s'agit d'un dispositif qui propulse de l'air ambiant sous pression dans les voies aériennes supérieures du patient, par l'intermédiaire d'un masque (ou interface) placé sur le nez (masque nasal ou narinaire), ou sur le nez et la bouche du patient (masque nasobuccal). Le niveau de pression nécessaire est variable d'un patient à l'autre et permet de prévenir les évènements obstructifs, en jouant le rôle d'une véritable « attelle pneumatique » (19). Une PPC peut être délivrée selon deux modes :

- i) En mode autopiloté, les algorithmes de la machine détectent les évènements respiratoires (apnées, hypopnées et limitations de débit) et agissent de manière prophylactique en modulant la pression de traitement selon les évènements

rencontrés. Au cours de la nuit, la pression évolue entre deux limites prédéterminées par le clinicien : la pression minimale et la pression maximale.

- ii) En mode fixe, la pression efficace de traitement est identique tout au long de la nuit. Usuellement, la pression efficace de traitement est titrée par le clinicien à partir des 90 ou 95 percentiles de pression délivrée en mode autopiloté et après analyse attentive des données enregistrées par les logiciels de PPC. En fonction des pratiques, la pression efficace de traitement peut également être titrée sous polysomnographie, pas à pas (62).

Le choix du mode de traitement dépend des habitudes des cliniciens. Il n'existe pas de différence d'efficacité entre les modes en terme d'amélioration de la somnolence diurne (63) et de corrections des événements respiratoires, bien qu'il y ait un gain marginal d'observance en faveur du mode autopiloté (64).

Cependant le mode autopiloté n'est pas indiqué en cas d'insuffisance cardiaque, de pathologie broncho-pulmonaire, d'hypoventilation alvéolaire ou d'apnées centrales (65).

Bien que l'efficacité de la PPC en prévention des risques cardio-vasculaires et de la mortalité demeure controversée (66), son intérêt est bien démontré sur l'amélioration de la symptomatologie, et notamment de la somnolence diurne excessive (5). La PPC améliore également la qualité de vie des patients et leurs fonctions cognitives. Enfin, ce traitement diminue la pression artérielle chez les patients hypertendus (67,68). L'efficacité de la PPC sur les critères cliniques (somnolence, fatigue, vigilance, HTA, risque cardio-vasculaire, etc.) est corrélée à l'observance au traitement (5,68). En revanche, le seuil minimum d'efficacité n'est pas précisément défini ; l'observance minimale recommandée est de 4 heures par nuit (59,61). Néanmoins, compte tenu de la variabilité du temps de sommeil entre les individus (69), on peut

poser un regard critique sur ce seuil d'utilisation, qui ne prend pas en compte le ratio temps de traitement/temps de sommeil.

L'interface de Pression Positive Continue

Trois principaux types de masques sont disponibles sur le marché : i) nasale, ii) naso-buccale et iii) narinaire (Figure 2). L'interface nasale est recommandée en première intention (61) ; en France elle reste majoritairement utilisée par environ 65% des patients ; 25% sont traités avec un masque naso-buccal (16) ; les 10% restant utilisent les interfaces narinaires ; les interfaces orales sont très rarement utilisées (16).



Figure 2. Les trois principaux types de masque. De gauche à droite : masque nasal, masque naso-buccal et masque narinaire.

D'après une analyse de la cohorte de l'Observatoire sommeil de la Fédération Française de Pneumologie (OSFP) qui incluait plus de deux mille patients, le masque naso-buccal était indépendamment associé à une diminution de l'observance par rapport au masque nasal (5.1 (2.3) vs 5.7 (2.2) heure/nuit, $p < 0.0001$) (16). Le masque naso-buccal est également associé à pression efficace de traitement en moyenne supérieure d' 1,5 cmH₂O par rapport au masque nasal (70). Ceci peut s'expliquer par deux phénomènes : i) l'augmentation des résistances pharyngées (71) provoquée par la tension des sangles de fixation qui pousse la mandibule vers l'arrière et diminue le calibre de l'oropharynx avec un masque naso-buccal (Figure 3) (72) et ii) le fait que le masque naso-buccal pressurise à la fois le nasopharynx et l'oropharynx sans générer de gradient de pression entre ces deux compartiments (à l'inverse du masque nasal), ce qui favorise la bascule de la base de la langue et du voile du palais vers l'arrière et amplifie l'obstruction des voies aériennes supérieures (73). Les pressions de traitement élevées avec un masque naso-buccal peuvent contribuer à majorer les fuites alors que cette interface est couramment installée lorsque des fuites buccales sont suspectées : face aux fuites, le patient a tendance à resserrer le masque ce qui augmente d'avantage les résistances pharyngées et le besoin de pression. Peut s'engager alors un cercle vicieux qui diminue le confort et l'observance au traitement.

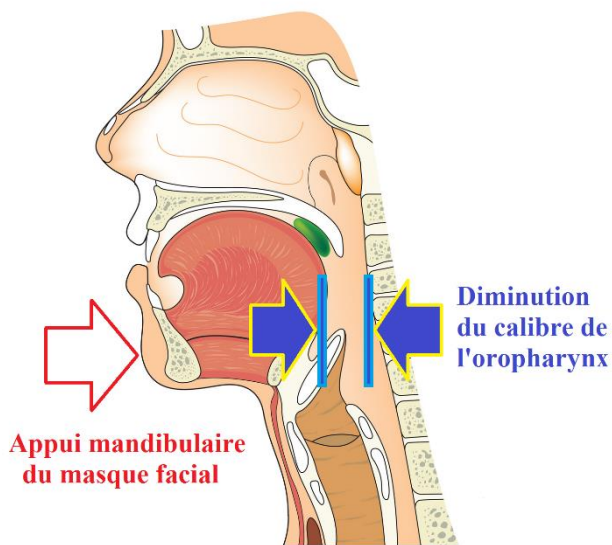
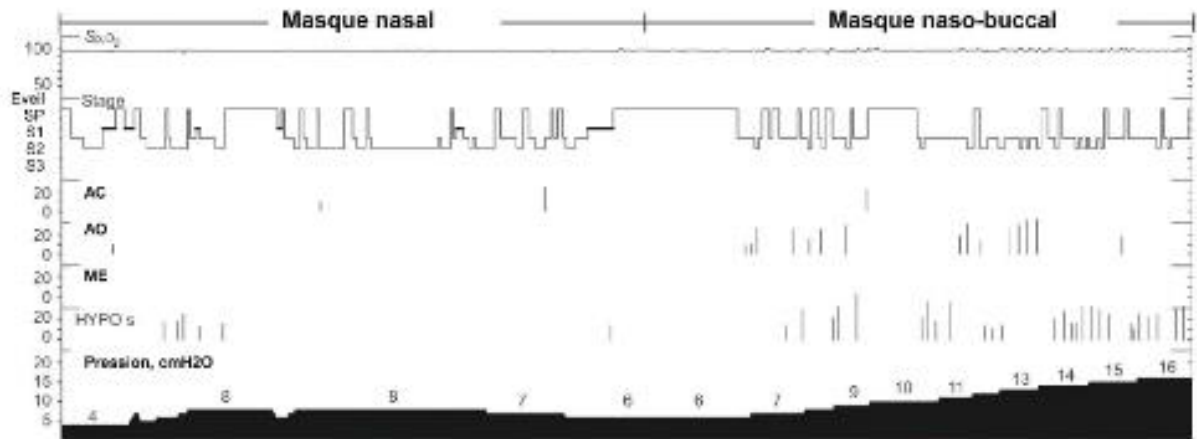


Figure 3. Image du haut, pression efficace de traitement par PPC en fonction du masque nasal ou naso-buccal illustré dans un cas clinique. AC : apnées centrales ; AO : apnées obstructives ; ME : microéveils ; Hypo : hypopnées. D'après Schorr et al., 2012. Image du bas, recule mandibulaire provoqué par le masque naso-buccal à l'origine de la diminution du calibre de l'oro-pharynx et de l'augmentation des résistances et des pressions de traitement.

Observance à la Pression Positive Continue

L'observance rapportée dans les études diffère selon les pays où les données ont été recueillies. Pour exemple, dans la cohorte de l'OSFP l'observance moyenne était de 5.39 ± 1.92 avec plus de 78% de patients observants au seuil de 4h/nuit. En comparaison, le plus gros essai randomisé contrôlé qui évaluait l'effet de la PPC dans SAOS au long cours (N = 2717) rapportait une moyenne d'observance bien moindre 3.3 ± 2.3 heures. Dans cet essai, 63% des sujets inclus étaient Chinois et aucun centre Français n'était représenté (74). Cette différence d'observance entre pays suggère une hétérogénéité dans les pratiques des systèmes de santé des différents pays. En France les patients bénéficient d'un accompagnement rapproché et personnalisé de la part des prestataires de santé à domicile dans le but d'optimiser l'utilisation de la PPC et de l'interface, contrairement aux états unis par exemple où le suivi est plus limité. Or, La mise en place d'un suivi motivationnel dès l'installation permet d'améliorer la compliance au traitement du patient de façon substantielle (75,76). Ceci peut expliquer les différences d'observances rapportées dans ces études.

Ceci étant, les facteurs qui déterminent l'observance à la PPC sont nombreux et mal identifiés (77). L'amélioration de la qualité de sommeil du partenaire et son acceptation du traitement est une variable positivement corrélée à l'observance du sujet (78), de même que la perception du bénéfice du traitement par le patient via la diminution de ses symptômes (79,80). Ainsi, la somnolence diurne à l'installation (score d'Epworth supérieure à 10) est un prédicteur indépendant de l'observance à long terme tout comme la sévérité du SAOS (IAH > 15) (81). Enfin, l'observance dans les premières semaines de traitement est positivement corrélée à l'observance au long terme (82,83), d'où la nécessité d'identifier et de traiter précocement les effets indésirables rencontrés par le patient dès les premiers jours de traitement. La claustrophobie, la sécheresse bucco-nasale, ou l'aerophagie sont des effets indésirables fréquents sous PPC et sont particulièrement prévalents chez les sujets non observants au

traitement (16). Certains effets indésirables comme les fuites buccales ou les résistances nasales peuvent apparaître précocement et impacter l'observance (15). Il a été démontré que les résistances nasales étaient positivement corrélées au risque de refus de la PPC à l'installation (OR 1.48 ; 95%IC 1,15-1,89 pour une augmentation des résistances de 0.1 Pa/cm³/s mesurée par rhinomanométrie) (84). D'ailleurs, l'acceptation du traitement peut être significativement améliorée après chirurgie chez certains sujets, ce qui suggère que les résistances nasales doivent être systématiquement évaluées à l'initiation du traitement (85). Ces résistances peuvent être causées par des anomalies structurales (déviation de septum nasal ou hypertrophie des cornets) une inflammation de la muqueuse (rhinite et sinusite chronique et tabac) (86), mais elles peuvent aussi être la conséquence de fuites buccales. Deux études sur sujet sain (87,88) ont montré le rôle des fuites buccales dans la genèse de l'obstruction nasale sous PPC nasale causée par le flux d'air rétrograde généré par l'ouverture buccale. Tout comme l'obstruction nasale (89), les fuites non-intentionnelles sous PPC sont indépendamment associées à la diminution de l'observance au traitement (90). Valentin et al. montraient, qu'après ajustement pour la pression de traitement, les fuites étaient significativement plus élevées chez les patients SAOS non observants au seuil de 4 heures à une semaine de traitement. Dans cette étude, pour prédire l'inobservance à la PPC les auteurs proposaient un seuil de fuite non intentionnelle de 4.9L/min/cmH₂O. Cependant, les sensibilités et spécificités de ce seuil pour discriminer les patients observants des autres étaient peu satisfaisantes (Se 62% et Sp 65%). Ceci suggère qu'il existe d'autres facteurs explicatifs indépendamment des fuites, qui contribuent à diminuer l'observance.

Au cours des trois dernières décennies, des avancées technologiques majeures visant à améliorer le confort du patient ont vu le jour : diminution du bruit et miniaturisation des machines (turbines), nouvelles modalités de traitement (algorithmes d'autopilotage et modes de confort), amélioration des interfaces (matériaux, harnais et taille), développement

d'adjuvants à la PPC (humidificateur et circuit chauffant, mentonnière) et émergence d'outils de télésuivis. Cependant, comme le montre la figure 4, il n'existe pas de lien évident entre ces améliorations technologiques et l'amélioration de l'observance au traitement par PPC. Cette figure est tirée d'une revue systématique qui étudiait la tendance de l'observance dans les essais randomisés contrôlés et les études de cohortes entre 1996 et 2011 (91). De façon similaire l'inconfort lié aux fuites sous PPC a suivi la même tendance au fil du temps et demeure une plainte persistante. En effet, en 1990, une étude retrospective (N = 96) montrait que plus de 50% des patients se plaignaient d'inconfort lié au masque, principalement provoqué par les fuites (92). En 1995 Pépin et al. faisaient le même constat (12). De nos jours, cette proportion est comparable : Bachour et al rapportaient qu'environ 65% des patients atteints d'un SAOS traités par PPC étaient fréquemment gênés par la présence de fuite au cours de leur traitement (93). Ainsi, malgré les nombreuses améliorations technologiques développées par les constructeurs, les fuites restent un effet indésirable majeur que doivent solutionner les prestataires médico-techniques en charge de la mise en place et du suivi technique des patients.

Figure 4. Pourcentage de patients non-observants au cours des deux dernières décennies.

D'après Rotenberg et al. 2016.

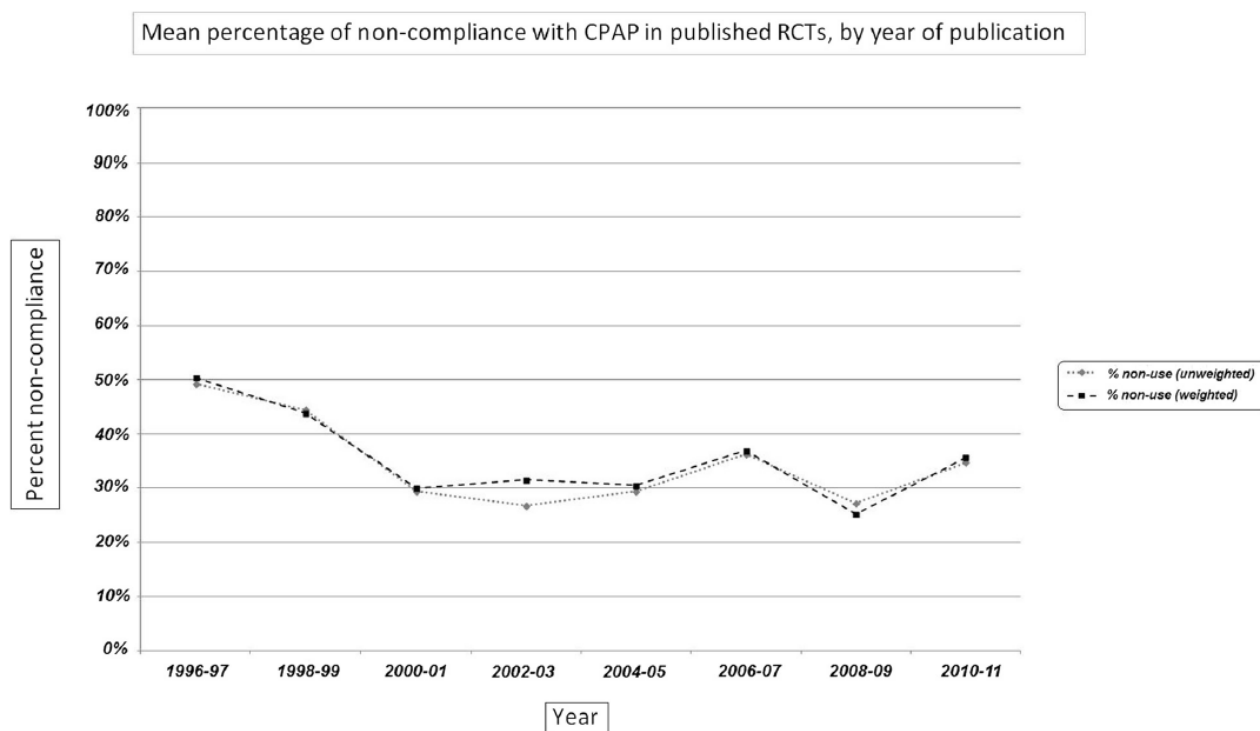


Fig. 2 Graph showing percentage adherence over the years

**CHAPITRE 1 : FACTEURS DETERMINANTS DES FUITES
NON-INTENTIONNELLES AU COURS DU TRAITEMENT DU
SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL
PAR PRESSION POSITIVE CONTINUE**

Prérequis sur les fuites au cours du traitement par Pression Positive Continue

La fuite globale sous PPC est rapportée en litre par minute (ou seconde) et se subdivise en deux catégories : la fuite intentionnelle et la fuite non-intentionnelle.

- La fuite intentionnelle est une caractéristique normale du fonctionnement du dispositif de PPC ; elle se produit à travers les orifices percés dans le masque ou au niveau du tube si elle est déportée. Cette fuite est calibrée et permet le lavage du CO₂ pour empêcher sa ré-inhalation, ainsi que de l'H₂O (94,95). La fuite intentionnelle peut être estimée grâce à la courbe pression/débit qui caractérise chaque calibre de fuite. Plus la pression de traitement augmente plus la fuite intentionnelle augmente.
- A l'inverse, les fuites non intentionnelles constituent un effet indésirable majeur du traitement par PPC (12,14). Elles peuvent apparaître par la bouche (avec un masque nasal) ou autour du masque et participent à l'émergence d'autres effets indésirables qui diminuent l'observance au traitement : sécheresse bucco-nasale, congestion nasale, irritation oculaire et bruit (12–14). Elles sont aussi à l'origine d'une fragmentation du sommeil (96,97) et peuvent ainsi diminuer l'efficacité du traitement.

Au cours du traitement par PPC, la persistance d'une ouverture buccale augmente le risque de fuites ; ceci avait été mis en évidence chez des patients traités avec deux niveaux de pression. (97). Même si le traitement par PPC-nasale permet en partie de réduire le temps de sommeil total en respiration buccale, et donc de diminuer le risque de fuites, la respiration buccale persiste chez certains sujets. Dans l'étude de Bachour et al environ 15% des patients traités par PPC-nasale passait plus de 30% de leur temps de sommeil en respiration buccale (15). En pratique clinique, deux stratégies sont couramment utilisées lorsque des fuites buccales

sont suspectées sous PPC-nasale : l'installation d'une mentonnière ou d'une masque naso-buccal.

1. La mentonnière peut être un recours aux fuites buccales. Néanmoins, les fuites buccales et les micro éveils restent élevés avec l'usage d'une mentonnière et la proportion de ronflement peut être augmentée (98).
2. Le masque naso-buccal autorise une respiration buccale mais nécessite des niveaux de pression plus élevés pour être efficace car il augmente les résistances pharyngées (70,73). De plus, nous avons précédemment mis en évidence que ce masque était associé à une ouverture buccale plus importante alors qu'il est paradoxalement installé pour pallier les problèmes de fuites buccales (Figure 5) (99). Enfin, Bachour et al. montraient que le changement de masque en réponse aux problèmes de fuites n'améliorait la situation des patients que dans 50% des cas, ce qui suggère que la stratégie qui consiste à changer de masque en réponse aux fuites n'est que très partiellement efficace (93).

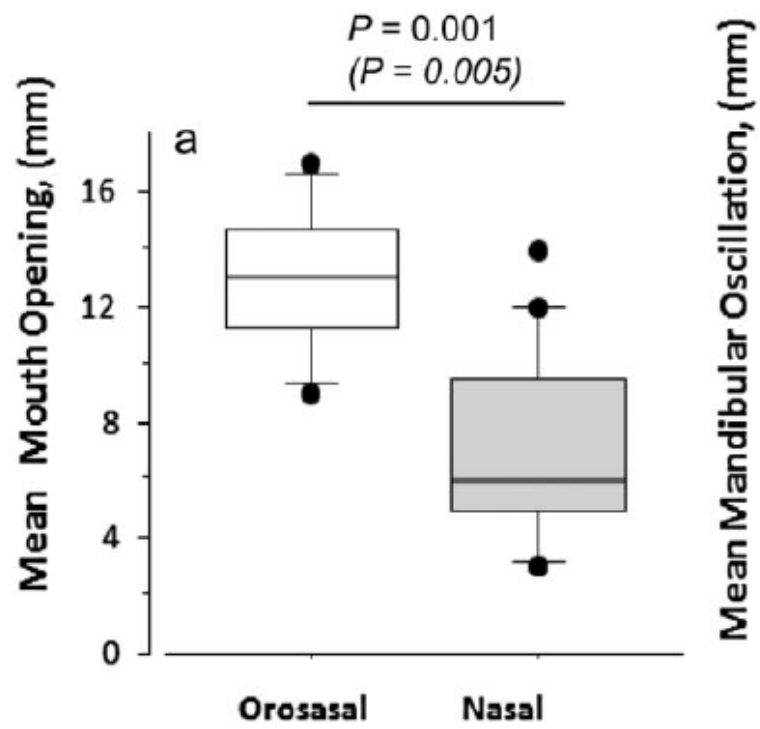


Figure 5. Ouverture buccale en millimètre chez les patients traités par masque nasal versus ceux traités par masque naso-buccal. D'après Lebret et al., 2015.

Les mécanismes qui induisent l'incidence des fuites non intentionnelles sont méconnus, c'est pourquoi les stratégies de corrections des fuites utilisées en cliniques sont limitées et que le problème des fuites sous PPC a persisté dans le temps. Dans une étude antérieure, nous avons mis en évidence que les résistances nasales et le genre masculin étaient deux facteurs indépendamment associés au risque de persistance d'ouverture buccale (99). Or, il semblerait que l'ouverture de la bouche au cours du sommeil puisse aussi être modulée par d'autres facteurs comme la position du sujet, la persistance d'effort respiratoire, les stades de sommeil, ou encore, le niveau de pression de la PPC (100–102). En outre, même si l'ouverture buccale peut-être à l'origine de fuites, celles-ci peuvent également apparaître autour du masque en cas de déplacement ou de serrage non adapté du harnais de maintien.

Pour identifier les déterminants potentiels des fuites, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature.

PUBLICATION N°1 : FACTEURS CONTRIBUANT AUX FUTITES NON-INTENTIONNELLES AU COURS DU TRAITEMENT PAR PRESSION POSITIVE CONTINUE, UNE REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE.

Factors contributing to unintentional leak during CPAP treatment: a systematic review

M Lebret, JB Martinot, N Arnol, D Zerillo, R Tamisier, JL Pepin and JC Borel

Chest 2017 ; 151(3) :707-719

Introduction : les fuites non-intentionnelles sont un des effets indésirables les plus fréquents rencontrés au cours du traitement par PPC. Jusqu'à maintenant les solutions technologiques apportées par les constructeurs et les stratégies de correction pour régler ce problème sont limitées. C'est pourquoi il est nécessaire de mieux comprendre les facteurs associés aux fuites non-intentionnelles sous PPC.

Objectifs : le premier objectif de cette revue était d'évaluer l'impact des dispositifs technologiques sur les fuites non-intentionnelles. Le deuxième objectif était d'évaluer si certaines caractéristiques spécifiques aux patients étaient rapportées dans la littérature comme des facteurs potentiels associés aux fuites non-intentionnelles.

Méthodes : les bases de données MEDLINE et Cochrane Library ont été interrogées indépendamment par deux des auteurs. Les études randomisées contrôlées rapportant des fuites chez des patients atteints d'un SAOS et traités par PPC ont été sélectionnées. Sur les cent treize études identifiées et après lecture des résumés, vingt et une études ont été finalement incluses. Des études de cohortes non randomisées contrôlées ont aussi été retenues pour fournir des informations contextuelles jugées cliniquement importantes par les auteurs et lorsqu'aucune étude randomisées contrôlées n'était retrouvée.

Résultats : il n'était pas observé de différence entre les modes de PPC (modes de traitement et mode de confort) sur les fuites. Le masque naso-buccal était associé à des fuites non-

intentionnelles plus élevées que le masque nasal. L'obstruction nasale, l'âge, un indice de masse corporel élevé, une distribution centrale des masses adipeuses et le genre masculin pourrait être des facteurs associés à une augmentation de l'incidence des fuites non-intentionnelles.

Conclusions discussion : les fuites sous PPC persistent malgré les solutions technologiques développées jusqu'alors. L'utilisation du masque naso-buccal, installé pour diminuer les fuites buccales semble être lié à des fuites plus élevées que le masque nasal.

Les facteurs non-technologiques, qui caractérisent le patient tels que l'obésité, le genre, les particularités anatomiques des voies aériennes, la sensibilité pharyngée et les résistances nasales ne sont pas évaluées directement au regard des fuites dans la littérature alors qu'ils pourraient jouer un rôle significatif dans leur genèse. D'autres facteurs potentiels, évolutifs au cours de la nuit, tels que les stades de sommeil, la pression de traitement, le comportement de la mandibule, l'effort respiratoire ou la position pourraient également être associées à l'apparition de fuites sous PPC. Pour améliorer la compréhension des mécanismes de fuite, ces facteurs doivent être investigués.

Factors Contributing to Unintentional Leak During CPAP Treatment



A Systematic Review

Marius Lebret, PT, MSc; Jean-Benoit Martinot, MD, PhD; Nathalie Arnol, MSc; Daniel Zerillo, PT, MSc; Renaud Tamisier, MD, PhD; Jean-Louis Pepin, MD, PhD; and Jean-Christian Borel, PT, PhD

CPAP is the first-line treatment for moderate to severe OSA syndrome. Up to 25% of patients with OSA syndrome discontinue CPAP treatment due to side effects. Unintentional leakage and its associated annoying consequences are the most frequently reported adverse effects of CPAP. Successive technological improvements have not succeeded in addressing this issue. A systematic review was conducted (1) to assess the impact of different technological advances on unintentional leaks and (2) to determine if any patient characteristics have already been identified as determinants of unintentional leakage. No CPAP modality was superior to another in reducing unintentional leaks and, surprisingly, oronasal masks were associated with higher unintentional leaks. Nasal obstruction, older age, higher BMI, central fat distribution, and male sex might be associated with an increased risk of unintentional leakage. Such leaks remain an important problem. Further studies are needed to improve the understanding of underlying clinical factors so that patients at risk of unintentional leaks may be identified and individualized solutions applied.

CHEST 2017; 151(3):707-719

KEY WORDS: compliance; CPAP; mask; sleep apnea; unintentional leakage

CPAP is the first-line treatment for moderate to severe OSA syndrome.¹ Several randomized controlled and observational cohort studies have demonstrated beneficial effects regarding cardiovascular,²⁻⁴ quality of life, and daytime vigilance outcomes.⁵ Adherence to CPAP is crucial to improve symptoms⁶ and cardiometabolic consequences^{3,4}; however, up to 25% of patients with OSA syndrome discontinue CPAP treatment.^{7,8} Unintentional leakage

through the mouth or around the mask contributes to the occurrence of annoying side effects such as oral dryness or nasal congestion.^{9,10} Unintentional leakage is associated with a higher risk of low adherence to CPAP^{11,12} and induces sleep fragmentation.¹³ To reduce such leakage, the mask must be correctly fitted or, in the case of mouth leaks, a chin strap may be added or an oronasal mask used.¹⁴ Technological innovations have also focused on reducing

ABBREVIATIONS: HH = heated humidification; PAP = positive airway pressure; RCT = randomized controlled trial

AFFILIATIONS: From the Department of Research and Development (Dr Borel, Messrs Lebret and Zerillo; and Ms Arnol), Association AGIR à dom, HP2 Laboratory, INSERM U 1042, Meylan, France; CHU UCL (Dr Martinot), Site Sainte Elisabeth, Namur, Belgium; Thorax and Vessels Division (Drs Tamisier Pepin, and Borel), Sleep Laboratory, Grenoble Alpes University, HP2 Laboratory, INSERM U 1042, Grenoble, France.

FUNDING/SUPPORT: The study was funded by AGIRadom, a French nonprofit home care provider.

Drs Pepin and Borel are co-senior authors.

CORRESPONDENCE TO: Marius Lebret, PT, MSc, Agir à dom, 36 Chemin du Vieux Chêne, 38244 Meylan, France; e-mail: mariuslebret@gmail.com

Copyright © 2016 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.049>

leakage by improving the interfaces (eg, shape, sealing, ergonomic straps, comfort) and CPAP algorithms and providing accessories (heated humidifiers, chin straps, heated tubes, gel plaster). However, despite all these efforts, unintentional leaks remain the most frequently reported adverse effect of CPAP treatment^{9,15-19} and constitute a daily challenge for both physicians and home-care providers. For instance, in the Treatment of Sleep-Disordered Breathing with Predominant Central Sleep Apnea by Adaptive Servo Ventilation in Patients with Heart Failure (SERVE-HF) trial,²⁰ although it relates to a different clinical context, it was suggested that the primary use of oronasal masks (probably provided to reduce unintentional leakage) may have contributed to low adherence to treatment.²¹ Thus, to date, technological improvements have not succeeded in overcoming this adverse effect, and a better understanding of the underlying determinants of unintentional leakage is needed.

The objectives of this systematic review were (1) to assess the impact of different technological features on unintentional leakage and (2) to determine if any patient characteristics have already been identified as determinants of unintentional leaks.

Systematic Review and Literature Selection

We searched MEDLINE and the Cochrane Library for publications in English or French from 1990 to March 2016. The following search algorithm was used: (“Sleep Apnea” OR “sleep apnoea/apnea”) AND (“Continuous Positive Airway Pressure” OR “Positive airway pressure” or “cpap”) AND (“leak” OR “air leak” OR “leakage”). We selected all the randomized controlled trials (RCTs) that reported unintentional leaks in patients with OSA syndrome using CPAP. We also reviewed all the RCTs cited in all the meta-analyses found on the subject of CPAP interfaces and CPAP modes.^{5,19,22-26} Only full-length original articles were selected. When no RCTs were available, cohort studies reporting unintentional leaks were included.

A total of 113 studies were identified from the literature search. After reviewing the full texts, 21 RCTs were included based on the selection criteria (Fig 1). Finally, other studies were selected based on our expertise, and their relevance was validated by two authors (M. L. and J. C. B.). Other articles were also included to provide background information and context but were not included in the analysis.

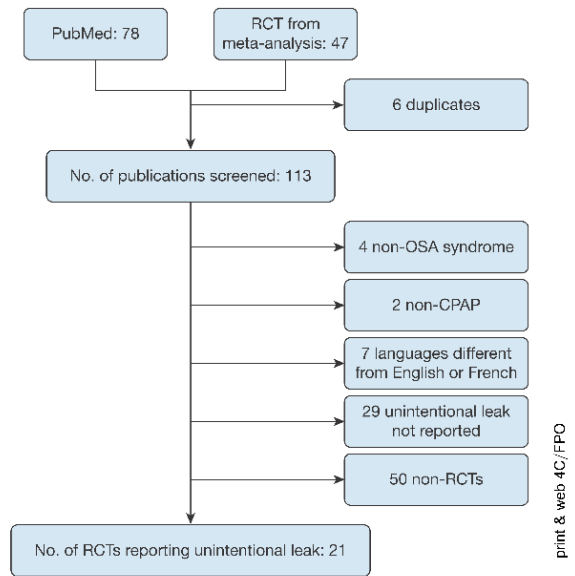


Figure 1 – Randomized controlled trials selection. RCT = randomized controlled trial.

print & web 4C/FPO

Technological Features and Unintentional Leakage

Impact of Mask Type on Unintentional Leakage

Several types of masks are currently available: (1) nasal masks, (2) oronasal masks (full face), and (3) nasal pillows and (4) oral masks. Nasal masks are the most commonly used interface,^{27,28} and oronasal masks are used by about 10% to 25% of patients who cannot tolerate an exclusively nasal route for positive airway pressure (PAP) delivery or who are unable to maintain sufficient mouth closure during sleep. Nasal pillows are used by about 10% of patients and offer the advantage of greatly reducing both the size and cutaneous contact area of the mask.^{9,29} The least commonly used is the oral mask, which delivers PAP exclusively through the mouth.

Nasal vs oronasal masks: Five RCTs assessed unintentional leaks and compared nasal and oronasal masks (Table 1). All but one found that oronasal masks were associated with higher unintentional leakage than were nasal masks.^{18,30-32} The other study found higher unintentional leaks with oronasal masks than with nasal pillows but found no significant difference between nasal and oronasal masks.³³ Although the time frames, settings, and objectives of these five studies differed, the high-quality methodology (ie, randomized designs)

TABLE 1] Studies Reporting the Impact of the Type of Masks on Unintentional Leakage

Study/Year	Primary Objective	Population	Sample Size ^a	Study Design and Intervention	Key Findings	Unintentional Leaks Related to the Type of Mask	Difference Reported in Unintentional Leakage Between Masks
Mortimore et al ³⁰ /1998	To assess compliance and side effects related to the mask type	Mean age: 52 ± 3 y Mean BMI: 32 ± 1 kg/m ² Male sex: ND Mean AHI: 34 ± 5.2/h CPAP-naïve OSA syndrome	20/20	RCT NM vs ONM Time frame: 1 mo	Higher compliance with an NM (5.3 ± 0.4 vs 4.3 ± 0.5 h/night; <i>P</i> = .01) Lower Epworth score with NM (8.2 ± 0.9 vs 9.8 ± 0.9; <i>P</i> < .01)	ONM was associated with higher unintentional leakage; <i>P</i> = .003	6/10 (ONM) vs 1/10 (NM) (10-cm visual analog scale)
Teo et al ³² /2011	To assess if the use of ONM requires a higher pressure treatment to maintain upper airway patency compared with an NM	Mean age: 51.3 ± 13.3 y Mean BMI: 33.8 ± 9.4 kg/m ² Male sex: 75% Mean AHI: 35.9 ± 15.8/h CPAP-naïve OSA syndrome	24/24	RCT crossover NM + chin strap vs ONM Time frame: 2 consecutive nights	No difference in pressure treatment between the 2 masks	ONM was associated with higher unintentional leakage; <i>P</i> > .0001	22.1 ± 9.9 (ONM) vs 11.2 ± 8.8 (NM) (95th percentile leak in L/min)
Ebben et al ³³ /2012	To compare the efficacy of ONM, NM, and NP during a CPAP titration study	Mean age: from 51.8 ± 13.5 y to 58.5 ± 14.7 y Mean BMI: from 31.1 ± 6.6 to 35.6 ± 7.9 kg/m ² Male sex: 66% Mean AHI: 39.8 ± 21.4/h (group NM); 37.9 ± 24.5/h (group NP); oronasal 30.3 ± 20.3/h (group ONM) CPAP-naïve OSA	55/55	RCT NM vs ONM vs NP Time frame: 1 night	No significant difference in residual AHI between masks Significant difference in final pressure delivered with an ONM (<i>P</i> < .001)	ONM was associated with higher unintentional leakage compared with NP; <i>P</i> < .000 No significant difference between ONM and NM	ND "Patients titrated with oronasal masks had a significantly higher mask leakage compared to nasal pillows [...] but not to standard nasal masks"

(Continued)

TABLE 1] (Continued)

Study/Year	Primary Objective	Population	Sample Size ^a	Study Design and Intervention	Key Findings	Unintentional Leaks Related to the Type of Mask	Difference Reported in Unintentional Leakage Between Masks
Bakker et al ³¹ /2012	To assess the pressure requirement, the residual AHI, or unintentional leaks between NM, ONM, and under-chin ONM	Mean age: 48.8 ± 11.2 y Mean BMI: 37.7 ± 59 kg/m ² Male sex: 91.7% Mean AHI: 59.8 ± 28.6/h CPAP-naïve OSA syndrome	13/12	RCT crossover NM vs ONM vs under-chin ONM (CPAP vs automatic CPAP) Time frame: 2 × 7 nights (3 nights NM; 2 nights ONM; 2 nights under-chin ONM)	No significant difference in pressure delivered between masks Significant difference in residual AHI in favor of nasal mask (<i>P</i> < .002)	ONM was associated with higher unintentional leakage; <i>P</i> < .01 No difference between the 2 ONMs	automatic CPAP mode: 9.4 ± 10.9 (NM) vs 35.2 ± 32 (under-chin ONM) vs 34.1 ± 31.1 (ONM) CPAP mode: 15 ± 10.8 (NM) vs 54.4 ± 37 (under-chin ONM) vs 36.9 ± 33.8 (ONM) (95th percentile leakage in L/min)
Ebber et al ¹⁸ /2014	To investigate if switching from an ONM to an NM or vice versa after titration will result in a change in residual respiratory events	Mean age: 62 ± 2 y Mean BMI: 30 ± 7 kg/m ² Male sex: 78.6% (Mean AHI: 36.4 ± 14.5/h) CPAP-naïve OSA syndrome	21/14	RCT crossover ONM vs NM Time frame: 2 × 3 wk	Significant difference in residual AHI in favor of nasal mask (<i>P</i> < .001)	ONM was associated with higher unintentional leaks; <i>P</i> < .05	17.2 ± 12.5 (ONM) vs 8.6 ± 6.2 (NM) (leakage in L/min)

AHI = apnea-hypopnea index; ND = not described; NM = nasal mask; NP = nasal pillow; ONM = oronasal mask; RCT = randomized controlled trial.
^aNo. at enrollment/final No.

permits us to say with confidence that the performance of oronasal masks regarding control of unintentional leakage is poorer than that of nasal masks.

Comparison between other types of interfaces: Four studies assessed the performance of oral masks compared with conventional nasal or oronasal masks.³⁴⁻³⁷ Two of the four studies compared unintentional leakage between oral and nasal masks.^{35,36} Khanna and Kline³⁵ found less unintentional leakage with the use of oral masks than with nasal masks, whereas Anderson et al³⁶ did not find any difference between interfaces. The results of these two studies should be interpreted with caution, since unintentional leakage was not objectively measured by the CPAP devices but was self-estimated by the patients using adverse-effects questionnaires.

Three RCTs evaluated unintentional leaks from nasal pillows.^{33,38,39} Zhu et al³⁸ and Ryan et al³⁹ found no difference in patients self-reported unintentional leakage using nasal pillows compared with nasal masks. The study by Ebben et al³³ did not report the comparison of nasal pillows and nasal masks; however, they found less unintentional leakage with nasal pillows than with oronasal masks. Thus, it appears that the level of unintentional leakage from nasal pillows is similar to that from nasal masks but lower than leakage from oronasal masks. Furthermore, the level of pressure was similar between nasal pillows and nasal masks³⁸ but was higher with oronasal masks.³³

Many technological innovations, including customized cushions, have been designed to adapt the mask as much as possible to the patient's face. From a theoretical point of view, this might be a good strategy to limit unintentional leakage; however, the only study that investigated customized cushions found no difference in the occurrence of unintentional leakage.⁴⁰

Overall, oronasal masks are associated with a higher level of unintentional leakage when compared with purely nasal masks or pillows. In contrast, oral masks and nasal pillows do not appear to be associated with higher unintentional leakage than that seen with nasal masks.

Impact of CPAP Modality on Unintentional Leaks

Alternative CPAP modalities have been developed to overcome pressure intolerance. The aim of automatic CPAP is to automatically adjust the applied PAP in response to persistent obstructive respiratory events (flow limitation or hypopnea/apnea), with the goal of

maintaining upper airway patency whatever the body position or stage of sleep.⁴¹ This CPAP modality is commonly used during pressure titration²² as well as for long-term CPAP treatment.⁴² As mean CPAP pressure during the night is reduced, automatic CPAP might potentially modulate unintentional leakage compared with standard fixed CPAP treatment.

More recently, CPAP modes with flexible pressure delivery have been commercialized by different manufacturers (C-Flex and A-Flex, Philips-Respironics; Expiratory Pressure Relief, ResMed; eAdapt, Breas Medical). These advanced CPAP options reduce the pressure delivered at the beginning of exhalation and then restore the therapeutic pressure level for the latter part of exhalation and subsequent inhalation.^{19,43,44}

Comparison of automatic CPAP vs fixed CPAP:

Twenty-four RCTs compared fixed CPAP with automatic CPAP. Table 2 shows the six RCTs that objectively reported the amount of leakage from both automatic CPAP and fixed CPAP devices. Although there was a trend toward less unintentional leakage with automatic CPAP, four of six studies did not show any significant effect of automatic CPAP in reducing unintentional leakage compared with fixed CPAP,^{42,45-47} despite a lower median pressure in the automatic CPAP mode. Only one study reported a significantly lower risk of unintentional leaks with automatic CPAP.⁴⁸ Bakker et al³¹ also reported a lower level of leakage with automatic CPAP than with fixed CPAP but did not report whether this difference was statistically significant. Taken together, these studies suggest a nonsignificant or marginal effect of automatic CPAP modes on unintentional leaks.

Comparison of pressure relief modes vs fixed CPAP:

Nine RCTs compared pressure relief modes to standard CPAP; however, only three of these studies reported unintentional leaks (Table 3).^{19,43,49} The two studies that compared C-Flex and CPAP found no differences in unintentional leakage.^{43,49} In contrast, Kushida et al¹⁹ reported a significantly lower average level of unintentional leakage with the A-Flex compared with fixed CPAP after 3 and 6 months of treatment. The reasons for this difference remain unclear. There were no differences in the 95th percentile pressure between the A-Flex mode vs CPAP; however, median pressure was not reported, and we cannot exclude that it was lower with the A-Flex mode. This reduction in unintentional leakage with the A-Flex mode was not associated with an improvement in compliance. It is

TABLE 2] Studies Reporting Unintentional Leak Between Automatic-CPAP Mode and Fixed-CPAP

Study/Year	Primary Objective	Population	Sample Size*	Study Design and Intervention	Key Findings	Leaks Related to CPAP Modes	Difference Reported in Unintentional Leak Between Modes
Teschler et al ¹³ / 2000	To test whether APAP produce the same reduction in AHI as conventional manually titrated fixed-CPAP	Mean age: 52 ± 2 y Mean BMI: 33.8 ± 1.3 kg/m ² Male sex: 100% AHI: > 20/h CPAP-naïve OSA syndrome	10/10	RCT, double-blinded, crossover APAP vs fixed-CPAP Time frame: 2 × 2 mo	The AHI reduction with APAP was maintained after 2 mo of treatment and was comparable to that seen during fixed-CPAP	No difference between automatic-CPAP and fixed-CPAP regarding leaks	10 ± 3 (APAP) vs 13 ± 3 (fixed-CPAP) (time spent with mask on with leak > 0.4 L/min)
Hukins ¹⁸ / 2004	To compare compliance and treatment response between fixed-CPAP and APAP, and to develop selection criteria for the use of APAP	Mean age: from 49 ± 12.5 y to 51 ± 11.9 y Mean BMI: from 34.3 ± 6.3 y to 35.8 ± 6.7 kg/m ² Male sex: 87% Mean AHI: from 49.3 ± 12.5/h to 51.0 ± 11.9/h CPAP-naïve OSA syndrome	58/46	RCT, crossover APAP vs fixed-CPAP Time frame: 2 × 2 mo	No significant difference in compliance between treatment modes	Significantly less leak with automatic-CPAP compared with fixed-CPAP (<i>P</i> < .001)	0.23 = 0.15 (APAP) vs 0.43 ± 0.42 (fixed-CPAP) (95th percentile leak in L/s)
West et al ¹² / 2006	To establish whether sleepiness, blood pressure, self-reported health status, or CPAP usage were different regarding three different methods of titration, including automatic-CPAP	Median (5th/95th centile) age: from 43 (33.5/60) y to 48 (33/66.6) y Median BMI: ND Male sex: 85% Mean AHI: ND CPAP-naïve OSA syndrome	98/80	RCT, double-blinded APAP vs APAP titration (then switched to fixed-CPAP at DAY 7) vs fixed-CPAP	No significant difference between the three groups regarding the clinical outcomes measures	No difference between groups regarding leaks	0.3 (0/1.5) (APAP) vs 0.3 (0/0.7) (APAP then fixed-CPAP) vs 0.3 (0/0.7) (fixed-CPAP) (median (5th/95th centile) of 95th percentile leak in L/s)
Galetke et al ¹⁷ / 2008	To compare the effect of APAP and fixed-CPAP on treatment efficacy and adherence based on an analysis of pressure and mask leakage	Mean age: 55.5 ± 8.6 y Mean BMI: 29.3 ± 4.1 kg/m ² Male sex: 80% Mean AHI: 32.9 ± 19.1/h CPAP-naïve OSA syndrome	20/20	RCT, single-blinded, crossover APAP vs fixed-CPAP Time frame: 2 × 8 wk	APAP is as effective as fixed-CPAP	No difference between automatic-CPAP and fixed-CPAP regarding leaks	25 ± 49 (APAP) vs 31 ± 57 (fixed-CPAP) (mean leakage time per night in min/night)

(Continued)

TABLE 2] (Continued)

Study/Year	Primary Objective	Population	Sample Size ^a	Study Design and Intervention	Key Findings	Leaks Related to CPAP Modes	Difference Reported in Unintentional Leak Between Modes
Damjanovic et al. ⁴⁶ 2009	To test whether an intensive support during the first 6 mo of CPAP can enhance adherence and improve clinical outcomes compared with standard support	Mean Age: 57 ± 12 years Mean BMI: 31 ± 5 kg/m ² Male sex: 78% Mean AHI: 43.8 ± 3.6/h (Intensive support group); 43.6 ± 3.4/h, (standard support group) CPAP-naïve OSA	100/78	RCT APAP vs fixed-CPAP (standard support vs intensive support) Time frame: 9 mo	Intensive support can enhance long-term adherence The reduction of the AHI appeared to be stronger with intensive support	No difference between automatic-CPAP and fixed-CPAP regarding leaks	0.29 (0.03) (APAP) vs 0.36 (0.04) (fixed-CPAP) (mean (95th percentile) leakage, in L/s)
Bakker et al. ³¹ 2012	To assess the pressure requirement, the residual AHI, or unintentional leaks between NM, ONM and underchin-ONM	Mean age: 48.8 ± 11.2 y Mean BMI: 37.7 ± 59 kg/m ² Male sex: 91.7% Mean AHI: 59.8 ± 28.6/h CPAP-naïve OSA syndrome	13/12	RCT, crossover NM vs ONM vs underchin-ONM (CPAP vs automatic-CPAP) Time frame: 2 × 7 nights (3 nights NM; 2 nights ONM; 2 nights underchin-ONM)	No significant difference in pressure delivered between masks Significant difference in residual AHI in favor of nasal mask (P < .002)	Difference of leak levels between CPAP and APAP not assessed	From 9.4 ± 10.9 to 35.2 ± 32 (APAP) vs from 15 ± 10.8 to 54.5 ± 37 (fixed-CPAP) (95th percentile leak in L/min)

APAP = automatic CPAP. See Table 1 legend for expansion of other abbreviations.

^aNo. at enrollment/final No.

TABLE 3] Studies Reporting Unintentional Leakage Between Flexible Pressure Modes and Fixed CPAP

Study/Year	Primary Objective	Population	Sample Size ^a	Study Design and Intervention	Key Findings	Unintentional Leakage Related to CPAP Modes	Difference Reported in Unintentional Leakage Between Modes
Leidag et al ¹⁹ / 2008 ^b	To compare the leak between CPAP and C-Flex	Mean age: 55.4 ± 11.7 y Mean BMI: 32 ± 7.4 kg/m ² Male sex: 73% Mean AHI: 35.4 ± 24.8/h CPAP-naïve OSA syndrome	30/18	RCT, double-blind crossover C-Flex vs fixed CPAP Time frame: 2 × 6 wk	No difference regarding leaks between fixed CPAP and C-Flex Significant patient preference for C-Flex	No difference between C-Flex and fixed CPAP regarding leaks	28 ± 10 (C-Flex) vs 27.5 ± 11.5 (fixed CPAP) (leakage in L/min)
Bakker et al ^{4,2} / 2010	To evaluate the effectiveness of C-Flex vs fixed CPAP by analyzing mean objective compliance over 1 and 3 mo	Mean age: 49.7 y (range, 30-77 y) Mean BMI: 35.6 ± 7.8 kg/m ² Male sex: 77% Mean AHI: 60.2 ± 32.9/h CPAP-naïve OSA syndrome	80/76	RCT, double blind C-Flex vs fixed CPAP Time frame: 3 mo	No difference in median objective compliance between the two treatment arms after either 1 or 3 mo	No difference between C-Flex and fixed CPAP regarding leaks	59.8 ± 20.8 (fixed CPAP) vs 54.8 ± 19.5 (C-Flex) (90th percentile in L/min)
Kushida et al ¹⁹ / 2011	To determine the efficacy of automatic CPAP with comfort feature (A-Flex) at reducing apnea and hypopnea	Mean age: from 48.3 ± 10 to 49.1 ± 11.6 y Mean BMI: 33.0 ± 6.6 to 35.6 ± 8.3 kg/m ² Male sex: 76% Mean AHI: from 36.87 ± 30/h to 41.1 ± 31.5/h CPAP-naïve OSA syndrome	168/ 140	RCT, double blind A-Flex vs fixed CPAP vs automatic CPAP (then switched to fixed CPAP at d 14) Time frame: 180 d	No differences between modes on efficacy, adherence, and functional outcomes after either 3 or 6 mo	Lower average leak level (in L/min) with A-Flex vs fixed CPAP after both 3 mo (P = .005) and 6 mo (P = .007)	32.0 ± 10.4 (A-Flex) vs 38.3 ± 12.6 (fixed CPAP) after 3 mo 30.3 ± 10.8 (A-Flex) vs 36.5 ± 12.8 (CPAP) after 6 mo Average leak in L/min)

C-Flex and A-Flex are automatic modes with a flexible pressure delivery. See Table 1 legend for expansion of abbreviations.

^aNo. at enrollment/final No.

^bThis study is the only one with unintentional leak as a primary objective.

interesting to note that the reduction in leakage with the A-Flex mode was found only for the average leakage values (L/min) but not for the time spent with high levels of unintentional leaks. There is thus a lack of evidence to support the theory that pressure relief or automatic modes reduce unintentional leakage.

The Effect of Chin Straps on Unintentional Leakage

Both clinical practice and uncontrolled studies suggest that the addition of a chin strap to PAP therapy is a useful method to reduce unintentional leakage by limiting mouth opening.^{50,51} However, the true effectiveness of this accessory for avoiding unintentional leaks, as well as its long-term tolerance, have been poorly documented, with only two studies available.^{50,52}

Bachour et al⁵² found that the use of a chin strap decreased mouth leakage in the majority of patients but failed in a subgroup who had a high level of mouth leakage. This may be explained by several factors. The chin strap keeps the jaw, but not the lips, closed, and it can also move throughout the night. Likewise, in some cases, the chin strap may not counteract the mouth opening when this latter phenomenon is due to nasal obstruction⁵³ or persistent pharyngeal obstruction.^{54,55} A more recent study⁵⁰ also showed that chin straps were associated with less unintentional leakage. However, age was found to be a stronger contributor to unintentional leakage than the use of a chin strap in the multivariate analysis. This suggests that physiological factors such as facial morphologic characteristics, nasal obstruction, loss of teeth, or skin elasticity might be determining factors of unintentional leaks.

Heated Humidification

In clinical practice, heated humidification (HH) is often used with CPAP to improve tolerance, despite the fact that a Cochrane review found no evidence that HH significantly improves compliance or side effects.²³

The effect of HH on unintentional leaks was reported in four RCTs. None of the studies found any significant differences in leakage with the use of HH.⁵⁶⁻⁵⁹ One experimental study in eight patients with nasal symptoms (chronic obstruction, rhinitis, sneezing) showed that HH improved the relative humidity of the upper airway during nasal CPAP ($P < .01$), and this was associated with a trend toward a decrease in the time spent with mouth leakage ($18\% \pm 23\%$ of the total sleep time; $P = .09$).⁶⁰ It is likely that the relief of the nasal

congestion (because of the HH) reduced mouth breathing and subsequently also mouth leakage.^{53,61}

In summary, these findings, while based on relatively small sample sizes, suggest that technological improvements, without specific assessment of the clinical context, have limited effects on unintentional leakage. In contrast, patient physiology and characteristics such as persistent upper airway resistance and nasal obstruction, as well as age, BMI, and sex might be important factors relating to unintentional leakage.

Relationship Between Patient Characteristics and Unintentional Leaks

Nasal Obstruction and Unintentional Leaks

Numerous observational studies have demonstrated that nasal obstruction is associated with snoring, daytime sleepiness, and mild OSA syndrome, but only a few studies have found the link between nasal obstruction and unintentional leakage during CPAP treatment.^{17,60,62,63}

Although it has been shown that mouth opening is not always associated with mouth breathing, since the tongue and the soft palate can be in close apposition, preserving nasal breathing,⁶⁴ nasal obstruction forces patients to open the mouth.⁵³ This mouth opening often favors mouth leaks,^{17,65-68} which increases the blood flow of the nasal mucosa, which in turn increases nasal congestion further,^{62,63} creating a pathologic vicious circle.

It is thus important to bear in mind that nasal resistance is an important factor relating to unintentional leaks, and that it is necessary to treat any nasal obstruction prior to initiating CPAP and attempting sophisticated technological solutions.

Relationship Between Age, BMI, Fat Distribution, Sex, and Unintentional Leakage

A large retrospective study that included 4,281 patients showed that the risk of unintentional leaks was twice as high in older patients (> 70 years) as in younger patients (< 40 years).⁶⁹ This was also found by Knowles et al,⁵⁰ who suggested that the positive association between age and unintentional leakage may be explained by changes in facial morphologic characteristics due to (1) loss of teeth, (2) changes in skin elasticity, or (3) a decrease in subcutaneous fat.

Obesity is considered a major risk factor for the development and progression of sleep apnea.⁷⁰⁻⁷² Only a

few studies have assessed the relationship between BMI and unintentional leakage. Sopkova et al⁷³ and Dorkova et al⁷⁴ found a strong relationship between BMI and unintentional leakage; the higher the BMI, the higher the level of unintentional leakage (n = 51: r = 0.579; P < .00⁷³; n = 32: r = 0.686; P < .001⁷⁴). Their results suggested that central fat distribution (waist circumference) might be associated with a higher risk of unintentional leakage.⁷³ This is consistent with results in a previous study by our group showing a correlation between mouth opening and neck circumference,¹⁷ which is a surrogate marker of central fat distribution. By increasing the work of breathing, central fat distribution might favor open-mouthed breathing^{75,76} and lead to mouth leaks.^{17,77} Accordingly, Guerrero et al⁷⁸ showed that patients with an overlap syndrome (COPD + OSA syndrome) exhibited a higher level of unintentional leakage with CPAP than did patients with OSA syndrome without COPD.⁷⁸ We hypothesize that this type of clinical condition, which involves higher airway resistance and an increase in the work of breathing, may promote mouth opening during sleep and therefore leaks.

Conclusions

The issue of unintentional leakage has been considered a challenge to be resolved by technological developments. However, new technologies have only partially solved the problem. Although current published studies are heterogeneous regarding design, devices used, and time frame, this review suggests that (1) the different CPAP modes are not effective in reducing unintentional leaks and (2) oronasal masks seem, surprisingly, to be associated with higher unintentional leakage, despite the fact that in clinical practice they are commonly used to overcome this problem.

Moreover, other issues, such as patient-related factors, that are not yet understood well enough may play a significant role in the occurrence of unintentional leaks. Figure 2 summarizes these potential factors: anthropometric features such as obesity (high BMI or central fat distribution, or both), male sex, craniofacial variability, pharyngeal anatomy, and physiological factors such as nasal resistance are known to be causes of upper airway collapse and could also be associated with mouth opening and therefore unintentional leaks. Likewise, sensory impairment of the pharynx reduces the efficacy of the protective pharyngeal reflexes and might contribute to mouth opening because of increased respiratory effort. Finally, sleep stages, body position,

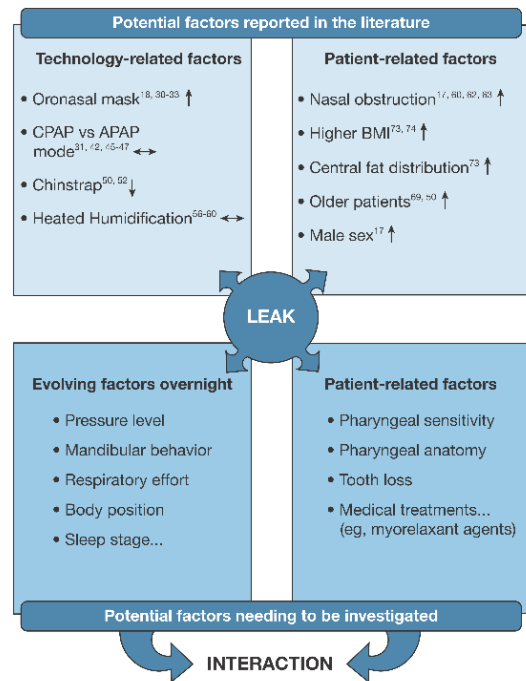


Figure 2 – Potential contributing factors associated with unintentional leakage. Arrow pointing up – the factor is associated with increased unintentional leakage. Horizontal arrows = no difference observed between modes regarding unintentional leakage. Arrow pointing down – chin strap is associated with less unintentional leakage but is poorly documented. APAP = automatic CPAP.

medical treatments that can alter upper airway and mandibular muscle tone (ie, myorelaxant agents)⁷⁹ might also participate in mouth opening with CPAP.

Future Directions to Improve Understanding of the Determining Factors of Unintentional Leak

Additional studies are clearly needed to improve the understanding of factors that underlie unintentional leaks associated with CPAP to provide a phenotype of patients “at risk of leaks” and thus anticipate problems and propose personalized solutions.

First, the leak threshold above which there is a decrease in CPAP efficacy and patient adherence is still unknown. Interventional trials using CPAP should systematically report leak levels to better characterize the intervention. Also, measurements and terminology used to report unintentional leakage are inconsistent between manufacturers, which is confusing for clinicians. Further studies are needed to determine a threshold for clinically

meaningful leaks (reported as an absolute value [L/min] or time spent with leakage, or both) in different brands of equipment.

Finally, studies are needed to define the main anthropometric, anatomic, and physiological features associated with occurrence of leaks to identify patients “at risk of leaks” and to provide close specific follow-up, particularly in the early course of CPAP treatment.

Acknowledgments

Author contributions: J. C. B. had full access to all the data in the study and takes responsibility for the content of the manuscript. M. L., J. L. P and J. C. B. are responsible for conception of the study. J. C. B. and M. L. are responsible for the bibliographic analysis. M. L., D. Z., J. B. M., J. L. P., R. T., and J. C. B. are responsible for data interpretation. M. L., N. A., J. B. M., J. L. P., R. T., and J. C. B. are responsible for drafting or revising the manuscript. All authors agree with manuscript results and conclusions.

Financial/nonfinancial disclosures: The authors have reported to CHEST the following: M. L., N. A., D. Z., and J. C. B. are employees of AGIR à dom, a nonprofit home-care provider. J. C. B. has received grants, personal fees, and nonfinancial support from Philips Healthcare and ResMed outside the context of the submitted work. J. C. B. also has a patent with NOMICS SA. None declared (J. B. M., R. T., J. L. P.)

Role of sponsors: The sponsor had no role in the design of the study, the collection and analysis of the data, or the preparation of the manuscript.

Other contributions: We thank Johana Robertson, PhD (medical writer) funded by AGIRadom for language editing.

References

1. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015.
2. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente F, Agustí AGN. 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):1046-1053.
3. Marin JM, Agustí A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307(20):2169-2176.
4. Pépin J-L, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Lévy P, Baguet J-P. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):954-960.
5. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001106.
6. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. 2007;30(6):711-719.
7. Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A, et al. Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire chronique. *Eur Respir J*. 2000;15(2):326-331.
8. Gagnadoux F, Le Vaillant M, Goupil F, et al. Influence of marital status and employment status on long-term adherence with continuous positive airway pressure in sleep apnea patients. *PLoS One*. 2011;6(8):e22503.
9. Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *PLoS One*. 2013;8(5):e64382.
10. Pépin JL, Leger P, Veale D, Langevin B, Robert D, Lévy P. Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome: study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest*. 1995;107(2):375-381.
11. Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2004;126(4):1248-1254.
12. Valentin A, Subramanian S, Quan SF, Berry RB, Parthasarathy S. Air leak is associated with poor adherence to autoPAP therapy. *Sleep*. 2011;34(6):801-806.
13. Teschler H, Stampa J, Ragette R, Konietzko N, Berthon-Jones M. Effect of mouth leak on effectiveness of nasal bilevel ventilatory assistance and sleep architecture. *Eur Respir J*. 1999;14(6):1251-1257.
14. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(2):157-171.
15. Neuzeret P-C, Morin L. Impact of different nasal masks on CPAP therapy for obstructive sleep apnea: a randomized comparative trial [published online ahead of print January 18, 2016]. *Clin Respir J*. <http://dx.doi.org/10.1111/crj.12452>.
16. Bachour A, Vitikainen P, Maasilta P. Rates of initial acceptance of PAP masks and outcomes of mask switching. *Sleep Breath*. 2016;20(2):733-738.
17. Lebret M, Arnol N, Contal O, et al. Nasal obstruction and male gender contribute to the persistence of mouth opening during sleep in CPAP-treated obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2015;20(7):1123-1130.
18. Ebben MR, Narizhnaya M, Segal AZ, Barone D, Krieger AC. A randomised controlled trial on the effect of mask choice on residual respiratory events with continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Med*. 2014;15(6):619-624.
19. Kushida CA, Berry RB, Blau A, et al. Positive airway pressure initiation: a randomized controlled trial to assess the impact of therapy mode and titration process on efficacy, adherence, and outcomes. *Sleep*. 2011;34(8):1083-1092.
20. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1095-1105.
21. Bradley TD, Floras JS. The SERVE-HF trial. *Can Respir J*. 2015;22(6):313.
22. Gao W, Jin Y, Wang Y, et al. Is automatic CPAP titration as effective as manual CPAP titration in OSAHS patients? A meta-analysis. *Sleep Breath*. 2011;16(2):329-340.
23. Smith J, Lasserson TJ. Pressure modification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD003531.
24. Ayas NT, Patel SR, Malhotra A, et al. Auto-titrating vs standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Sleep*. 2004;27(2):249-253.
25. Bakker JP, Marshall NS. Flexible pressure delivery modification of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea does not improve compliance with therapy: systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2011;139(6):1322-1330.
26. Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, et al. Auto-titrating vs fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. *Syst Rev*. 2012;1(1):1-24.
27. Chai CI, Pathinathan A, Smith B. Continuous positive airway pressure delivery interfaces for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD005308.
28. Lemarié B, Valeyre D, Housset B, Godard P. Sleep apnea syndrome: clinical practice guidelines [in French]. *Rev Mal Respir*. 2010;27(7):804-805.
29. Bachour A, Vitikainen P, Virkkula P, Maasilta P. CPAP interface: satisfaction and side effects. *Sleep Breath*. 2013;17(2):667-672.
30. Mortimore IL, Whittle AT, Douglas NJ. Comparison of nose and face mask CPAP therapy for sleep apnoea. *Thorax*. 1998;53(4):290-292.

31. Bakker JP, Neill AM, Campbell AJ. Nasal vs oronasal continuous positive airway pressure masks for obstructive sleep apnea: a pilot investigation of pressure requirement, residual disease, and leak. *Sleep Breath*. 2012;16(3):709-716.
32. Teo M, Amis T, Lee S, Falland K, Lambert S, Wheatley J. Equivalence of nasal and oronasal masks during initial CPAP titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2011;34(7):951-955.
33. Ebben MR, Oyegebile T, Pollak CP. The efficacy of three different mask styles on a PAP titration night. *Sleep Med*. 2012;13(6):645-649.
34. Smith PL, O'Donnell CP, Allan L, Schwartz AR. A physiologic comparison of nasal and oral positive airway pressure. *Chest*. 2003;123(3):689-694.
35. Khanna R, Kline LR. A prospective 8 week trial of nasal interfaces vs. a novel oral interface (Oracle) for treatment of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep Med*. 2003;4(4):333-338.
36. Anderson FE, Kingshott RN, Taylor DR, Jones DR, Kline LR, Whyte KF. A randomized crossover efficacy trial of oral CPAP (Oracle) compared with nasal CPAP in the management of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2003;26(6):721-726.
37. Beecroft J, Zanon S, Iukic D, Hanly P. Oral continuous positive airway pressure for sleep apnea: effectiveness, patient preference, and adherence. *Chest*. 2003;124(6):2200-2208.
38. Zhu X, Wiggins AJ, Benjafield AV. Assessment of the performance of nasal pillows at high CPAP pressures. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(9):873-877.
39. Ryan S, Garvey JF, Swan V, Behan R, McNicholas WT. Nasal pillows as an alternative interface in patients with obstructive sleep apnoea syndrome initiating continuous positive airway pressure therapy. *J Sleep Res*. 2011;20(2):367-373.
40. Cheng Y-L, Hsu D-Y, Lee H-C, Bien M-Y. Clinical verification of patients with obstructive sleep apnea provided with a customized cushion for continuous positive airway pressure. *J Prosthet Dent*. 2015;113(1):29-34.e1.
41. Farré R, Montserrat JM, Rigau J, Trepas X, Pinto P, Navajas D. Response of automatic continuous positive airway pressure devices to different sleep breathing patterns. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):469-473.
42. West SD, Jones DR, Stradling JR. Comparison of three ways to determine and deliver pressure during nasal CPAP therapy for obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2006;61(3):226-231.
43. Bakker J, Campbell A, Neill A. Randomized controlled trial comparing flexible and continuous positive airway pressure delivery: effects on compliance, objective and subjective sleepiness and vigilance. *Sleep*. 2010;33(4):523-529.
44. Pépin J-L, Muir J-F, Gentina T, et al. Pressure reduction during exhalation in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *Chest*. 2009;136(2):490-497.
45. Teschler H, Wessendorf TE, Farhat AA, Konietzko N, Berthoin-Jones M. Two months auto-adjusting vs conventional nCPAP for obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2000;15(6):990-995.
46. Damjanovic D, Fluck A, Bremer H, Müller-Quernheim J, Idzko M, Soricter S. Compliance in sleep apnoea therapy: influence of home care support and pressure mode. *Eur Respir J*. 2009;33(4):804-811.
47. Galetke W, Anduleit N, Richter K, Stieglitz S, Randerath WJ. Comparison of automatic and continuous positive airway pressure in a night-by-night analysis: a randomized, crossover study. *Respiration*. 2008;75(2):163-169.
48. Hukins C. Comparative study of autotitrating and fixed-pressure CPAP in the home: a randomized, single-blind crossover trial. *Sleep*. 2004;27(8):1512-1517.
49. Leidag M, Hader C, Keller T, Meyer Y, Rasche K. Mask leakage in continuous positive airway pressure and C-Flex. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59(suppl 6):401-406.
50. Knowles SR, O'Brien DT, Zhang S, Devara A, Rowley JA. Effect of addition of chin strap on PAP compliance, nightly duration of use, and other factors. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):377-383.
51. Vorona RD, Ware JC, Sinacori JT, Ford ML, Cross JP. Treatment of severe obstructive sleep apnea syndrome with a chinstrap. *J Clin Sleep*. 2007;3(7):729-730.
52. Bachour A, Hurmerinta K, Maasilta P. Mouth closing device (chin strap) reduces mouth leak during nasal CPAP. *Sleep Med*. 2004;5(3):261-267.
53. Koutsourelakis I, Minaritzoglou A, Zakynthinos G, Vagiakis E, Zakynthinos S. The effect of nasal tramazoline with dexamethasone in obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2013;42(4):1055-1063.
54. Hollowell DE, Suratt PM. Mandible position and activation of submental and masseter muscles during sleep. *J Appl Physiol* (1985). 1991;71(6):2267-2273.
55. Miyamoto K, Ozbuk MM, Lowe AA, et al. Mandibular posture during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Arch Oral Biol*. 1999;44(8):657-664.
56. Salgado SM da ST, Boléo-Tomé JPCF, Canhão CMS, et al. Impact of heated humidification with automatic positive airway pressure in obstructive sleep apnea therapy. *J Bras Pneumol*. 2008;34(9):690-694.
57. Worsnop CJ, Miseski S, Rochford PD. Routine use of humidification with nasal continuous positive airway pressure. *Intern Med J*. 2010;40(9):650-656.
58. Mador MJ, Krauz M, Pervez A, Pierce D, Braun M. Effect of heated humidification on compliance and quality of life in patients with sleep apnea using nasal continuous positive airway pressure. *Chest*. 2005;128(4):2151-2158.
59. Yu C-C, Luo C-M, Liu Y-C, Wu H-P. The effects of heated humidifier in continuous positive airway pressure titration. *Sleep Breath*. 2013;17(1):133-138.
60. Martins De Araújo MT, Vieira SB, Vasquez EC, Fleury B. Heated humidification or face mask to prevent upper airway dryness during continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2000;117(1):142-147.
61. Koutsourelakis I, Vagiakis E, Perraki E, et al. Nasal inflammation in sleep apnoea patients using CPAP and effect of heated humidification. *Eur Respir J*. 2011;37(3):587-594.
62. Hayes MJ, McGregor FB, Roberts DN, Schroter RC, Pride NB. Continuous nasal positive airway pressure with a mouth leak: effect on nasal mucosal blood flow and nasal geometry. *Thorax*. 1995;50(11):1179-1182.
63. Richards GN, Cistulli PA, Ungar RG, Berthon-Jones M, Sullivan CE. Mouth leak with nasal continuous positive airway pressure increases nasal airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(1):182-186.
64. Meurice JC, Marc I, Carrier G, Sériès F. Effects of mouth opening on upper airway collapsibility in normal sleeping subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):255-259.
65. Georgalas C. The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(9):1365-1373.
66. Enoz M. Effects of nasal pathologies on obstructive sleep apnea. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2007;50(3):167-170.
67. McLean HA, Urton AM, Driver HS, et al. Effect of treating severe nasal obstruction on the severity of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2005;25(3):521-527.
68. Shikata N, Ueda HM, Kato M, et al. Association between nasal respiratory obstruction and vertical mandibular position. *J Oral Rehabil*. 2004;31(10):957-962.
69. Woehrle H, Graml A, Weinreich G. Age- and gender-dependent adherence with continuous positive airway pressure therapy. *Sleep Med*. 2011;12(10):1034-1036.
70. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2010;137(3):711-719.
71. Weihsu C, Jingying Y, Demin H, Boxuan W. Relationship of body position, upper airway morphology, and severity of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome among Chinese patients. *Acta Otolaryngol*. 2011;131(2):173-180.

72. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-3021.
73. Sopkova Z, Dorkova Z, Tkacova R. Predictors of compliance with continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(11-12):398-404.
74. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*. 2008;134(4):686-692.
75. Pankow W, Hijeh N, Schuttler F, et al. Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscle activity in obese subjects. *Eur Respir J*. 1997;10(12):2847-2852.
76. Stadler DL, McEvoy RD, Sprecher KE, et al. Abdominal compression increases upper airway collapsibility during sleep in obese male obstructive sleep apnea patients. *Sleep*. 2009;32(12):1579-1587.
77. Senny F, Maury G, Cambron L, Leroux A, Destin e J, Poirrier R. Mandible behavior in obstructive sleep apnea patients under CPAP treatment. *Open Sleep J*. 2012;5:1-5.
78. Guerrero A, Montserrat JM, Farre R, Masa F, Duran J, Embid C. Automatic CPAP performance in patients with sleep apnea plus COPD. *COPD*. 2012;9(4):382-389.
79. Jullian-Desayes I, Revol B, Chareyre E, et al. Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnea [published online ahead of print October 13, 2016]. *Br J Clin Pharmacol*. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13153>.

PUBLICATION N°2 : DETERMINANTS DES FUITES NON-INTENTIONNELLES AU COURS DU TRAITEMENT DU SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL PAR PRESSION POSITIVE CONTINUE.

Prérequis : dans la revue systématique de la littérature présentée précédemment (103) nous avons identifié les facteurs potentiellement à l'origine de fuites non-intentionnelles sous PPC (Figure 6) et les avons organisé arbitrairement en deux catégories :

1) **les facteurs non évolutifs** qui caractérisent le patient, comme l'anatomie faciale ou pharyngée (104), l'obstruction nasale (87,88), l'âge (105,106), l'IMC (107,107), le genre (99) ou certaines comorbidités comme la Bronchopneumopathie Chronique Osbtructive (108).

2) **les facteurs évolutifs au cours de la nuit** (Figure 6), comme le niveau de pression de la machine, le comportement mandibulaire, la position ou le stade de sommeil. En effet, la perte d'activité tonique des masséters (109,110) peut contribuer à l'ouverture buccale à mesure que le sommeil s'approfondi, ou lors du sommeil paradoxal, et favoriser les fuites buccales. La position du sujet pendant le sommeil pourrait également affecter l'ouverture de la bouche (100,111). Dans l'étude qui suit nous nous sommes intéressés à l'étude des facteurs évolutifs au cours de la nuit.

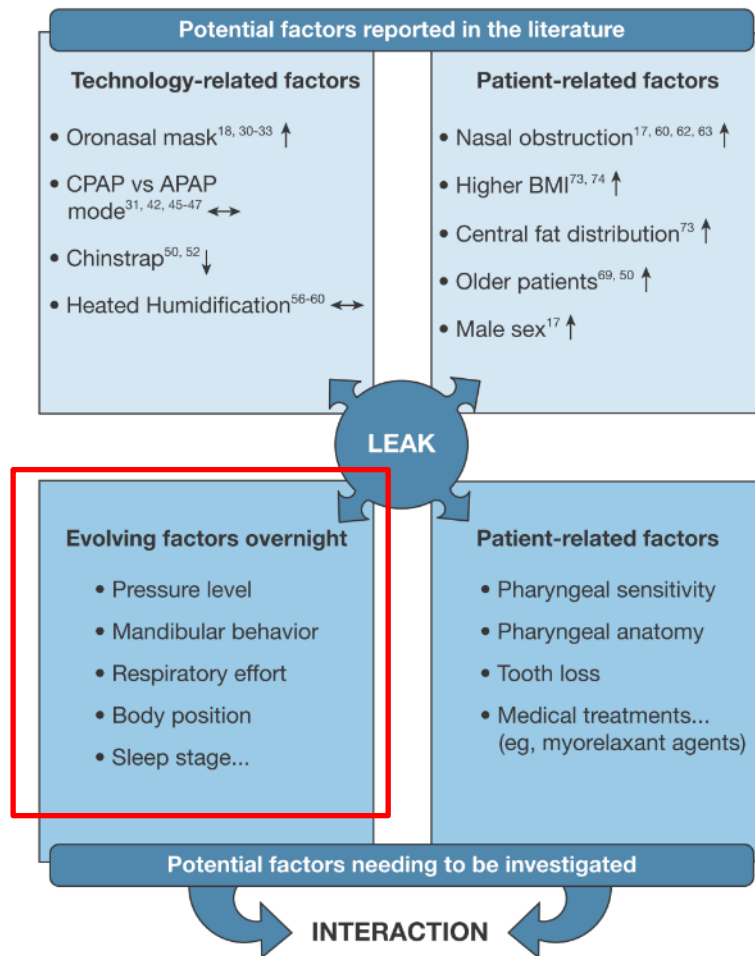


Figure 6. Potentiels facteurs contributifs associés aux fuites non-intentionnelles, dont les facteurs évolutifs au cours de la nuit représentés dans l’encadré en bas à gauche de la figure. Flèche pointant vers le haut : le facteur est associé à une augmentation des fuites non-intentionnelles. Flèche horizontale : pas de différences de fuites observées entre les modes sur les fuites non-intentionnelles. Flèche pointant vers le bas, la mentionnée est associée à une diminution des fuites non-intentionnelles mais reste peu documentée dans la littérature. APAP : PPC autopilotée. D’après Lebret et al. 2017.

Point méthodologique concernant la mesure du comportement mandibulaire

Dans la deuxième étude présentée dans cette thèse le comportement mandibulaire des sujets a été enregistré grâce à un dispositif d'électromagnétométrie composé de deux sondes placées sur la ligne médiane du visage du patient (Brizzy® NOMICS) (Figure 7).

Fonctionnement du Brizzy et historique de développement du dispositif

Les sondes du Brizzy sont constituées d'une bobine d'inductance et d'un condensateur enfermés à l'intérieur d'une structure cylindrique de 7 mm de diamètre et de 25 mm de longueur. Une sonde émet un champ magnétique (émetteur), la seconde reçoit ce champ magnétique (récepteur). Les deux circuits ont une fréquence de résonance très proche, (environ 8Khz), idéalement identique. Le champ magnétique est capté par la bobine puis, après différents filtrages numériques, est converti en une distance sous forme digitale. Le champ magnétique reçu par la sonde réceptrice est inversement proportionnel au cube de la distance qui les sépare. Une mesure de la distance est calculée 10 fois par seconde (10 Hz)(112). Le degré d'ouverture buccale (ou abaissement mandibulaire) est ainsi représenté en fonction du temps avec une précision de l'ordre de 0.1 mm.

Ce dispositif est un outil initialement développé pour le dépistage et le diagnostic des troubles respiratoires du sommeil. Il est basé sur le principe qu'au cours du sommeil, grâce à l'abolition des interférences du comportement volontaire, il existe une correspondance entre le comportement de la mandibule et certaines anomalies ventilatoires.

L'interpolation linéaire des pics inspiratoires et expiratoires permet de construire deux enveloppes mathématiques : une inspiratoire et une expiratoire. La différence entre ces deux signaux définit l'amplitude de l'oscillation de la mandibule. L'ouverture buccale (ou abaissement mandibulaire) correspond à la moyenne des amplitudes des enveloppes pic à pic (Figure 8).

Figure 7. Placement des sondes de mesure du comportement mandibulaire sur le visage du patient. Deux sondes étaient fixées sur la ligne médiane du visage du patient à l'aide d'un ruban adhésif. Une sur le front, l'autre en dessous de la lèvre inférieure. D'après Lebret et al. 2015.

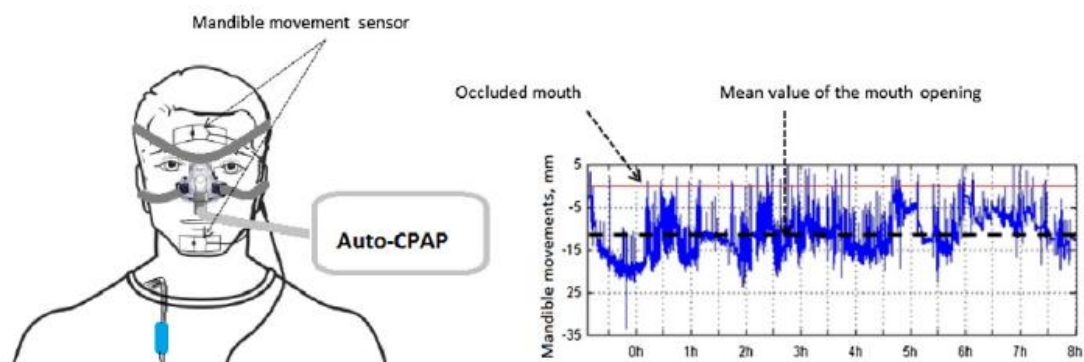
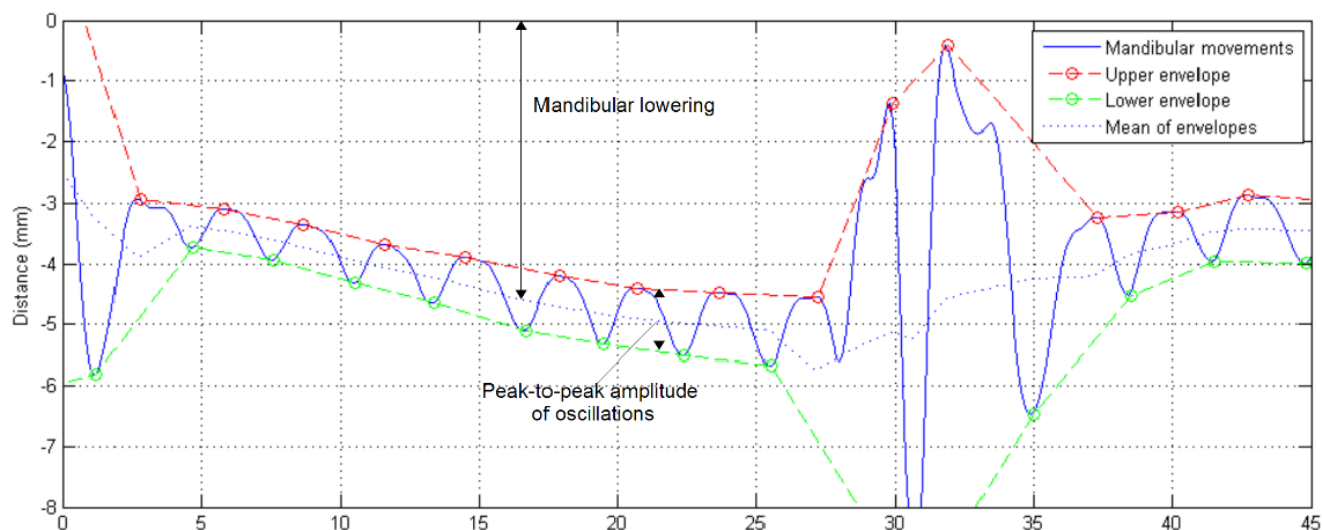


Figure 8. Représentation et traitement du signal mandibulaire produit par le capteur.



Les personnes atteintes de troubles ventilatoires obstructifs présentent un comportement mandibulaire stéréotypé : l'abaissement mandibulaire important et les mouvements d'ouverture et de fermeture sont révélateurs de la nature de l'évènement ventilatoire. Chez les patients porteurs d'un SAOS, l'abaissement mandibulaire est proportionnel au degré d'effort (113,114). De plus, on observe des oscillations mandibulaires cycliques qui découlent d'efforts anormaux développés au niveau thoracique (102). Martinot et al ont montré que l'amplitude d'oscillation mandibulaire était un marqueur d'effort respiratoire, validé par rapport à l'électromyographie oesophagienne trans-diaphragmatique. Même s'il n'existe pas de seuil d'amplitude d'oscillation clairement défini pour distinguer l'effort respiratoire, un seuil d'oscillation supérieur à 0.3 mm semble caractériser l'apparition d'évènements respiratoires obstructifs (114) (Figure 9). Ce résultat est supporté par d'autres travaux qui rapportent une oscillation similaire pour discriminer l'effort respiratoire, située autour de 0.3 - 0.4 mm (115,116). La technologie du Brizzy permet également de quantifier la fragmentation du sommeil. Au terme des évènements respiratoires, lors des reprises ventilatoires, se produit une activation du système nerveux central et une hyperventilation transitoire. Dans ces conditions, on voit apparaître une rupture de régularité cyclique de l'oscillation, sous forme de mouvements amples et rapides de la mandibule (102,117).

Figure 9. EMG trans-diaphragmatique (EMG-d) et oscillation mandibulaire (MM amplitude) selon différents troubles respiratoires du sommeil et le sommeil normal. D'après Martinot et al. 2017.

La ligne rouge définit un seuil d'oscillation (0,3 mm) lié à l'apparition des évènements respiratoires obstructifs.

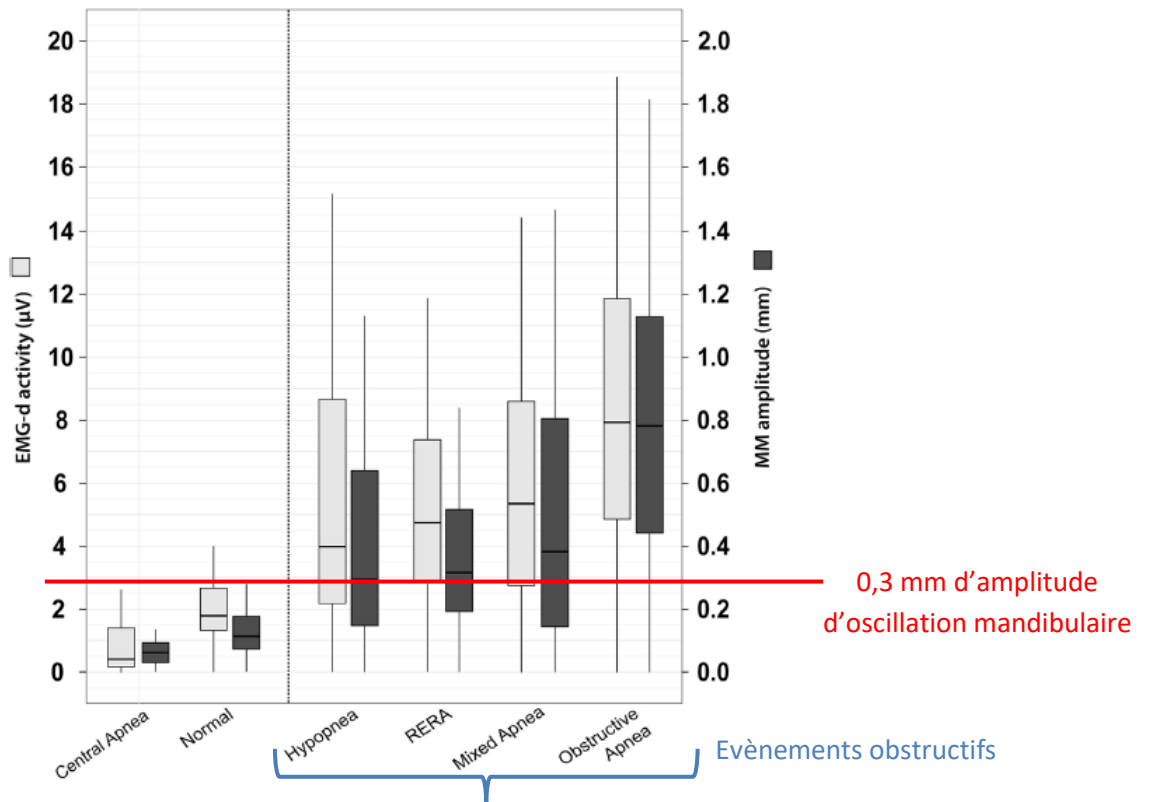
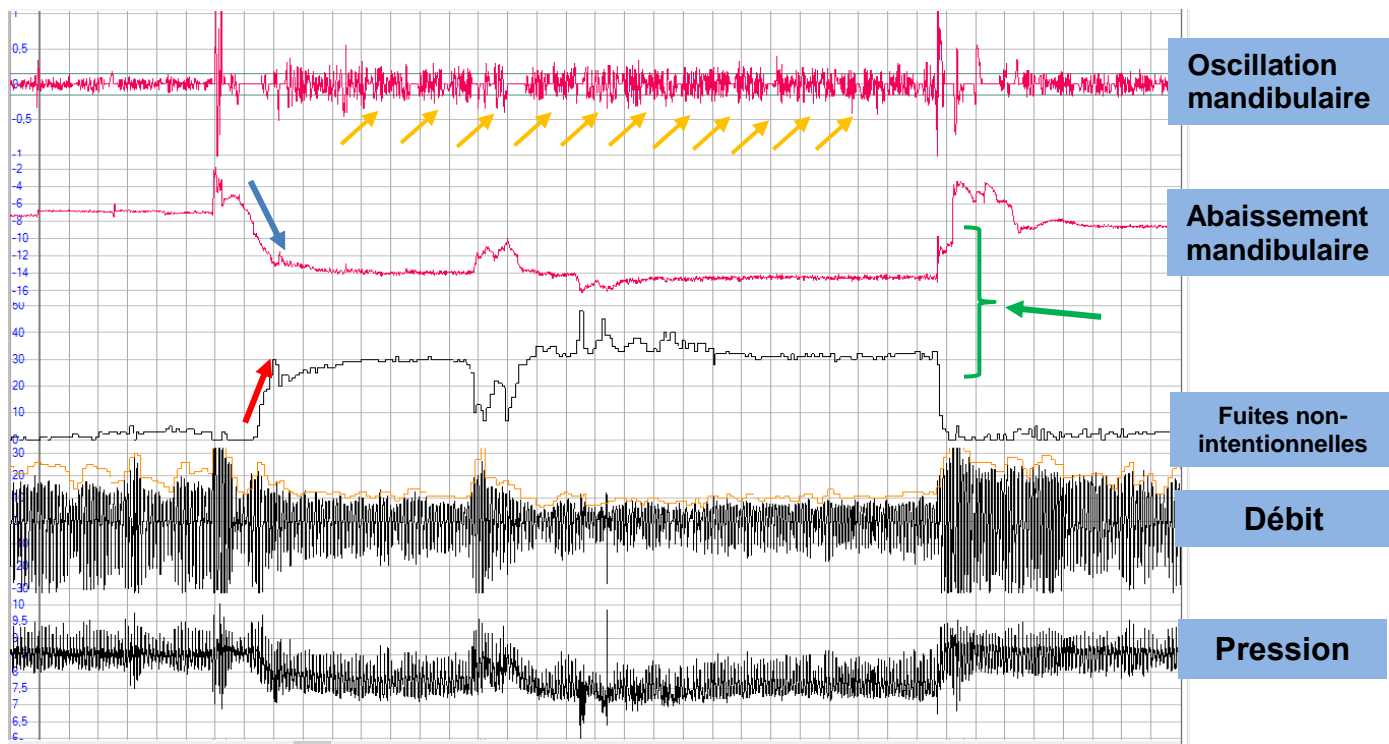


FIGURE 4 | Diaphragm EMG (EMG-d) activity and mandibular movements (MM) amplitudes among normal sleep and sleep breathing disorders. Tukey boxplots represent the median, interquartile ranges, minimum, and maximum values of EMG-d activity (gray) and MM amplitude (black) during normal and five types of sleep disordered breathing. Events ranking was based on median values of MM and EMG-d amplitudes. Numerical values of these medians are presented in e-Table S2 in Supplementary Material (Online Supplement). The pairwise quantile comparison using Harrell-Davis method indicates significant differences in median, lower, and upper quartiles of both MM and EMG-d amplitudes across the six groups.

Au cours des travaux de master 2, nous avons utilisé le Brizzy, non pas comme outil de diagnostic, mais comme un outil expérimental d'étude des mécanismes d'ouverture buccale sous Pression Positive Continue (99). Dans cet essai qui incluait 34 patients traités par PPC autopilotée, le Brizzy nous fournissait une mesure continue de l'oscillation et de l'abaissement mandibulaire. A l'occasion d'une analyse secondaire de cette population nous avons couplé manuellement (horodatage/fréquence) les données du Brizzy (i.e. ouverture et oscillation mandibulaire) avec les données des machines de PPC autopilotées (i.e. fuites, pression et débit) (Figure 10). Dans ce travail qui a fait l'objet d'une communication au congrès du sommeil (118), notre objectif principal était d'identifier les déterminants de la survenue des fuites non-intentionnelles sous PPC. Pour ce faire nous avons moyenné et analysé les signaux pour chaque intervalle de 10 secondes d'enregistrement. La variable « *présence de fuite oui vs non* » à l'intervalle (t) était modélisée en fonction des variables explicatives à l'intervalle (t-1) (pression, ouverture buccale, position, oscillation mandibulaire, micro-éveil apprécié par un mouvement mandibulaire brutal). Nous mettons en évidence que le risque de fuite était associé à l'ouverture buccale indépendamment du type de masque utilisé. Cependant, le travail de couplage manuel était laborieux et la synchronisation temporelle parfois inexacte. De plus, cette analyse manquait de puissance et l'enregistrement du sommeil des patients était une simple polygraphie de type 4. Suite à cette analyse (preuve de concept), en partenariat avec l'équipe du Dr Martinot, nous avons procédé à l'enregistrement de 74 patients en suivant la même méthodologie. Cependant, cette fois les signaux du brizzy (ouverture et oscillation mandibulaire), ceux de la machine de PPC autopilotée (pression, débit et fuites non-intentionnelles) et ceux de la polysomnographie étaient automatiquement synchronisés entre eux au fur et à mesure de l'enregistrement. Un seul fichier par patient, contenant toutes les données de l'enregistrement était disponible à l'issue de la nuit. C'est l'objet de l'étude suivante.

Figure 10. Exemple d'une séquence d'un enregistrement où sont couplés et synchronisés manuellement les fuites, la pression, le débit (données machines) et le comportement mandibulaire (Brizzy).

Emergence de la fuite (flèche rouge) « en miroir » à mesure que la bouche s'ouvre (flèche bleue). Ici plus l'abaissement est négatif, plus la bouche est ouverte. Cet évènement coïncide avec l'effort respiratoire caractérisé ici par l'importante amplitude de l'oscillation mandibulaire (flèches jaunes). La refermeture buccale met fin à la fuite (flèche verte).



DETERMINANTS OF UNINTENTIONAL LEAKS DURING CPAP TREATMENT IN OSA

M Lebret, N Arnol, JB Martinot, L Lambert, R Tamisier, JL Pépin et JB Borel

Chest 2018 ; 153(4) :834-842

-
- *Online supplement (Annexe 6)*
 - *Editorial associé : Genta and Lorenzi-Filho. Chest 2018 (Annexe 7)*

Introduction : les fuites intentionnelles qui apparaissent autour du masque ou par la bouche peuvent diminuer l'observance à la PPC voir mener à son abandon. Les facteurs à l'origine de l'apparition de ces fuites au cours du sommeil sont peu ou mal identifiés, et notamment les facteurs évolutifs au cours de la nuit.

Objectifs : le premier objectif était d'identifier les facteurs déterminants des fuites non intentionnelles au cours d'une nuit de sommeil, dans une population de patients atteints d'un SAOS et traité par PPC. Le second objectif consistait à déterminer l'impact du type de masque sur les fuites non-intentionnelles.

Méthodes : Soixante-quatorze polysomnographies (PSG) de patient SAOS traités par PPC autopilotée ont été analysées. (23 femmes ; 56 ± 13 ans ; IMC $32,9 \text{ kg/m}^2$ (range, 29.0-38,0 kg/m^2)). La pression de traitement, le débit respiratoire du patient et les fuites étaient enregistrées et extraits de la PPC. Le comportement mandibulaire (ouverture buccale et oscillation mandibulaire) était mesuré grâce à un capteur électromagnétique. Le sommeil était lu et les évènements respiratoires côtés, puis chaque enregistrement était découpé en intervalles successifs de 10 secondes. Les variables continues étaient moyennées pour chaque intervalle de 10 secondes dans le but d'obtenir une seule valeur par intervalle. Les variables catégorielles (position et stade de sommeil) et les variables dichotomiques (présence d'un évènement respiratoire, d'une fuite et/ou d'un micro-éveil) étaient également rapportées pour chaque intervalle. Des modèles de régressions conditionnels univariés et multivariés permettaient de

modéliser le risque de fuite non-intentionnelle (variable indépendante) à l'intervalle « T », basé sur les variables présentes à l'intervalle « T-1 » (variables dépendantes). Une analyse de sensibilité en fonction du type de masque utilisé a ensuite été réalisée.

Résultats : en analyses univariées, l'ouverture buccale (supérieure à la médiane de la nuit par patient), le niveau de pression de la PPC (supérieure à la médiane de la nuit par patient), la position du sujet (autre que sur le dos) et le sommeil paradoxal étaient associés à une augmentation du risque de fuite non-intentionnelle. Le micro-éveil diminuait ce risque. En analyse multivariée, les mêmes variables étaient indépendamment associées à l'augmentation du risque de fuites non-intentionnelles. L'analyse de sensibilité par masque montrait que le masque naso-buccal réduisait le risque de fuite non-intentionnelle en cas d'ouverture buccale (plus importante que la médiane de la nuit par patient) et de sommeil paradoxal.

Conclusion : une ouverture buccale élevée (supérieure à la médiane de la nuit), un niveau de pression continue important (supérieur à la médiane de la nuit), la position du sujet pendant son sommeil (autre que sur le dos) et le sommeil paradoxal étaient des facteurs qui contribuaient indépendamment à l'émergence de fuites non-intentionnelles. Le masque naso-buccal réduisait les fuites non-intentionnelles en cas d'ouverture buccale importante ou pendant le sommeil paradoxal.

Determinants of Unintentional Leaks During CPAP Treatment in OSA



Marius Lebret, PT, MSc; Nathalie Arnol, MSc; Jean-Benoît Martinot, MD, PhD; Loïc Lambert, MSc; Renaud Tamisier, MD, PhD; Jean-Louis Pepin, MD, PhD; and Jean-Christian Borel, PT, PhD

BACKGROUND: Unintentional leakage from the mouth or around the mask may lead to cessation of CPAP treatment; however, the causes of unintentional leaks are poorly understood. The objectives of this study were (1) to identify determining factors of unintentional leakage and (2) to determine the effect of the type of mask (nasal/oronasal) used on unintentional leakage.

METHODS: Seventy-four polysomnograms from patients with OSA syndrome treated with auto-CPAP were analyzed (23 women; 56 ± 13 years; BMI, 32.9 kg/m^2 (range, 29.0-38.0 kg/m^2). Polysomnographic recordings were obtained under auto-CPAP, and mandibular behavior was measured with a magnetic sensor. After sleep and respiratory scoring, polysomnographic signals were computed as mean values over nonoverlapping 10-s intervals. The presence/absence of unintentional leakage was dichotomized for each 10-s interval (yes/no). Univariate and multivariate conditional regression models estimated the risk of unintentional leaks during an interval "T" based on the explanatory variables from the previous interval "T-1." A sensitivity analysis for the type of mask was then conducted.

RESULTS: The univariate analysis showed that mandibular lowering (mouth opening), a high level of CPAP, body position (other than supine), and rapid eye movement (REM) sleep increased the risk of unintentional leaks and microarousal decreased it. In the multivariate analysis, the same variables remained independently associated with an increased risk of unintentional leakage. The sensitivity analysis showed that oronasal masks reduced the risk of unintentional leaks in cases of mouth opening and REM sleep.

CONCLUSIONS: Mouth opening, CPAP level, sleep position, and REM sleep independently contribute to unintentional leakage. These results provide a strong rationale for the definition of phenotypes and the individual management of leaks during CPAP treatment.

CHEST 2018; 153(4):834-842

KEY WORDS: CPAP; mask; polysomnography; sleep apnea; unintentional leakage

FOR EDITORIAL COMMENT, SEE PAGE 774

ABBREVIATIONS: AHI = apnea hypoxia index; PSG = polysomnography

AFFILIATIONS: From HP2 (Drs Tamisier, Pepin, and Borel, Mr Lebret, and Ms Arnol), INSERM U1042, Grenoble Alpes University, and Sleep Laboratory, Thorax and Vessels Division (Drs Tamisier, Pepin, and Borel) Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble; AGIR à dom. Association (Dr Borel, Mr Lebret, and Ms Arnol), Meylan, France; CHU UCL (Dr Martinot), Site Sainte Elisabeth, Namur; and NOMICS-SA (Mr Lambert), Liège, Belgium.

FUNDING/SUPPORT: This study was funded by "AGIRadom," a French nonprofit home care provider.

Drs Borel and Pepin contributed equally to this manuscript.

CORRESPONDENCE TO: Marius Lebret, PT, MSc, Agir à dom., 36 Chemin du Vieux Chêne, 38244 Meylan, France; e-mail: mariuslebret@gmail.com

Copyright © 2017 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.017>

CPAP is the first-line treatment for moderate to severe OSA syndrome.¹ Although adherence to CPAP is crucial to improve symptoms² and prevent cardiometabolic consequences,³⁻⁵ > 50% of patients discontinue or comply poorly with the treatment over the long term (< 4 h/night).^{6,7} Although the causes of CPAP cessation are multifactorial,^{8,9} unintentional leakage from the mouth or around the mask is common with CPAP therapy and may contribute to nonadherence to treatment.^{10,11} However, the causes of unintentional leaks are poorly understood.

Technological innovations are constantly being developed to improve the sealing of interfaces (eg, shape of mask, different breathing routes, materials, ergonomic straps, rotating elbows, lighter masks) to reduce unintentional leakage. Likewise, accessories such as chin straps and heated humidification systems have also been reported to limit the magnitude of unintentional leakage^{12,13} and its consequences.^{14,15} However, some unexpected effects have been found. For instance, oronasal masks are usually proposed to reduce mouth-related leakage¹⁶; however, they have paradoxically been found to be associated with a higher magnitude of unintentional leakage than found with nasal masks.¹⁷ Thus technological improvements may not actually overcome the problem of unintentional leakage. Robust

methods to identify the determining factors of unintentional leakage are required before taking any action.

The determining factors of an unintentional leak can be split into two categories: (1) patient-related factors, such as facial or pharyngeal anatomy,¹⁸ age,^{13,19} BMI,^{20,21} and concomitant comorbidities (eg, COPD)²² that cannot be changed and (2) factors that evolve overnight such as sleep stage, body position, and mouth opening, which can be altered. The frequent loss of tonic activity of the masseters^{23,24} contributes to a progressive increase in mouth opening while sleep deepens,^{25,26} favoring unintentional leaks during CPAP. Although there are no robust data to demonstrate that sleep position affects mouth opening,^{26,27} different body positions might impact unintentional leakage by displacing the mask and changing upper airway resistance.

The aim of this study was to identify the determining factors of unintentional leakage throughout a whole night of CPAP treatment. We used objective measurements of unintentional leakage and mandibular movement to phenotype unintentional leaks using an innovative data analysis. The secondary aim was to investigate whether the type of mask (nasal vs oronasal) influences the determining factors.

Methods

Centralized analysis of polysomnographic recordings was performed during auto-CPAP with a magnetic movement sensor to measure mandibular behavior. The study was approved by the local ethical committee (Institutional Review Board No. 00004890).

Data Collection

Between July 2015 and October 2015, consecutive adult patients diagnosed with moderate to severe OSA syndrome (apnea-hypopnea index [AHI] > 15/h) who attended in-laboratory polysomnography (PSG) under CPAP were included (Saint Elisabeth Namur clinic, Liège Belgium). In Belgium, after OSA syndrome is diagnosed, in-laboratory PSG during CPAP is required to demonstrate treatment efficacy in order for the social security system to reimburse the treatment. In practice, patients who are prescribed CPAP are initiated with auto-CPAP devices at home a few weeks before in-laboratory PSG under CPAP.

Medical history, anthropometric data, and OSA syndrome severity were collected from patients' medical charts at the time of diagnosis of OSA syndrome. The Epworth Sleepiness Scale and a self-reported evaluation of nasal obstruction and mouth dryness (visual numeric scale: 1 = absence of symptoms to 5 = severe symptoms) were performed prior to the in-laboratory PSG under CPAP. The type of mask used during CPAP titration was documented.

Raw polysomnographic data under auto-CPAP were extracted in a European Data File format for subsequent transformation and analysis (see details further on and Fig 1).

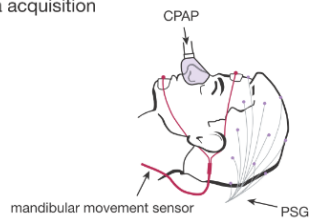
Polysomnographic Features

PSG (B3iP, Medatec) was performed with the same auto-CPAP (S9 Autoset, RESMED). During PSG, patients used their own masks (nasal or oronasal mask). The parameters monitored included electroencephalography (Fz-A+, Cz-A+, Pz-A+), right and left electrooculography, submental electromyography, tibial electromyography, and chest and abdominal wall motion by respiratory inductance plethysmography (SleepSense S.L.P. Inc.); airflow, CPAP level, and unintentional leakage were obtained from the CPAP device; and arterial oxygen saturation was measured by a digital oximeter that displayed the pulse waveform (Nonin, Nonin Medical).

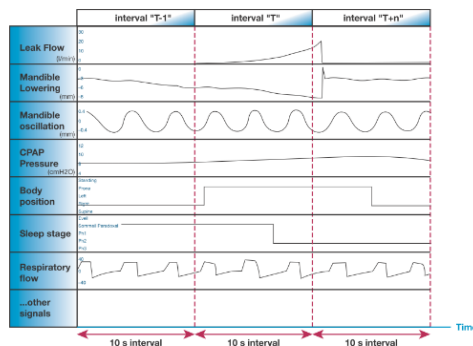
A midsagittal mandibular magnetic movement sensor (Brizzy Nomics) was used to measure the distance in millimeters between two parallel coupled resonant circuits placed on the forehead and the chin (Fig 1).²⁸ The transmitter generates a pulsed magnetic wave of low energy at 10 Hz. The change in the magnetic field is inversely related to the cube of the distance between the chin and forehead probes. The resolution of the measurement was 0.1 mm. This mandibular movement sensor was connected to an electronic module before being transmitted to the polysomnographic record.

The mandibular movement signal was automatically analyzed using mathematical morphology to identify oscillations relating to

1 - Data acquisition



2 - Raw data file



3 - Data transformation and final analysis file

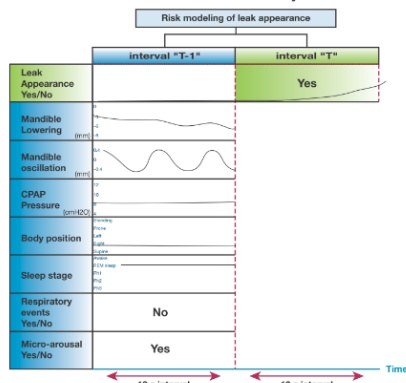


Figure 1 – Methods. PSG = polysomnography.

respiration (0.15-0.5Hz). The inspiratory and expiratory peaks were identified, and the corresponding lower and upper envelope signals were constructed by joining these peaks using linear interpolation (e-Fig 1). The difference between these two envelope signals defined the peak-to-peak amplitude of the oscillations. Mandibular oscillations have been shown to be a reliable marker of respiratory effort.²⁹ The sum of the two envelope signals divided by two (ie, the mean values of corresponding upper and lower envelope samples) defined the baseline of the signal, which constituted the mandibular lowering; the more negative the signal, the lower the mandibular position and the greater the mouth opening.

PSG scoring was performed manually by two readers (S. D., V. C.) according to standard criteria.³⁰ A minimum 4-hour duration with a good quality signal was required.

Signal Processing and Data Management

Figure 1 shows the procedure for signal processing and analysis. Continuous signals (mouth opening, mandibular oscillations, unintentional leakage, and CPAP level) were down-sampled from 500 to 10 samples/s using a 4.4-Hz frequency cutoff low-pass anti-aliasing finite impulse response filter. They were then computed as mean values over nonoverlapping 10-s intervals. Categorical data (sleep position and sleep stage), as well as dichotomous data (presence of respiratory events or microarousals, or both: yes/no), were also reported for intervals of 10 s. Finally, for each patient, PSG recordings were summarized in a data file that included eight variables of interest (1) mouth opening, (2) mandibular oscillations, (3) unintentional leakage, (4) CPAP level, (5) body position, (6) sleep stage, (7) occurrence of respiratory events (yes/no), and (8) microarousals (yes/no); a single value was analyzed for each variable for every consecutive 10-s interval. Each mandibular movement signal was inspected visually to remove false or noncontributive information. The main reasons for discarding signals were awake period, sleep without CPAP, and aberrant mandibular movements owing to sensor misplacement. These periods of sleep were removed from the final file before the statistical analysis.

Statistical Analysis

Data were analyzed using SAS software, version 9.4 (SAS Institute). Continuous data were expressed as means (SD) when normally distributed and medians (interquartile range) when not normally distributed; categorical data were expressed as percentages.

First Study Objective

Univariate conditional regression models (one strata per patient) were used to estimate the risk of leakage during a “T interval” using the following variables predefined from the previous interval (“T-1”): mouth opening (mandibular lowering), mandibular oscillations, CPAP level, body position, sleep stage, respiratory event and microarousal (Fig 1). Since there are no reports of a clinically significant threshold of unintentional leakage in the literature, the presence of unintentional leakage in an interval was classified in a dichotomous manner (yes or no: > 0 L/min or $= 0$ L/min). A subanalysis was also carried out using the thresholds recommended by the manufacturer for unintentional leaks (≥ 24 L/min or < 24 L/min for nasal masks and ≥ 36 L/min or < 36 L/min for oronasal masks).³¹ Continuous variables were dichotomized to the median values (median values were individualized for every patient), except mandibular oscillation for which a threshold value of 0.3 mm was chosen.²⁹ All variables that were significant in the univariate analysis were then entered into a multivariate conditional regression model.

Secondary Study Objective

The secondary objective was to investigate if the mask type influenced the risk of unintentional leakage. A sensitivity analysis was performed on the type of mask in the first multivariate model (with a threshold of leakage: yes or no, > 0 L/min or $= 0$ L/min).

Finally a Mann-Whitney test was used to compare the proportion of time spent with unintentional leaks during the night between both interfaces.

Sample Size Estimation

No previous data from which sample size could be calculated were found. We therefore aimed to include 15 to 20 patients with oronasal masks (sample size equivalent to previous studies comparing different types of masks¹⁷). Considering that about

25% of patients use oronasal masks⁹, we estimated that at least 70 consecutive patients would need to be included in the analysis.

Other Analyses

The characteristics of the patients with nasal masks vs those with oronasal masks (Tables 1 and 2) as well as the characteristics of the

patients with a high percentage of sleep time with unintentional leakage vs a low percentage of sleep time with unintentional leakage (e-Table 1) were compared using a Student unpaired *t* test for continuous variables with a normal distribution, a Mann-Whitney *U* test for other continuous variables, and a χ^2 test for discrete variables (or a Fisher exact test when expected counts were greater than five).

Results

Over a 4-month period, 89 consecutive adult patients underwent full in-laboratory PSG under auto-CPAP. Ten recordings could not be used because of technical problems (eight due to failure of the mandibular signal and two due to failure of electroencephalography), four polysomnographic studies were carried out under fixed pressure and one was carried out in a bilevel mode; thus 74 polysomnographic recordings were analyzed.

Patient Characteristics and Treatment Parameters

Patient characteristics are presented in Table 1 and treatment parameters during the PSG can be seen in Table 2. The sample studied was representative of usual OSA syndrome groups treated with auto-CPAP.

Variables Associated With Unintentional Leak

Table 3 shows the factors associated with the presence of unintentional leakage during sleep in the univariate analysis. Mouth opening, CPAP level, body position,

and rapid eye movement (REM) sleep were significantly associated with an increased risk of unintentional leakage during sleep. Microarousals were associated with a decreased risk of unintentional leakage. In the multivariate analysis (Table 4), the same variables remained independently associated with an increased risk of unintentional leakage. Microarousals were independently associated with a decreased risk of unintentional leakage.

Comparison of the main characteristics of the patients who had a high vs low percentage of sleep time with unintentional leakage (defined as $\geq 53.9\%$ or $< 53.9\%$, respectively, corresponding to the median percentage of sleep time with unintentional leaks) revealed that patients with a higher percentage of sleep time with unintentional leakage were older. No other factors differed between these two groups (e-Table 1).

The results of the subanalyses based on the manufacturer's recommended thresholds for unintentional leakage are shown in e-Tables 2 and 3.

TABLE 1] Patient Characteristics

Variable	All Patients (N = 74) ^a	Oronasal Mask Group (n = 14)	Nasal Mask Group (n = 58)	P Value
Anthropometric data				
Age, y	55.8 ± 13.0	51.7 ± 13.3	56.9 ± 13.3	.20
Sex, female, %	31	50	28	.11
BMI, kg/m ²	32.9 (29.0-38.0)	37.8 (32.9-4.3)	32.5 (28.4-37.3)	.016
Current smoker or ex-smoker, %	8	0	10	.57
Sleep apnea severity at diagnosis				
AHI (No./h) at diagnosis	44.3 (25.9-61.8)	45.7 (24.9-63.8)	44.4 (29.4-6.2)	.80
Epworth Sleepiness Scale, 1-24	12 ± 5	13 ± 5	12 ± 5	.50
Nasal obstruction, 1-5	2 (1-3)	3 (2-5)	2 (1-3)	.042
Mouth dryness, 1-5	2 (1-3)	2 (2-4)	2 (1-3)	.20
Comorbidity				
Treated for hypertension, %	41	58	36	.15
Treated for diabetes, %	14	33	9	.05
Treated for hypercholesterolemia, %	33	50	27	.17
Treated with inhaled pulmonary drugs agents, %	9	25	4	.06
Treated with psychoactive drugs, %	24	25	24	.99

Means ± SD are provided for normally distributed variables; Medians (quartile 1-quartile 3) are provided for variables that are not normally distributed.
^aMask type from two patients was missing.

TABLE 2] Sleep and Treatment Parameters

Variable	All Patients (N = 74) ^a	Oronasal Mask Group (n =14)	Nasal Mask Group (n = 58)	P Value
TST, min	433.6 ± 96.6	440.7 ± 59.0	434.1 ± 104.8	.75
Stages 1 and 2, % TST	58.3 ± 14.7	59.8 ± 12.5	58.0 ± 15.1	.68
Stages 3 and 4, % TST	24.1 ± 11.7	20.9 ± 10.5	24.6 ± 11.9	.29
REM, % TST	17.6 ± 7.9	19.3 ± 6.7	17.4 ± 8.2	.42
Arousal index, n/h	24.3 (15.4-35.1)	23.7 (16.9-32.4)	24.3 (14.3-38.5)	.99
AHI, events/h	11.5 (5.0-19.2)	17.5 (8.7-22.2)	10.3 (4.5-16.7)	.19
Supine position, % TST	66.7 (39.5-95.5)	63.6 (36.7-81.3)	67.5 (40.4-96.6)	.59
Mean CPAP pressure, cm H ₂ O	8.5 ± 2.6	8.9 ± 2.8	8.5 ± 2.6	.65
Unintentional leakage, median/patient, L/min	0.5 (0.0-4.2)	0.6 (0.0-2.9)	0.5 (0.0-4.9)	.89
Mouth opening (mm) median/patient	-13.1 (-16.9 to 8.3)	-16.3 (-18.7 to 14.2)	-11.3 (-16.2 to 6.7)	.04

Means ± SD are provided for normally distributed variables; Medians (quartile 1; quartile 3) are provided for variables that did not have a normal distribution. AHI = apnea-hypopnea index; REM = rapid eye movement; TST = total sleep time.

^aMask type from two patients was missing.

Mouth opening, CPAP pressure, and REM sleep remained significantly associated with an increased risk of unintentional leakage using these thresholds. Microarousals were associated with a decreased risk of unintentional leakage. In contrast, the presence of a residual event at T-1 became associated with an increased risk of unintentional leakage. Mandibular oscillation (≥ 0.3 mm) was associated with a reduced risk of unintentional leakage. Time spent with unintentional leakage due to mouth opening using the thresholds of 24 L/min and 36 L/min for nasal and oronasal masks, respectively, are shown in e-Figure 2.

Impact of the Type of Mask on Unintentional Leakage

Figure 2 shows the distribution of time spent with unintentional leakage during sleep according to the type of mask. Of the total group, 28.4% had a low percentage of sleep time with unintentional leakage (0%-24% of total

sleep time), and 29.7% had a high percentage of sleep time with unintentional leakage (75%-100% of total sleep time). The time spent with unintentional leakage did not differ between the two mask types ($P = .67$). Figure 2B depicts the time spent with unintentional leakage with respect to mouth opening for each type of mask.

Figure 3 displays the sensitivity analysis performed in the multivariate model for the type of mask (nasal and oronasal). Oronasal masks were associated with a lower risk of unintentional leakage in cases of mouth opening (mandibular lowering less than or equal to median value per patient) and REM sleep compared with nasal masks.

Discussion

The issue of unintentional leakage during CPAP treatment has mainly been considered as a technological challenge to be resolved. This study is original because it involved the objective measurement of determining

TABLE 3] Univariate Conditional Regression Analysis

Predictive Variables From Interval T-1	OR	95% CI	P Value
Mouth opening ^a \leq median vs $>$ median/patient, mm	1.46	1.42-1.49	< .0001
Mean CPAP pressure, \geq median vs $<$ median/patient, cm H ₂ O	2.41	2.35-2.47	< .0001
Body position during sleep, other vs supine	1.28	1.24-1.32	< .0001
Sleep stage, REM vs other	2.83	2.74-2.93	< .0001
Microarousal, yes vs no	0.68	0.65-0.71	< .0001
Mandibular oscillation, ≥ 0.3 vs < 0.3 , mm	0.99	0.96-1.03	.71
Respiratory event, yes vs no	1.01	0.96-1.07	.65

^aMandibular lowering.

TABLE 4] Multivariate Conditional Regression Analysis

Predictive Variables From Interval T-1	OR	95% CI	P Value
Mouth opening, ^a ≤ median vs > median/patient, mm	1.41	1.38-1.45	< .0001
Mean CPAP pressure, ≥ median vs < median/patient, cm H ₂ O	2.21	2.15-2.27	< .0001
Body position during sleep, other vs supine	1.50	1.45-1.55	< .0001
Sleep stage, REM vs other	2.23	2.15-2.30	< .0001
Microarousal, yes vs no	0.67	0.64-0.7	< .0001

^aMandibular lowering.

factors of unintentional leakage. The strengths of the study are the use of a novel methodology to characterize and analyze the overnight determinants of unintentional leakage. The results identified mouth opening, CPAP level, nonsupine position, and REM sleep as determining factors. This is the first study, to our knowledge, to identify the specific situations during which unintentional leakage was reduced by use of an oronasal mask (ie, mouth opening and REM sleep). These results will be useful for clinicians to propose individualized management strategies to reduce this frequent adverse effect of CPAP, which should improve adherence to treatment.

Mouth opening is widely identified by clinicians as a cause of unintentional leakage. Mouth opening can be associated with a loss of tonic activity of the masseter muscles from sleep onset to deep sleep (“passive

phenomenon”),^{23,24} but it can also be triggered by persistent inspiratory resistance during obstructive events.^{32,33} During an obstructive event, it is likely that the suprahyoid muscles (mylohyoid and geniohyoid)^{26,33} are recruited, leading to progressive mouth opening. We expected that an increase in respiratory effort would increase the risk of unintentional leakage; however, the results did not demonstrate any association between mandibular oscillations > 0.3 mm (a surrogate marker of increased respiratory effort) and unintentional leakage. The 0.3-mm threshold has mainly been reported for children and during diagnostic sleep studies; however, it may be not sensitive enough in adult patients using CPAP.²⁹ However, microarousal, which is mainly a consequence of persistent respiratory effort,^{34,35} reduced the risk of unintentional leakage when upper airway resistance was normalized. It could

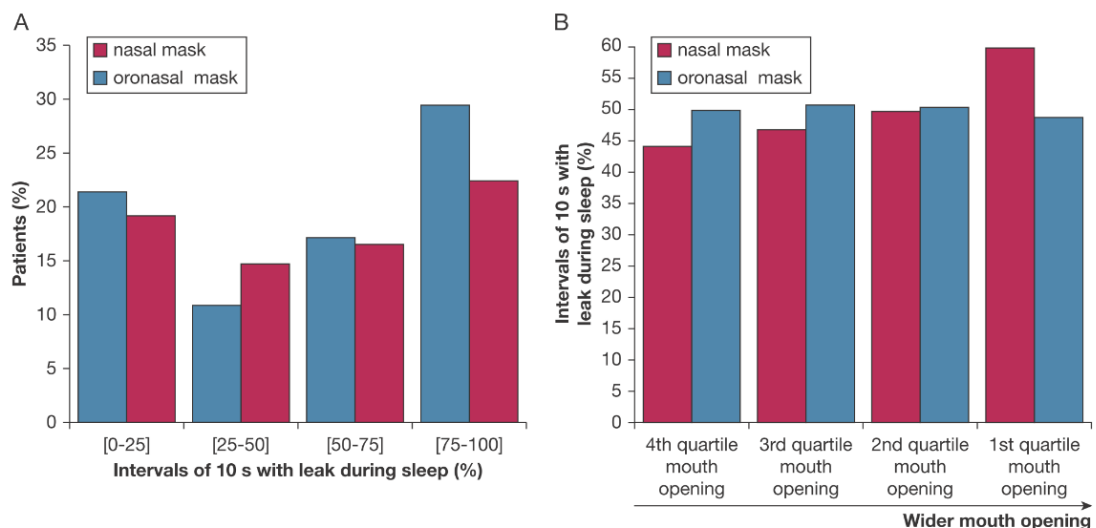


Figure 2 – A, Sleep time spent with leakage for each type of mask (P = .67). B, Time spent with unintentional leakage related to mouth opening for each mask (expressed in quartiles). The first quartile represents the largest opening and the fourth quartile represents the smallest.

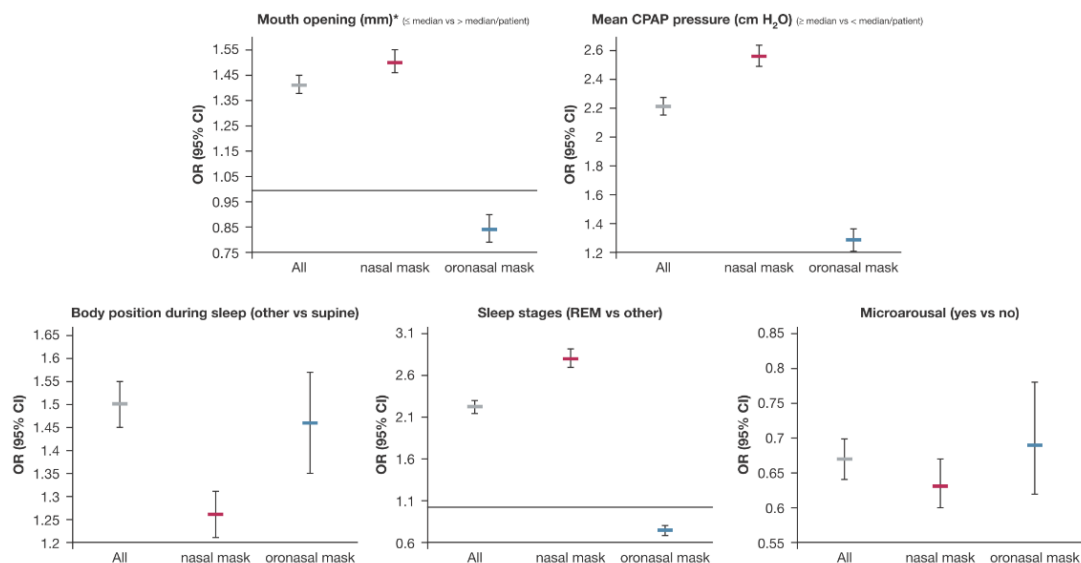


Figure 3 – Sensitivity analysis for the type of mask (nasal vs oronasal) on the seven determining factors of unintentional leakage (with a threshold of leakage > 0 L/min or = 0 L/min). *Mandibular lowering. REM = rapid eye movement.

be hypothesized that a significant respiratory effort would progressively open the mouth, creating unintentional leakage and that the subsequent effort-related microarousal would promptly reduce unintentional leakage as a result of mouth closure.²⁹

Previous investigations have studied the relationship between mouth opening and body position, showing that mouth opening was influenced more by sleep stage than by body position.²⁶⁻²⁸ In the present study, lateral and prone positions were found to increase the risk of unintentional leakage, probably because of mask displacement or traction on the CPAP tube in these positions. Nasal obstruction may also be an independent determining factor of mouth opening³⁶ that can lead to the use of an oronasal mask. In the present study, nasal obstruction (assessed using a visual numeric scale) and mouth opening were significantly greater in patients who used an oronasal mask. Moreover, the oronasal mask itself may promote mouth opening by displacing the jaw backward and downward.³⁷

The specific indications for oronasal masks are still debated.^{9,17,37-40} The present study showed an overall equivalence between oronasal and nasal masks except for the specific situations of mouth opening and REM sleep, in which the sensitivity analysis demonstrated fewer leaks with oronasal interfaces. This suggests that oronasal masks could be an effective solution to reduce unintentional leaks in such cases.

This study has several limitations. First, unintentional leakage was dichotomized as yes or no over 10-s intervals, with no consideration of leak severity. The cutoff (> 0 L/min) to define air leakage was arbitrary. It could be argued that a leak of 40 L/min is clinically different from one of 3 L/min; however, a valid threshold above which leak becomes clinically relevant has not yet been determined.^{17,31} Repeating the analysis using the manufacturer's recommended thresholds, only a subgroup of patients have been included in the analyses: 36 patients had unintentional leakage values greater than these thresholds. The results were concordant with the analysis using a threshold ≥ 0 L/min for mouth opening, CPAP pressure, REM sleep, and microarousals. However, the presence of a residual event at T-1 became associated with an increased risk of unintentional leakage. This could be explained by the fact that during an obstructive event, the mouth opens progressively.^{26,28,41} Mandibular oscillation (≥ 0.3 mm) was associated with a reduced risk of unintentional leakage. As already discussed, the threshold may not be sensitive enough and needs to be investigated. These exploratory analyses and results should therefore be interpreted with caution and eventually revised when a clinically relevant leakage threshold is clearly identified by the community of physicians and researchers. Second, the magnitude of leakage was directly obtained from the CPAP device; however, the error in leak estimation by CPAP devices is

currently not known.⁴⁰ This may have led to some false-positive and false-negative 10-s intervals.

Third, leakage from the mouth can occur through a very small opening, whereas no leakage may occur with a widely open mouth. In addition, air leaks often come from the mask itself, particularly an oronasal mask. The lack of a direct measurement of oral flow prevented any distinction being made between leakage from the mouth and leakage from the mask. However, as is very obvious in Figure 2B, the greater the mouth opening with a nasal mask, the higher the percentage of sleep time with unintentional leakage.

Finally, older age was the only factor associated with a higher percentage of sleep time with unintentional leakage. The present data do not allow a “phenotype of patients at risk of unintentional leakage” to be clearly

identified; specific studies including larger samples are needed to address this important issue.¹⁷

Conclusions

This study provides an innovative method for characterizing the determining factors of unintentional leakage in patients with OSA syndrome treated with CPAP. Systematic measurement of mandibular movements during sleep studies using CPAP could identify the specific factors responsible for unintentional leakage in each individual patient, thus allowing appropriate corrective measures to be proposed. Further studies are needed to prospectively validate this model. Interventional trials are also necessary to validate the clinical relevance of individualized management of unintentional leaks based on this model.

Acknowledgments

Author contributions: J-C. B. had full access to all the data in the study and takes responsibility for the content of the manuscript. M. L., N. A., J-B. M., J-L. P., and J-C. B. contributed to conception of the study. M. L., J-B. M., J-L. P., R. T., and J-C. B. contributed to data interpretation. M. L., N. A., J-B. M., L. L., J-L. P., R. T., and J-C. B. contributed to drafting or revising the manuscript. All authors agree with manuscript results and conclusions.

Financial/nonfinancial disclosures: The authors have reported to CHEST the following: M. L., N. A., and J-C. B. are employees of AGIR à dom., a nonprofit homecare provider. J-C. B. has received grants, personal fees, and nonfinancial support from Philips Healthcare and RESMED unrelated to the submitted work. J-C. B. is also a patent holder with NOMICS SA. None declared (J-B. M., R. T., L. L. and J-L. P.).

Other contributions: We thank Johanna Robertson, PhD (medical writer), funded by AGIRadom for language editing. We thank M. Stephane Denison, MSc, and Valérie Cuthbert, MSc, for PSG scoring.

Role of sponsors: The sponsor had no role in the design of the study, the collection and analysis of the data, or the preparation of the manuscript.

Additional information: The e-Figures and e-Tables can be found in the Supplemental Materials section of the online article.

References

1. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2015;1:15015.
2. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. 2007;30(6):711-719.
3. Marin JM, Agustí A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307(20):2169-2176.
4. Pépin J-L, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Lévy P, Baguet J-P. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):954-960.
5. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(20):2161-2168.
6. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):173-178.
7. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-931.
8. Gagnadoux F, Le Vaillant M, Goupil F, et al. Influence of marital status and employment status on long-term adherence with continuous positive airway pressure in sleep apnea patients. *PLoS One*. 2011;6(8):e22503.
9. Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *PLoS One*. 2013;8(5):e64382.
10. Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2004;126(4):1248-1254.
11. Valentin A, Subramanian S, Quan SF, Berry RB, Parthasarathy S. Air leak is associated with poor adherence to autoPAP therapy. *Sleep*. 2011;34(06):801-806.
12. Bachour A, Hurmerinta K, Maasilta P. Mouth closing device (chinstrap) reduces mouth leak during nasal CPAP. *Sleep Med*. 2004;5(3):261-267.
13. Knowles SR, O'Brien DT, Zhang S, Devara A, Rowley JA. Effect of addition of chin strap on PAP compliance, nightly duration of use, and other factors. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):377-383.
14. Martins De Araújo MT, Vieira SB, Vasquez EC, Fleury B. Heated humidification or face mask to prevent upper airway dryness during continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2000;117(1):142-147.
15. Koutsourelakis I, Vagiakis E, Perraki E, et al. Nasal inflammation in sleep apnoea patients using CPAP and effect of heated humidification. *Eur Respir J*. 2011;37(3):587-594.
16. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(2):157-171.
17. Lebreton M, Martinot J-B, Arnol N, et al. Factors contributing to unintentional leak during CPAP treatment: a systematic review. *Chest*. 2017;151(3):707-719.
18. Ozbek MM, Miyamoto K, Lowe AA, Fleetham JA. Natural head posture, upper airway morphology and obstructive sleep apnoea severity in adults. *Eur J Orthod*. 1998;20(2):133-143.
19. Woehrle H, Graml A, Weinreich G. Age- and gender-dependent adherence with continuous positive airway pressure therapy. *Sleep Med*. 2011;12(10):1034-1036.

20. Sopkova Z, Dorkova Z, Tkacova R. Predictors of compliance with continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121(11-12):398-404.
21. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest.* 2008;134(4):686-692.
22. Guerrero A, Montserrat JM, Farre R, Masa F, Duran J, Embid C. Automatic CPAP performance in patients with sleep apnea plus COPD. *COPD.* 2012;9(4):382-389.
23. Tangel DJ, Mezzanotte WS, Sandberg EJ, White DP. Influences of NREM sleep on the activity of tonic vs. inspiratory phasic muscles in normal men. *J Appl Physiol (1985).* 1992;73(3):1058-1066.
24. Sauerland EK, Sauerland BA, Orr WC, Hairston LE. Non-invasive electromyography of human genioglossal (tongue) activity. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1981;21(2-3):279-286.
25. Miyamoto K, Ozbek MM, Lowe AA, et al. Mandibular posture during sleep in healthy adults. *Arch Oral Biol.* 1998;43(4):269-275.
26. Miyamoto K, Ozbek MM, Lowe AA, et al. Mandibular posture during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Arch Oral Biol.* 1999;44(8):657-664.
27. Tsuda H, Lowe AA, Chen H, Fleetham JA, Ayas NT, Almeida FR. The relationship between mouth opening and sleep stage-related sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med.* 2011;7(2):181-186.
28. Senny F, Destin e J, Poirrier R. Midsagittal jaw movement analysis for the scoring of sleep apneas and hypopneas. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2008;55(1):87-95.
29. Martinot J-B, Senny F, Denison S, et al. Mandibular movements identify respiratory effort in pediatric obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(5):567-574.
30. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(5):597-619.
31. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, et al. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(5):613-620.
32. Hollowell DE, Suratt PM. Activation of masseter muscles with inspiratory resistance loading. *J Appl Physiol.* 1989;67(1):270-275.
33. Hollowell DE, Suratt PM. Mandible position and activation of submental and masseter muscles during sleep. *J Appl Physiol (1985).* 1991;71(6):2267-2273.
34. Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(2):295-300.
35. Eckert DJ, Younes MK. Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. *J Appl Physiol (1985).* 2014;116(3):302-313.
36. Lebreton M, Arnol N, Contal O, et al. Nasal obstruction and male gender contribute to the persistence of mouth opening during sleep in CPAP-treated obstructive sleep apnoea. *Respirology.* 2015;20(7):1123-1130.
37. Borel J-C, Gakwaya S, Masse J-F, Melo-Silva CA, S eri s F. Impact of CPAP interface and mandibular advancement device on upper airway mechanical properties assessed with phrenic nerve stimulation in sleep apnea patients. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012;183(2):170-176.
38. Andrade RGS, Madeiro F, Piccin VS, et al. Impact of acute changes in CPAP flow rate in sleep apnea treatment. *Chest.* 2016;150(6):1194-1201.
39. Kaminska M, Montpetit A, Mathieu A, Jobin V, Morisson F, Mayer P. Higher effective oronasal vs nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: effect of mandibular stabilization. *Can Respir J.* 2014;21(4):234-238.
40. Westhoff M, Litterst P. Obstructive sleep apnoea and non-restorative sleep induced by the interface. *Sleep Breath.* 2015;19(4):1317-1325.
41. Senny F, Maury G, Cambron L, Leroux A, Destin e J, Poirrier R. Mandible behavior in obstructive sleep apnea patients under CPAP treatment. 2012. <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/129588>. Accessed August 1, 2016.

PUBLICATION N°3 : LE MODE DE PRESSION POSITIVE CONTINUE (AUTOPILOTE ET FIXE) IMPACTE-T-IL LE NIVEAU DE FUITES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN SAOS ?

Prérequis : dans notre revue systématique, parmi les six études randomisées et contrôlées qui comparaient la PPC autopilotée (PPC-auto) à la PPC fixe (PPC-fixe) et qui rapportaient les fuites (119–124), quatre ne montraient aucune influence significative du mode sur les fuites (120,121,123,124) et un seul essai rapportait des fuites moins élevées avec la PPC-auto (122). Cependant, ces études n'étaient pas conçus pour répondre spécifiquement à cette question et la terminologie et la méthode de mesure des fuites utilisées étaient hétérogènes (Tableau 1).

Dernièrement, dans une étude randomisée contrôlée, Pépin et al. ont comparé l'impact de la PPC-auto vs PPC-fixe sur la pression artérielle à quatre mois. Ils montraient que le mode autopiloté était moins efficace pour réduire la pression artérielle diastolique des 24h que le mode fixe (différence inter-groupes : -1,4 mmHg (95% CI-2,7 - -0,01) ; $p = 0,048$) (125). Les variations de pression qui caractérisent la PPC-auto peuvent engendrer des micro éveils (126), une diminution de la qualité du sommeil (127) et une activation autonome (128). Les fuites non-intentionnelles sont aussi à l'origine d'une diminution de la qualité de sommeil et d'une augmentation des micro-éveils (96,97). Par conséquent, les fuites pouvaient être un facteur explicatif de la moins bonne correction de la pression artérielle observée dans le groupe PPC-auto de cette étude. Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une analyse ancillaire de l'étude de Pépin et al.

Study/Year	Primary Objective	Population	Sample Size ^a	Study Design and Intervention	Key Findings	Leaks Related to CPAP Modes	Difference Reported in Unintentional Leak Between Modes
Teschler et al ¹³ /2000	To test whether APAP produce the same reduction in AHI as conventional manually titrated fixed-CPAP	Mean age: 52 ± 2 y Mean BMI: 33.8 ± 1.3 kg/m ² Male sex: 100% AHI: >20/h CPAP-naive OSA syndrome	10/10	RCT, double-blinded, crossover APAP vs fixed-CPAP Time frame: 2 × 2 mo	The AHI reduction with APAP was maintained after 2 mo of treatment and was comparable to that seen during fixed-CPAP	No difference between automatic-CPAP and fixed-CPAP regarding leaks	10 ± 3 (APAP) vs 13 ± 3 (fixed-CPAP) (time spent with mask-on with leak > 0.4 L/min)
Hukins ⁴⁸ /2004	To compare compliance and treatment response between fixed-CPAP and APAP, and to develop selection criteria for the use of APAP	Mean age: from 49 ± 12.5 y to 51 ± 11.9 y Mean BMI: from 34.3 ± 6.3 y to 35.8 ± 6.7 kg/m ² Male sex: 87% Mean AHI: from 49.3 ± 12.5/h to 51.0 ± 11.9/h CPAP-naive OSA syndrome	58/46	RCT, crossover APAP vs fixed-CPAP Time frame: 2 × 2 mo	No significant difference in compliance between treatment modes	Significantly less leak with automatic-CPAP compared with fixed-CPAP (P < .001)	0.23 ± 0.15 (APAP) vs 0.43 ± 0.42 (fixed-CPAP) (95th percentile leak in L/s)
West et al ⁴² /2006	To establish whether sleepiness, blood pressure, self-reported health status, or CPAP usage were different regarding three different methods of titration, including automatic-CPAP	Median (5th/95th centile) age: from 43 (33.5/60) y to 48 (33/66.6) y Median BMI: ND Male sex: 85% Mean AHI: ND CPAP-naive OSA syndrome	98/80	RCT, double-blinded APAP vs APAP titration (then switched to fixed-CPAP at DAY 7) vs fixed-CPAP	No significant difference between the three groups regarding the clinical outcomes measures	No difference between groups regarding leaks	0.3 (0/1.5) (APAP) vs 0.3 (0/0.7) (APAP then fixed-CPAP) vs 0.3 (0/0.7) (fixed-CPAP) (median (5th/95th centile) of 95th percentile leak in L/s)
Galetke et al ⁴⁷ /2008	To compare the effect of APAP and fixed-CPAP on treatment efficacy and adherence based on an analysis of pressure and mask leakage	Mean age: 55.5 ± 8.6 y Mean BMI: 29.3 ± 4.1 kg/m ² Male sex: 80% Mean AHI: 32.9 ± 19.1/h CPAP-naive OSA syndrome	20/20	RCT, single-blinded, crossover APAP vs fixed-CPAP Time frame: 2 × 8 wk	APAP is as affective as fixed-CPAP	No difference between automatic-CPAP and fixed-CPAP regarding leaks	25 ± 49 (APAP) vs 31 ± 57 (fixed-CPAP) (mean leakage time per night in min/night)
Damjanovic et al. ⁴⁵ /2009	To test whether an intensive support during the first 6 mo of CPAP can enhance adherence and improve clinical outcomes compared with standard support	Mean Age: 57 ± 12 years Mean BMI: 31±5 kg/m ² Male sex: 78% Mean AHI : 43.8±3.6/h (Intensive support group); 43.6±3.4/h, (standard support group) CPAP naive OSA	100/78	RCT APAP vs fixed-CPAP (standard support vs intensive support) Time frame: 9 mo	Intensive support can enhance long-term adherence The reduction of the AHI appeared to be stronger with intensive support	No difference between automatic-CPAP and fixed-CPAP regarding leaks	0.29 (0.03) (APAP) vs 0.36 (0.04) (fixed-CPAP) (mean (95th percentile) leakage, in L/s)
Bakker et al ³¹ /2012	To assess the pressure requirement, the residual AHI, or unintentional leaks between NM, ONM and underchin-ONM	Mean age: 48.8 ± 11.2 y Mean BMI: 37.7 ± 59 kg/m ² Male sex: 91.7% Mean AHI: 59.8 ± 28.6/h CPAP-naive OSA syndrome	13/12	RCT, crossover NM vs ONM vs underchin-ONM (CPAP vs automatic-CPAP) Time frame: 2 × 7 nights (3 nights NM; 2 nights ONM; 2 nights underchin-ONM)	No significant difference in pressure delivered between masks Significant difference in residual AHI in favor of nasal mask (P < .002)	Difference of leak levels between CPAP and APAP not assessed	From 9.4 ± 10.9 to 35.2 ± 32 (APAP) vs from 15 ± 10.8 to 54.5 ± 37 (fixed-CPAP) (95th percentile leak in L/min)

APAP = automatic CPAP. See Table 1 legend for expansion of other abbreviations.
^aNo. at enrollment/final No.

Tableau 1. Tableau issu de la revue systématique montrant les essais randomisés contrôlés qui rapportent les fuites non-intentionnelles selon le mode de Pression Positive Continue (autopiloté ou fixe). Les fuites sont rapportées de façon différente entre ces études. D’après Lebret et al., 2017

COMPARISON OF AUTO- AND FIXED- CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE ON AIR-LEAK IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA: DATA FROM A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.

M Lebret, M Rotty, C Argento, J-L Pépin, R Tamisier, F Arbib, D Jaffuel, N Molinari, et J-C Borel

Soumis à Journal fo Clinical Sleep Medicine

Introduction : au cours de l'étude de Pépin et al. la PPC-auto semblait moins efficace que la PPC fixe pour réduire la pression artérielle diastolique des 24h. Les variations de pression en PPC-auto pourraient être responsables d'un taux de fuites plus élevé et donc d'une dégradation de la qualité du sommeil.

Objectifs : le premier objectif était de comparer l'impact du mode de PPC (PPC-auto vs PPC-fixe) sur les fuites après 4 mois de traitement. Comme le masque est étroitement lié à la problématique des fuites sous PPC, le second objectif consistait à comparer le type de masque utilisé (naso-buccal ou nasal) selon le mode après 4 mois de traitement.

Méthode : cette analyse ancillaire a été réalisée à partir de la base de donnée de l'étude AGIR SAS A DOM (125). Cette étude randomisée et contrôlée en parallèle et double aveugle avait pour objectif principal d'évaluer l'impact du mode de PPC sur la pression artérielle systolique mesurée au cabinet par sphygmomanometre, chez des patients porteurs d'un SAOS sévère, après 4 mois de traitement. Le niveau de fuite étaient extrait des rapports machines. Le masque et la présence d'un humidificateur ou d'une mentonnière étaient extraits des rapports des visites à quatre mois. Les fuites étaient rapportées de manières différentes dans la population car trois marques différentes de PPC étaient utilisées dans chacun des bras de l'étude. Cela empêchait toute comparaison directe des fuites entre les patients qui utilisaient des machines différentes. Pour homogénéiser cette variable et la rendre comparable quelle que soit la machine, les sujets ont été classés en deux groupes : «fuites importantes» si les fuites

rapportées par la PPC étaient supérieures à la médiane calculée pour la marque de PPC utilisée, ou à l'inverse «fuites faibles».

Résultats : Sur les 322 patients inclus dans l'étude de Pépin et al., les données à 4 mois de 269 patients étaient disponibles et ont été analysées. En analyses univariées, le tabagisme actif, la pression et le masque naso-buccal étaient associés à des « fuites importantes », cependant il n'a pas été mis en évidence d'association avec le mode de PPC. En analyse multivariée, seuls la pression de traitement et le masque naso-buccal restaient indépendamment associés aux « fuites importantes ». Aucune différence n'était observée sur le type de masque utilisé selon le mode.

Conclusion : d'après la méthode d'homogénéisation de la fuite que nous avons utilisée pour la rendre comparable, le mode de PPC (auto vs fixe) n'influçait ni le risque de fuites, ni le type de masque. Les fuites étaient associées au niveau de pression de la PPC et au masque naso-buccal. La mesure et le rapport des fuites doivent être standardisés entre les constructeurs pour faciliter leur compréhension par les cliniciens et leur évaluation dans les essais cliniques.

Comparison of auto- and fixed- continuous positive airway pressure on air-leak in patients with obstructive sleep apnoea: data from a randomized controlled trial.

Marius LEBRET, PT, MSc^{1,2}, Marie-Caroline ROTTY^{4,5}, BSc(Stat), Cyril ARGENTO, PT², Jean-Louis PEPIN, MD, PhD^{1,3}, Renaud TAMISIER, MD PhD^{1,3}, François ARBIB, MD, PhD⁹, Dany JAFFUEL, MD, PhD^{5,6,8}, Nicolas MOLINARI, MD, PhD^{4,7} and Jean-Christian BOREL, PT, PhD^{1,2,3}.

¹ HP2, INSERM U1042, Grenoble Alpes University, Grenoble, France

² AGIR à dom. Association, Meylan, France

³ Sleep Laboratory, Thorax and vessels division Grenoble Alpes University Hospital

⁴ IMAG, CNRS, Montpellier University, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

⁵ Association pour l'assistance et la réhabilitation à domicile (Apard) groupe Adène, Montpellier, France

⁶ Department of Respiratory Diseases, Montpellier University Hospital, Arnaud de Villeneuve Hospital, Montpellier, France.

⁷ Department of Medical Information, Montpellier University Hospital, Montpellier, France.

⁸ Pulmonary Disorders and Respiratory Sleep Disorders Unit, Polyclinic Saint-Privat, Boujan sur Libron, France.

⁹Cabinet de pneumologie, Echirrolles, France

Corresponding author:

Marius Lebret
Agir à dom.
36 Chemin du Vieux Chêne,
38244 Meylan
France
GSM: +33618561003
e-mail: mariuslebret@gmail.com

Institution where work was performed: Agir à dom. Association, Meylan, France.

All authors have seen and approved the manuscript

Conflict of interest: none reported for all the authors

Clinical trial registration information: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01090297>

Number of tables: 4

Number of figures: 2

Abstract word count: 243

Brief summary count: 123

Manuscript count: 1862

Abstract (243 words):

Study objectives: auto-CPAP may cause sleep fragmentation due to variations in pressure and unintentional leaks. The aim of this study was to compare air-leak between fixed-CPAP and auto-CPAP after 4 months of CPAP treatment.

Methods: ancillary analysis of a randomized, double-blind, parallel, controlled trial over 4 months, designed to compare the effectiveness of fixed- and auto-CPAP in reducing blood pressure in newly diagnosed patients with OSA. The following data were extracted from the CPAP devices: mean and 90th percentile pressure, residual apnea-hypopnea index, mean CPAP use and amount of leak. Within each arm, patients were also randomly allocated to use one of the three different brands of devices. Since leak was reported differently for each device, median leak value was determined for each brand and leaks were classified as ‘large’ (\geq median) or ‘small’ ($<$ median).

Results: Data from 269 patients were analyzed. The univariate analysis showed tobacco consumption, CPAP level and oro-nasal masks were associated with large leaks but not type of CPAP. The multivariate analysis showed only CPAP level and oro-nasal masks were associated with large leaks. There were no differences in the types of mask used between fixed- and auto-CPAP.

Conclusion: There was no effect of type of CPAP on leak or the type of interface used. We used a method based on the median value to standardize measurements across brands, however manufacturers must make efforts to standardize reporting of leaks across devices to aid clinicians as well as researchers.

Key words (3-10): Sleep Apnea, Leaks, Leakage, Automatic CPAP, Auto-adjusting CPAP, fixed CPAP, CPAP modality, Masks, interfaces.

Brief summary

Current knowledge/study Rationale:

Auto-CPAP may cause fragmented sleep because of the variations in therapeutic pressures. Furthermore, owing to these variations in therapeutic pressure unintentional leaks might be higher with auto- than fixed-CPAP. Leak is a major issue that manufacturers and home care providers strive to resolve. This study was undertaken to compare leaks between auto- and fixed-CPAP using an original method of data analysis to compare leak between different brands of devices.

Study impact:

Risk of leak was not different between auto- and fixed-CPAP. Whatever the type of CPAP, leak seems mainly related to use of oro-nasal masks and levels of pressure. Manufacturers should standardize the measurement and reporting of leak to facilitate assessment and comparison of leak level to aid clinicians and researchers.

INTRODUCTION

CPAP is the first-line treatment for moderate to severe Obstructive Sleep Apnea (OSA) Syndrome^{1,2}. The most frequently reported side effect of CPAP is leaks^{3,4} that cause annoyances such as mouth dryness and nose congestion^{5,6}. The etiology of leaks is multifactorial⁷ and over the past decades, manufacturers have striven to improve interfaces and CPAP-algorithms in order to attenuate leaks and reduce mean pressures during sleep. Auto-adjusting CPAP is an important technological advancement that adapts the positive pressure applied according to residual obstructive respiratory events (flow limitation or hypopnea/apnea) that are constantly detected by the device. This has the advantage of maintaining upper airway patency whatever the body position or sleep stage⁸. Auto-CPAP was initially used for pressure titration⁹ but is now largely deployed for long-term CPAP treatment¹⁰. Auto-CPAP has a similar level of effectiveness as fixed-CPAP in terms of normalization of the Apnea Hypopnea Index (AHI), with a significantly lower mean pressure applied during the night and a slightly higher rate of compliance¹¹.

Disadvantages of auto-CPAP in relation to fixed-CPAP are that the variations in therapeutic pressures during sleep^{12,13} and unintentional leaks^{14,15} may cause micro-arousals. In a previous systematic review⁷, we investigated the impact of CPAP mode (auto- versus fixed-CPAP) on leak. We found six randomized controlled trials (RCT) that reported data about the amount of leak from both auto-CPAP and fixed-CPAP, five of which found no difference between these modes^{10,16-19}. However, although they reported that data, the studies were not specifically designed to address that issue and the sample sizes were small (from 10 to 80 patients).

The primary objective of the present study was therefore to compare the level of leak between fixed-CPAP and auto-CPAP after 4 months of CPAP treatment. Given the importance

of the type of mask on air-leak^{20,21}, and since the influence of the type of CPAP on the type of mask used has never been assessed, the secondary objective was to compare the proportions of nasal and oro-nasal masks used in each group. For this purpose we carried out an ancillary analysis of the AgirSASadom study, a large RTC (n=322) which compared the impact of auto-adjusting CPAP versus fixed CPAP on blood pressure (BP) in OSA²².

METHODS

Data source

The database from the AgirSASadom study was used and approval was granted by the ethics committee, *Comité de Protection des Personnes Sud-Est V*, Grenoble, France (REC No: 09-AGIR-2) and registered on clinicaltrials.com (NCT01090297). All participants provided signed informed consent for their participation. The AgirSASadom study was a single-centre, randomized, double-blind, parallel, controlled trial carried out over 4 months and designed to compare the effectiveness of fixed- and auto-CPAP in reducing BP in newly diagnosed patients with OSA. An extensive description of this study can be found elsewhere²².

Participants

Patients with OSA aged 18-80 years for whom CPAP therapy was indicated were eligible. Patients were recruited from June 2010 and follow-up was completed by October 2012.

Randomization and intervention

Patients who met the eligibility criteria were randomized to receive either fixed- or auto-CPAP. Within each arm, patients were also randomly allocated to be provided with one of the three brands of CPAP devices (PHILIPS, WEINMANN and RESMED). All patients were

initiated to CPAP by experienced nurses who followed the same protocol: all, patients were systematically fitted with a nasal mask on initiation to CPAP, however an oro-nasal mask could be provided in case of major difficulty breathing with the nasal mask during a diurnal trial or during the follow-up. Optimal therapeutic pressure was titrated by one expert researcher based on the 90th percentile pressure. In the auto-CPAP group, the minimum width of the window of pressure variation was 5 cmH₂O. At the 4-month visit, the type of interface (nasal or oro-nasal), use of a heated humidifier and use of a chin-strap were documented. The following data were also extracted from the CPAP devices: mean pressure (cmH₂O), 90th percentile pressure (cmH₂O), residual apnea-hypopnea index (events/h), mean CPAP use (hours/night) and leak. The different measurements of leak provided by the built-in software of each device are presented in Table 1.

Data collection and processing

This study involved three different brands of CPAP devices. We were thus faced with the issue of different definitions and methods of reporting leak between brands (Table 1). In order to be able to compare levels of leak²³, the median leak value was determined for each brand and leaks were classified accordingly as ‘large’ (\geq median) or ‘small’ ($<$ median) regardless of CPAP mode.

Figure 1 shows the distribution of levels of leak for each brand, with the median values. Further details regarding these methods are provided in the supplemental file (Table e-1).

Statistical analysis

The data did not follow a Gaussian distribution therefore continuous data are expressed as medians and interquartile ranges (IQR). Qualitative parameters (characteristics and type of interface) were expressed as counts and percentages.

To achieve the first objective: univariate logistic regression models were used to estimate the association between large leaks and the following variables: age, Body Mass Index, initial AHI, active smoking, hypertension, diabetes, residual AHI (estimated by CPAP built-in software), Epworth Sleepiness Scale (ESS), type of mask, chin strap, heated humidifier, CPAP use, CPAP level and type (fixed vs auto). Then, using a stepwise selection, covariates with a p-value <0.15 in the univariate analysis were fed into a multivariate model. The OR and 95% CI were calculated according to Woolf's method, with an alpha risk of 0.05. The goodness of fit of this model was assessed using the Hosmer-Lemeshow test.

To achieve the second objective: a Chi-square test was used compare to proportion of nasal and oro-nasal masks used according to CPAP mode.

Other differences in patient characteristics between fixed- and auto-CPAP were tested using a Chi-squared test for categorical data and a Mann-Whitney-Wilcoxon test for continuous data. All statistical analyses were performed with SAS enterprise guide (V.7.1).

Results

Of the 276 patients included in the per-protocol analysis of the AgirSASadom study, leak data were missing for 7 and thus they were excluded from the analysis (n=4 in the auto-CPAP group); data from 269 patients were therefore included in the analysis (Fig. 2). Data regarding anthropometric characteristics, comorbidities, treatment parameters and sleep apnea severity at diagnosis are presented in Table 2.

Determining factors associated with large leaks

In the univariate analysis, active smoking, mean pressure level and use of an oro-nasal mask were positively associated with the risk of large leaks in the whole population (Table 3). Type of CPAP was not associated with a risk of large leaks (primary objective). In the multivariate analysis, use of an oro-nasal mask and mean pressure level remained independently associated with an increased risk of large leaks.

Use of nasal versus oro-nasal masks according to type of CPAP

Table 4 shows the comparison of CPAP and interface-related parameters between patients with auto- and fixed-CPAP after 4 months of treatment. There was no significant difference in the type of mask, use of a chin strap or heating humidifier between groups. Mean pressure level was significantly higher in the fixed-CPAP group.

Discussion

This is one of the largest studies to compare type of CPAP (fixed vs auto) on leaks. The results showed there was no association between the type of CPAP and the risk of large leaks. Leak was mainly dependent on the type of interface and mean pressure, irrespective of the type of CPAP.

To our knowledge this is the first study to evaluate the impact of type of CPAP on leak across different brands of devices. We thus had to overcome the issues relating to the different methods of defining and reporting of leak between manufacturers, which prevented direct comparison of data. Moreover, this is confusing in routine clinical practice²³. The “acceptable” leak-thresholds proposed by manufacturers are arbitrary and are not related to clinical outcomes. Moreover, the amount of leak required to affect the effectiveness of CPAP therapy

and patient compliance remain unknown²³. We thus proposed a method to compare leak data from different brands of CPAP devices, using the median leak-value as a threshold to determine large and small leaks for each brand. Another solution might have been to analyze the extreme values, which may also have been more clinically meaningful. However this would have meant using only the data from patients with extreme leak values, and would have reduced the size of the sample analyzed.

The fact that auto-CPAP was not associated with larger leaks confirms the results of other studies that involved smaller samples⁷. Although those studies were not specifically designed to address the issue of leak, no differences in leak were found between fixed- and auto-CPAP, despite lower median pressures delivered by auto-CPAP (7). The present analysis also showed that the type of CPAP did not influence mask selection. Therefore, neither leaks nor interfaces contributed to the difference in 24h diastolic blood pressure between auto-adjusting and fixed CPAP found in the study by Pépin et al.²².

This study highlighted some factors related to leak. First, the level of pressure was positively associated with a risk of large leaks. This is well known by clinicians and concordant with our previous results that identified high levels of CPAP as an independent factor relating to unintentional leak²⁴; this reinforces the validity of the method used in the present study to analyze leak. Second, the oro-nasal mask was also an independent contributor to leak. The ability of oro-nasal masks to control unintentional leaks remains controversial^{7,24} despite the fact several previous studies comparing oro-nasal versus nasal interfaces showed larger leaks with oro-nasal masks^{16,20,25,26}. Although in clinical practice they are commonly fitted to overcome suspected mouth-leakage, our results highlighted that oro-nasal masks may not be an effective strategy to reduce leak in the overall population.

Finally, active smoking was significantly linked to leak rate in the univariate analyses. This interesting result is likely due to the higher level of nasal resistance caused by the increase in inflammatory response with tobacco consumption^{27,28}. This is a key factor in the persistence of mouth opening and mouth breathing under CPAP^{29,30}, favoring mouth leak. It could be hypothesized that smokers were therefore more likely to be fitted with an oro-nasal mask, which may explain why this variable was no longer significant in the multivariate analysis (confounding factor).

In conclusion, the present analysis showed that the type of CPAP did not affect the amount of leak, using an original method to standardize the definition of large leaks across different brands of devices. In addition, the type of interface used by patients was not influenced by the type of CPAP. The measurement and reporting of leaks remain confusing, both for clinicians and in clinical trials. Manufacturers must make an effort to standardize the reporting of leaks, as recommended in the American Thoracic Society statement²³. Further studies are needed to determine if there is a threshold leak level above which there is a negative impact on the effectiveness of CPAP treatment.

Abbreviation list:

AHI: Apnea Hypopnea Index

aOR: adjusted Odds Ratio

Auto-CPAP: auto-adjusting Continuous Positive Airway Pressure

BMI: Body Mass Index

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

ESS: Epworth Sleepiness Scale

Fixed-CPAP: fixed Continuous Positive Airway Pressure

IQR: Interquartile Range

OR: Odds Ratio

OSA: Obstructive Sleep Apnea

RCT: Randomized Controlled Trial

Other contributions:

We thank Mrs. Johanna Robertson, PhD (medical writer) and Mr Mark Tawileh, PhD funded by AGIRadom for language editing.

References

1. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primer* 2015;1:15015.
2. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet Lond Engl* 1981;1(8225):862–865.
3. Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2004;126(4):1248–1254.
4. Valentin A, Subramanian S, Quan SF, Berry RB, Parthasarathy S. Air Leak is Associated with Poor Adherence to Autopap Therapy. *SLEEP* 2011;34(06):801–806.
5. Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *PloS One* 2013;8(5):e64382.
6. Pépin JL, Leger P, Veale D, Langevin B, Robert D, Lévy P. Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest* 1995;107(2):375–381.
7. Lebreton M, Martinot J-B, Arnol N, et al. Factors Contributing to Unintentional Leak During CPAP Treatment: A Systematic Review. *Chest* 2017;151(3):707–719.
8. Farré R, Montserrat JM, Rigau J, Trepas X, Pinto P, Navajas D. Response of Automatic Continuous Positive Airway Pressure Devices to Different Sleep Breathing Patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):469–473.
9. Gao W, Jin Y, Wang Y, et al. Is automatic CPAP titration as effective as manual CPAP titration in OSAHS patients? A meta-analysis. *Sleep Breath* 2011;16(2):329–340.
10. West SD, Jones DR, Stradling JR. Comparison of three ways to determine and deliver pressure during nasal CPAP therapy for obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2006;61(3):226–231.
11. Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, et al. Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. *Syst Rev* 2012;1(1):1–24.
12. Marrone O, Insalaco G, Bonsignore MR, Romano S, Salvaggio A, Bonsignore G. Sleep structure correlates of continuous positive airway pressure variations during application of an autotitrating continuous positive airway pressure machine in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;121(3):759–767.
13. Fuchs FS, Wiest GH, Frank M, et al. Auto-CPAP therapy for obstructive sleep apnea: induction of microarousals by automatic variations of CPAP pressure? *Sleep* 2002;25(5):514–518.

14. Teschler H, Stampa J, Ragette R, Konietzko N, Berthon-Jones M. Effect of mouth leak on effectiveness of nasal bilevel ventilatory assistance and sleep architecture. *Eur Respir J* 1999;14(6):1251–1257.
15. Meyer TJ, Pressman MR, Benditt J, et al. Air leaking through the mouth during nocturnal nasal ventilation: effect on sleep quality. *Sleep* 1997;20(7):561–569.
16. Bakker JP, Neill AM, Campbell AJ. Nasal versus oronasal continuous positive airway pressure masks for obstructive sleep apnea: a pilot investigation of pressure requirement, residual disease, and leak. *Sleep Breath Schlaf Atm* 2012;16(3):709–716.
17. Teschler H, Wessendorf TE, Farhat AA, Konietzko N, Berthon-Jones M. Two months auto-adjusting versus conventional nCPAP for obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000;15(6):990–995.
18. Damjanovic D, Fluck A, Bremer H, Müller-Quernheim J, Idzko M, Sorichter S. Compliance in sleep apnoea therapy: influence of home care support and pressure mode. *Eur Respir J* 2009;33(4):804–811.
19. Galetke W, Anduleit N, Richter K, Stieglitz S, Randerath WJ. Comparison of automatic and continuous positive airway pressure in a night-by-night analysis: a randomized, crossover study. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2008;75(2):163–169.
20. Ebben MR, Narizhnaya M, Segal AZ, Barone D, Krieger AC. A randomised controlled trial on the effect of mask choice on residual respiratory events with continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Med* 2014;15(6):619–624.
21. Mortimore IL, Whittle AT, Douglas NJ. Comparison of nose and face mask CPAP therapy for sleep apnoea. *Thorax* 1998;53(4):290–292.
22. Pépin JL, Tamisier R, Baguet JP, et al. Fixed-pressure CPAP versus auto-adjusting CPAP: comparison of efficacy on blood pressure in obstructive sleep apnoea, a randomised clinical trial. *Thorax* 2016;thoraxjnl-2015-207700.
23. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Continuous Positive Airway Pressure Adherence Tracking Systems. The Optimal Monitoring Strategies and Outcome Measures in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(5):613–620.
24. Lebreit M, Arnol N, Martinot J-B, et al. Determinants of Unintentional Leaks During CPAP Treatment in OSA. *Chest* 2018;153(4):834–842.
25. Teo M, Amis T, Lee S, Falland K, Lambert S, Wheatley J. Equivalence of nasal and oronasal masks during initial CPAP titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2011;34(7):951–955.
26. Ebben MR, Oyegbile T, Pollak CP. The efficacy of three different mask styles on a PAP titration night. *Sleep Med* 2012;13(6):645–649.
27. Krishnan V, Dixon-Williams S, Thornton JD. Where there is smoke...there is sleep apnea: exploring the relationship between smoking and sleep apnea. *Chest* 2014;146(6):1673–1680.

28. Virkkula P, Hytönen M, Bachour A, et al. Smoking and improvement after nasal surgery in snoring men. *Am J Rhinol* 2007;21(2):169–173.
29. Georgalas C. The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2011;268(9):1365–1373.
30. Lebret M, Arnol N, Contal O, et al. Nasal obstruction and male gender contribute to the persistence of mouth opening during sleep in CPAP-treated obstructive sleep apnoea. *Respirology* 2015;20(7):1123–1130

Figure 1 – classification of patients according to leakage reported by machines

Median leak value was determined for each brand and leaks were classified as

‘large’ (\geq median) or ‘small’ ($<$ median).

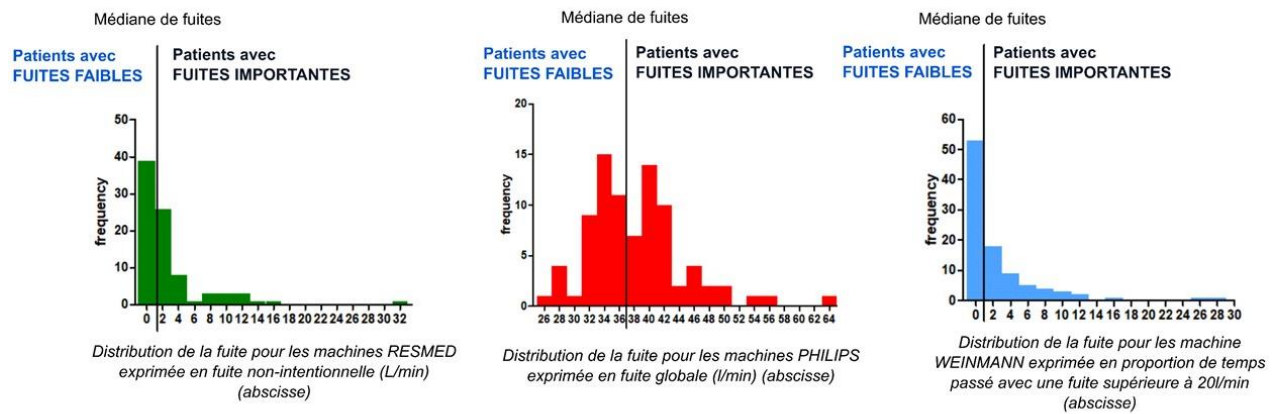
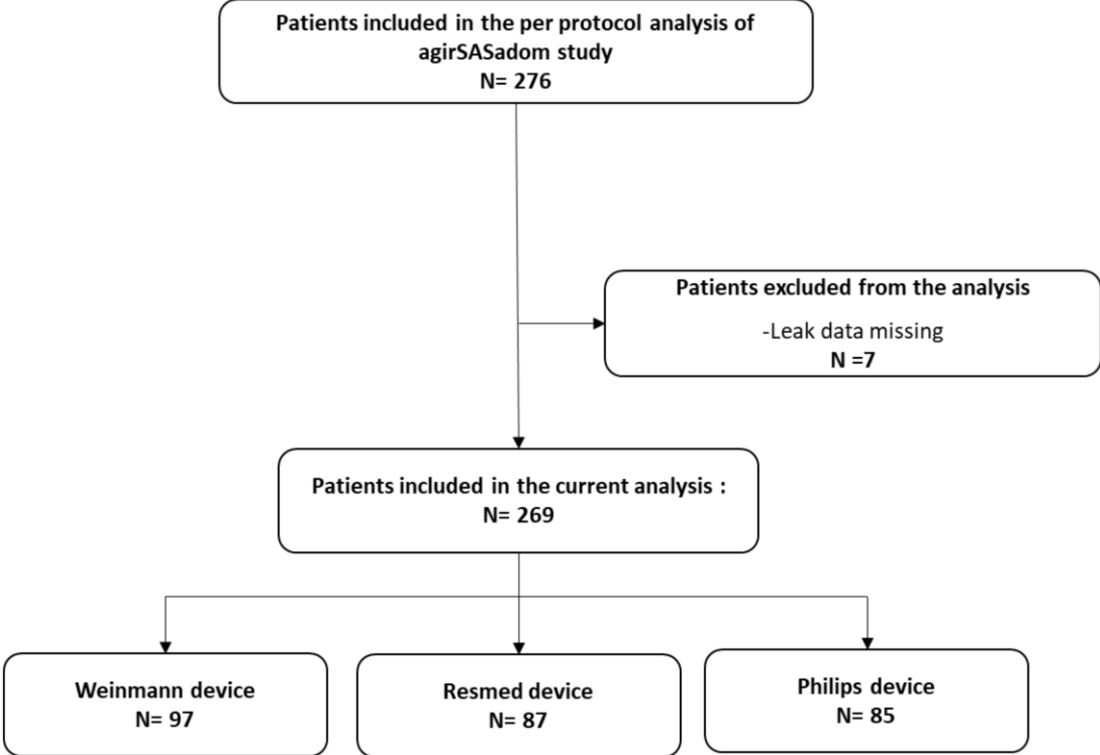


Figure 2 - Study flow chart: patients included in the analysis



Tables

TABLE 1] Method of reporting for each device brand and CPAP mode		
	Fixed -CPAP	Auto-CPAP
WEINMANN - time spent with large leaks expressed in %	0,4 [0; 2,4]	1,45 [0,2;
RESMED - median of non-intentional leaks expressed in	1,2 [0; 2,4]	1,2 [0; 3,6]
PHILIPS - mean of global leaks expressed in L/min	40 [35; 41,5]	36 [33,6;
<i>Data expressed as medians (25th; 75th). Device names: Somnosmart 2 for Weinmann, S8 Spirit 2 for Resmed and Remstar Auto for Philips.</i>		

TABLE 2] Patient characteristics (n= 269)	
Anthropometric data and comorbidities	
Age, years	58 [50; 64]
Sex, female, No.(%)	76 (28.3)
BMI, kg/m ²	30.1 [27.0 34.8]
Current smoker, No.(%)	55 (19.9)
Hypertension, No.(%)	180 (66.9)
Diabetes, No.(%)	49 (18.2)
Treatment parameters	
Residual AHI, events/h	3.7 [2.2; 6.9]
CPAP use, hours	5.5 [3.9; 6.7]
CPAP level, cmH ₂ O	8.5 [7; 10]
Oronasal mask ^a , No.(%)	99 (37.9)
Nasal mask, Nasal Pillows, No.(%)	162 (62.1)
Chin strap, No.(%) ^b	5 (1.9)
Heated humidifier, No.(%) ^c	130 (48.7)
Sleep apnea severity at diagnosis	
AHI, events/h	39.4 [29.6; 56.9]
Epworth Sleepiness Scale, 1-24	9 [6; 13]
<p><i>BMI : body mass index, AHI : Apnoea-hypopnoea index, CPAP: continuous positive airway pressure, data are expressed as % or median [IQR]. ^a mask type from 8 patients was missing. ^b chin strap use from 6 patients was missing. ^c heated humidifier use from 5 patients was missing. Data are reported as medians and quartiles or numbers and percentages, as appropriate</i></p>	

TABLE 3] Logistic regression analysis with “Large Leaks” as the dependent variable

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% [CI]	P-value	aOR	95% [CI]	P-value
Age, (year)	1.01	[0.99; 1.03]	0.37			
Sex, female	0.78	[0.46; 1.32]	0.35			
BMI (kg/m ²)	1.02	[0.98; 1.05]	0.41			
Initial AHI (event/h)	1.01	[0.99; 1.02]	0.36			
Current smoker	2.10	[1.12; 3.93]	0.02			
Hypertension	0.98	[0.59; 1.63]	0.93			
Diabetes	1.42	[0.76; 2.64]	0.27			
Residual AHI (event/h)	1.05	[0.99; 1.11]	0.10			
CPAP use, (hours)	0.95	[0.84; 1.07]	0.38			
Fixed CPAP	1.17	[0.73; 1.89]	0.52			
CPAP level (cmH ₂ O)	1.25	[1.11; 1.41]	.0003	1.19	[1.05; 1.35]	.0084
Oro-nasal mask	2.75	[1.64; 4.61]	.0001	2.23	[1.30; 3.83]	.0037
Chin strap	0.71	[0.12; 4.35]	0.71			
Heated humidifier	1.18	[0.73; 1.90]	0.51			

BMI : body mass index, AHI : Apnoea-hypopnoea index, CPAP: continuous positive airway pressure, OR : Odds Ratio, aOR : adjusted Odds Ratio, Data are reported as medians and quartiles or numbers and percentages, as appropriate

TABLE 4] Comparison between fixed- and auto-CPAP

	Fixed-CPAP	Auto-CPAP	P-value
Device			
Current AHI (event/h)	3.7 [2.2; 8.0]	3.6 [2.1; 6.5]	0.38
CPAP use (h/night)	5.7 [3.9; 6.7]	5.3 [3.8; 6.7]	0.35
CPAP level (cmH ₂ O)	9.0 [8.0; 11.0]	7.5 [6.5; 9.4]	<.0001
Interface			
Oronasal ^a	52 (41,6)	49 (35,3)	0.29
Chin strap ^b	0 (0)	6 (4.23)	NA
Heated humidifier ^c	64 (49.6)	67 (47.2)	0.69
<i>AHI : Apnoea-hypopnoea index, CPAP: continuous positive airway pressure, data are expressed as % or median [IQR] ; ^a mask type from 8 patients was missing; . ^b chin strap use from 6 patients was missing. ^c heated humidifier use from 5 patients was missing</i>			

**CHAPITRE 2 : STRATEGIE DE CHOIX DU MASQUE DE
PRESSION POSITIVE CONTINUE BASEE SUR
L'EVALUATION DE L'OBSTRUCTION NASALE**

Prérequis : nous avons mis en évidence dans la deuxième étude présentée dans cette thèse (129), que lors d'une ouverture buccale importante ou pendant le sommeil paradoxal le masque naso-buccal réduisait le risque de fuite par rapport au masque nasal. Dans ces conditions le masque naso-buccal peut être une stratégie efficace et cohérente pour réduire les fuites. Néanmoins, cette interface nécessite des pressions de traitement plus élevées (70) et peut provoquer des fuites plus importantes (103). Elle est de plus associée à une diminution de l'observance à la PPC bien que cela soit uniquement basé sur les résultats d'études observationnelles (70).

Par conséquent, il est essentiel que le clinicien soit en mesure d'argumenter et de justifier l'installation d'un masque naso-buccal i.) soit en remplacement d'un masque nasal, ii.) soit directement à l'initiation de la PPC. Or, aucun outil standardisé ne permet de justifier objectivement l'installation d'un masque naso-buccal. Habituellement, le type de masque à l'initiation est empiriquement déterminé à la suite d'un rapide essai. Pourtant la sélection de l'interface la plus appropriée pour le patient, dès l'initiation de la PPC, est un facteur déterminant de l'observance au long court. En effet, dans une étude prospective observationnelle, le risque d'abandon de la PPC à 1 an était 7.2 fois supérieure [OR, 7.2 ; IC95%, 47-11.1 ; p=0.001] chez les patients qui nécessitaient un changement de masque par rapport à ceux qui conservaient leur interface initiale (93).

Dans notre revue systématique de la littérature (103) nous avons identifié les facteurs potentiels à l'origine de fuites non-intentionnelles sous PPC et les avons organisés arbitrairement en deux catégories : **1) les facteurs évolutifs au cours de la nuit**, et **2) les facteurs non évolutifs**. Cette deuxième catégorie était constituée du genre (99), de l'âge (105,106), de l'IMC (107,107), de certaines comorbidités comme la Bronchopneumopathie Chronique Osbtructive (108), de l'anatomie faciale ou pharyngée (104) et enfin de l'obstruction

nasale (87,88). L'obstruction nasale peut entraîner une respiration et des fuites buccales sous PPC nasale et ainsi en limiter le confort et l'efficacité (99,130,131) Le questionnaire NOSE est un auto-questionnaire simple et rapide d'utilisation qui mesure la gêne causée par l'obstruction nasale dans le mois qui précède. Il est validé en Anglais (132) et en Français (133). Ce questionnaire était initialement utilisé en consultation d'oto-rhino-laryngologie (ORL) (132,134), mais pourrait constituer un outil standardisé et objectif pour choisir le masque le plus approprié (nasal ou naso-buccal) dès l'initiation de la PPC (Tableau 2). Dans l'étude qui suit nous avons évalué l'intérêt du questionnaire NOSE pour guider le choix du masque de PPC à l'installation chez le patient SAOS.

Durant **le dernier mois**, dans quelle mesure les circonstances suivantes ont été un problème pour vous ?

QUESTIONNAIRE NOSE	Pas de problème	Problème très modéré	Problème modéré	Problème peu sévère	Problème sévère
1. Problème occasionné par la sensation de nez plein	0	1	2	3	4
2. Problème occasionné par la sensation de nez bouché ou bloqué	0	1	2	3	4
3. Problème occasionné par la sensation d'avoir des difficultés à respirer par le nez	0	1	2	3	4
4. Problème occasionné par la sensation d'avoir des difficultés à dormir	0	1	2	3	4
5. Problème occasionné par la sensation que votre nez ne vous permet pas de respirer suffisamment pendant l'exercice physique	0	1	2	3	4

Tableau 2. Questionnaire Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE)

Le score NOSE mesure la gêne occasionnée par l'obstruction nasale ressentie par le patient. Plus le score est élevé, plus l'obstruction ressentie est importante. Il comporte 5 items sur une échelle de likert de 5 points. Le score totale représente la somme des réponses aux 5 items et est rapporté de 0 à 100 (132). Classification de l'obstruction nasale: légère 5-25 ; modéré 30-50 ; sévère 55-75 et extrême 80-100 (classification d'après Lipan et al. (135))

PUBLICATION N°4 : UTILISATION DU SCORE D'ÉVALUATION DES SYMPTOMES D'OBSTRUCTION NASALE (NOSE) POUR GUIDER LE CHOIX DU MASQUE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN SAOS ET TRAITÉS PAR PPC.

NASAL OBSTRUCTION SYMPTOM EVALUATION SCORE TO GUIDE MASK SELECTION IN CPAP TREATED OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

M Lebret, N Arnol, JB Martinot, R Tamisier, C Deschaux, JL Pepin and JC Borel

Otolaryngol Head Neck Surg 2018 ; 159(3) :590-592

Objectifs : évaluer l'association entre le score du questionnaire NOSE à l'initiation de la PPC et le type de masque utilisé après quatre mois de traitement.

Méthode : des patients porteurs d'un SAOS modéré à sévère ont complété le questionnaire NOSE à l'initiation de la PPC. Ce questionnaire est auto-administré et comporte 5 items allant de 0 à 4 sur une échelle de likert de 5 points. Le score total représentait la somme des réponses aux 5 items et était rapporté de 0 à 100. L'âge le genre, les caractéristiques anthropométriques, le score d'Epworth et la sévérité du SAOS étaient documentés. Les patients étaient initiés avec une PPC autopilotée, par un technicien à l'aveugle du résultat du score NOSE. Tous les patients se voyaient proposer un masque nasal, sauf s'ils éprouvaient des difficultés majeures pour respirer avec cette interface, auquel cas un masque naso-buccal pouvait être installé d'emblée. Quinze jours plus tard le patient était vu en consultation et le traitement ajusté si nécessaire : ajout d'un humidificateur, changement de taille ou de modèle de masque. Le masque final utilisé (nasal ou naso-buccal) était rapporté à quatre mois de traitement.

Résultats : 214 patients ont complété le questionnaire NOSE à l'initiation. 7,5% des patients avaient abandonné le traitement après quatre mois. 198 patients ont été inclus dans l'analyse. Le score NOSE > 50/100 à l'initiation était significativement associé à l'utilisation d'un masque naso-buccal à 4 mois en analyse multivariée (OR, 3.74 ; IC95%, 1.64-8.56). La sensibilité du score au seuil de 50/100 pour prédire l'utilisation d'un masque naso-buccal à 4

mois était de 34.8%, sa spécificité de 87.5%, sa valeur prédictive positive de 45.7% et sa valeur prédictive négative de 81.6%.

Conclusion : un score NOSE > 50/100 à l'initiation de la PPC était indépendamment associé à l'utilisation d'un masque naso-buccal après 4 mois de traitement. Ce score pourrait être un outil simple pour évaluer objectivement les symptômes d'obstruction nasale à l'initiation de la PPC et pour faciliter le choix de l'interface la plus appropriée.

Nasal Obstruction Symptom Evaluation Score to Guide Mask Selection in CPAP-Treated Obstructive Sleep Apnea

Marius Lebret, MSc, PT^{1,2}, Nathalie Arnol, MSc^{1,2},
Jean-Benoît Martinot, MD, PhD³, Renaud Tamisier, MD, PhD^{1,4},
Chrystèle Deschaux, MSc^{1,2}, Jean-Louis Pépin, MD, PhD^{1,4*},
and Jean-Christian Borel, PhD, PT^{1,2,4*}

Sponsorships or competing interests that may be relevant to content are disclosed at the end of this article.

Abstract

Nasal obstruction is frequently reported by patients with sleep apnea and complicates the choice of a nasal or oronasal mask for continuous positive airway pressure (CPAP) therapy. However, the type of interface used for the delivery of CPAP is crucial to ensure tolerance and compliance. The aim of this prospective pilot study was to identify whether the validated Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) score rated at CPAP initiation was associated with the type of mask used after 4 months of treatment. Patients completed the NOSE questionnaire before initiation with automatic CPAP. The mask used (nasal/oronasal) after 4 months was documented. In total, 198 consecutive patients with sleep apnea were included. NOSE score ($>50/100$) was independently associated with the use of an oronasal mask at 4 months (sensitivity, 34.8%; specificity, 87.5%). The NOSE questionnaire could be a simple decision-making tool to guide the choice of mask during CPAP initiation.

Keywords

sleep apnea, masks, nasal obstruction, CPAP, compliance, NOSE questionnaire

Received December 18, 2017; revised February 22, 2018; accepted April 10, 2018.

The choice of mask type is crucial to ensure compliance with continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA).¹ Nasal masks are usually the first choice; however, nasal obstruction can limit comfort and efficiency.^{2,3} Patients who complain of nasal obstruction are fitted with oronasal masks⁴ without undergoing a systematic objective

assessment of obstruction. An evaluation tool that could determine whether to treat nasal obstruction and provide a nasal mask^{2,5} or an oronasal mask at CPAP initiation would be useful for clinicians. Nasal obstruction, assessed by the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) questionnaire,⁶ is associated with mouth opening during sleep, supporting the decision to switch from a nasal to an oronasal mask.⁷ We hypothesized that the completion of the NOSE questionnaire at CPAP initiation would help to determine the most appropriate interface from the onset. The aim of this study was to evaluate if the NOSE score at CPAP initiation was associated with the type of mask used after 4 months of CPAP.

Methods

This observational prospective study was approved by our institutional review board (CECIC Rhône-Alpes-Auvergne, Clermont-Ferrand, IRB 5891). Between May and September 2015, adult patients with no craniofacial abnormalities, diagnosed with moderate to severe OSA by a pulmonologist, were asked to participate. According to French recommendations,⁸ OSA diagnosis was determined by polysomnography or polygraphy in case of suspicion of the disorder based on clinical symptoms. Before CPAP initiation, patients completed the validated French version of the NOSE questionnaire.⁹ This self-administered questionnaire measures nasal obstruction perceived by the patient in the past month using

¹HP2, INSERM U1042, Grenoble Alpes University, Grenoble, France

²AGIR à dom. Association, Meylan, France

³CHU UCL, Site Sainte Elisabeth, Namur, Belgium

⁴Sleep Laboratory, Thorax and Vessels Division, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

*These authors contributed equally to this article.

Corresponding Author:

Marius Lebret, Agir à dom., 36 Chemin du Vieux Chêne, 38244 Meylan, France.

Email: mariuslebret@gmail.com

Table 1. Baseline Characteristics and 4-Month Follow-up (n = 198).^a

Characteristic	Value
Patient characteristics	
Age, median (IQR), y	61 (50-70)
Sex (female)	69 (34.9)
BMI, median (IQR), kg/m ²	30 (27-36)
Current smoking (yes)	37 (18.7)
Nasal surgery for nasal obstruction (yes)	21 (10.6)
Medical treatment for nasal obstruction	7 (8.6)
Sleep apnea severity at diagnosis	
AHI, median (IQR), n/h	38 (30-50)
ESS score, median (IQR)	9 (6-14)
Type of mask at initiation	
Nasal mask	176 (88.9)
Oronasal mask	22 (11.1)
Type of mask at 4 months	
Nasal mask	152 (77.0)
Oronasal mask	46 (23.0)
Heated humidifier at 4 months	
Nasal mask and HH at 4 months ^b	83 (54.6)
Oronasal mask and HH at 4 months	32 (69.6)
CPAP use at 4 months, median (IQR), h/night	5.1 (3.1-6.6)

Abbreviations: AHI, apnea-hypopnea index; BMI, body mass index; CPAP, continuous positive airway pressure; ESS, Epworth Sleepiness Scale; HH, heated humidifier; IQR, interquartile range; NOSE, Nasal Obstruction Symptom Evaluation questionnaire.

^aValues are presented as number (%) unless otherwise indicated.

^bChi-square test comparing the proportion of heated humidifiers used with nasal mask vs oronasal masks ($P = .072$).

5 items, each rated from 0 to 20 on a 5-point Likert scale. The total score represents the sum of the responses to the 5 items and ranges from 0 to 100. Higher scores indicate more severe symptoms.¹⁰

Age, sex, anthropometric data, Epworth Sleepiness Scale score, and OSA severity were also documented.

Patients were initiated with automatic-CPAP (minimum-maximum pressures [median] = 6-12 cmH₂O) by technicians blinded to the NOSE score. All patients were initiated with a nasal mask that was tested during a diurnal trial in supine position. Oronasal masks were used if the patient had major difficulty breathing with the nasal mask. Humidifiers were not installed at initiation. Ten to 15 days later, a technician visited the patient at home to adjust (if necessary) the treatment (eg, addition of humidifier; change in mask size, model, or type; educational support regarding fitting of the mask). The final mask used (nasal or oronasal) was documented at the 4-month visit.

Data Analysis

Data were analyzed using Statistical Analysis System software version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina). Continuous data were expressed as medians (interquartile range) and categorical data as percentages. Univariate conditional regression models were used to estimate the risk of

using an oronasal mask after 4 months according to the NOSE score at initiation ($>50/\leq 50$) (threshold chosen based on the smallest Akaike information criterion), sex, ear/nose/throat (ENT) medical treatment (yes/no), history of nasal obstruction surgery (yes/no), age ($<$ median/ $>$ median), obesity (yes/no), and active smoking (yes/no). All the variables that were significant in the univariate analysis were then entered into a multivariate conditional regression model. For multivariate analysis, at least 10 observations are needed to obtain sufficient power for each independent variable included.¹¹ Therefore, to include up to 5 independent variables in the multivariate conditional regression model,⁷ it was necessary to include 50 patients with oronasal masks. Since the prevalence of oronasal mask use is about 25% in this population,¹ we estimated a total sample size of 200 patients.

Results

In total, 214 consecutive patients completed the NOSE questionnaire at CPAP initiation. All patients asked to participate accepted. At initiation, 88.9% of patients were fitted with a nasal mask. A total of 198 (92.5%) patients were still undergoing treatment at 4 months (dropout rate 7.5%) and were included in the analysis. Patient characteristics are reported in **Table 1**.

The univariate conditional regression model showed that a NOSE score >50 , male sex, a history of surgery for nasal obstruction, and age (>59 years) were associated with use of an oronasal mask at 4 months. In the multivariate analysis, only a NOSE score >50 was significantly associated with use of an oronasal mask at 4 months (**Table 2**). The sensitivity of a NOSE score >50 to predict oronasal mask use at 4 months was 34.8%, and the specificity was 87.5% (positive predictive value = 45.7%; negative predictive value = 81.6%).

Discussion

A NOSE score $>50/100$, indicating severe nasal obstruction symptoms, was independently associated with use of an oronasal mask after 4 months of CPAP.

Patients often report nasal symptoms during CPAP initiation, and unstandardized questions cannot determine the extent to which these symptoms will affect CPAP tolerance and whether the patient should be fitted with an oronasal mask at initiation. The NOSE questionnaire standardizes the evaluation of nasal symptoms. The results showed that a NOSE score ≤ 50 before CPAP initiation is a specific marker of long-term nasal mask tolerance. Conversely, its poor sensitivity prevents its use to determine which mask to propose at CPAP initiation. Therefore, patients with a NOSE score >50 should be closely monitored with regard to potential switching from a nasal to oronasal mask, or both interfaces could be provided at CPAP initiation. The lack of sensitivity of the NOSE score to identify the use of an oronasal mask highlights the contribution of other factors to the type of mask finally adopted by the patient. Other than nasal symptoms, age, sex, history of ENT surgery, and smoking status may be determining factors in the decision-

Table 2. Variables That Predicted Use of an Oronasal Mask after 4 Months of CPAP Treatment (Univariate and Multivariate Logistic Regression Models).

Variable	OR (95% CI)	P Value
Univariate conditional regression models		
NOSE score (>50 vs ≤50)	4.03 (1.81-8.95)	<.001
Sex (male vs female)	2.17 (1.01-4.64)	.047
Otolaryngology medical treatment (yes vs no)	0.94 (0.29-3.03)	.92
Surgery for nasal obstruction (yes vs no)	3.01 (1.15-7.86)	.024
Age (median value: ≥59.1 vs <59.1)	2.02 (1.01-4.02)	.046
Obesity (yes vs no)	1.47 (0.74-2.92)	.27
Current smoking	1.12 (0.47-2.62)	.8
Multivariate conditional regression model		
NOSE score (>50 vs ≤50)	3.74 (1.64-8.56)	.002
Sex (male vs female)	2.0 (0.9-4.44)	.09
Surgery for nasal obstruction (yes vs no)	2.58 (0.93-7.11)	.07
Age (median value: ≥59.1 vs <59.1)	1.97 (0.95-4.1)	.07

Abbreviations: CI, confidence interval; CPAP, continuous positive airway pressure; NOSE, Nasal Obstruction Symptom Evaluation questionnaire; OR, odds ratio.

making process and should be integrated in a composite score to aid in the choice of the most appropriate interface. One major limitation of this pilot study was that details on comorbidities, associated treatments, and nasal-specific surgical interventions were not documented.

Conclusion

The NOSE score could be a simple tool for the objective assessment of nasal obstruction related to symptoms before initiation of CPAP, facilitating the choice of an appropriate interface. Further studies are needed to confirm these findings.

Acknowledgment

We thank Johanna Robertson, PhD, for language editing.

Author Contributions

Marius Lebret, conception, interpretation, drafting of the manuscript; **Nathalie Arnol**, conception, interpretation, drafting of the manuscript; **Jean-Benoît Martinot**, interpretation, drafting of the manuscript; **Renaud Tamisier**, conception, interpretation, drafting of the manuscript; **Christèle Deschaux**, interpretation, drafting of the manuscript; **Jean-Louis Pépin**, conception, interpretation, drafting of the manuscript; **Jean-Christian Borel**, Conception, interpretation, drafting of the manuscript.

Disclosures

Competing interests: None.

Sponsorships: None.

Funding source: Agir a dom provided financial support in the form of technical funding but had no role in the design or conduct of this research. Agir a dom is a French care provider.

References

- Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *PLoS One*. 2013;8:e64382.
- Camacho M, Riaz M, Capasso R, et al. The effect of nasal surgery on continuous positive airway pressure device use and therapeutic treatment pressures: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2015;38:279-286.
- Kempfle JS, BuSaba NY, Dobrowski JM, Westover MB, Bianchi MT. A cost-effectiveness analysis of nasal surgery to increase continuous positive airway pressure adherence in sleep apnea patients with nasal obstruction. *Laryngoscope*. 2017;127:977-983.
- Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4:157-171.
- Poirier J, George C, Rotenberg B. The effect of nasal surgery on nasal continuous positive airway pressure compliance. *Laryngoscope*. 2014;124:317-319.
- Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:157-163.
- Lebret M, Arnol N, Contal O, et al. Nasal obstruction and male gender contribute to the persistence of mouth opening during sleep in CPAP-treated obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2015;20:1123-1130.
- Lemarié E, Valeyre D, Housset B, Godard P. Sleep apnea syndrome: clinical practice guidelines [in French]. *Rev Mal Respir*. 2010;27:804-805.
- Marro M, Mondina M, Stoll D, Gabory L de. French validation of the NOSE and RhinoQOL questionnaires in the management of nasal obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144:988-993.
- Lipan MJ, Most SP. Development of a severity classification system for subjective nasal obstruction. *JAMA Facial Plast Surg*. 2013;15:358-361.
- Sauerbrei W, Royston P, Binder H. Selection of important variables and determination of functional form for continuous predictors in multivariable model building. *Stat Med*. 2007;26:5512-5528.

Amélioration de la performance du score NOSE comme outil de prédiction clinique pour le choix du masque de PPC

. Dans cette étude nous souhaitons évaluer les performances du score NOSE pour estimer la probabilité d'utiliser un masque naso-buccal à 4 mois de traitement (136).

Les tests cliniques possèdent des caractéristiques intrinsèques, la sensibilité (Se) et spécificité (Sp) ; ainsi que des caractéristiques extrinsèques, la Valeur Prédictive Positive (VPP) et la Valeur Prédictive Négative (VPN) qui dépendent de la prévalence du trouble dans la population évaluée. Le score NOSE au seuil de 50/100 avait les caractéristiques suivantes : Sensibilité 34.8%, Spécificité 87.5%, VPP 45.7% et VPN 81.6%. D'après nos résultats, si le NOSE était utilisé lors de l'installation de la PPC en routine, il engendrerait les erreurs suivantes :

- 1) La faible sensibilité augmenterait le risque de ne pas proposer un masque naso-buccal à des patients qui en auraient besoin ;
- 2) Et la faible VPP entraînerait l'installation d'un masque naso-buccal chez des patients qui n'en ont pas besoin.

Un moyen d'améliorer la performance du NOSE consisterait à améliorer la probabilité pre-test d'avoir besoin d'un masque naso-buccal. En effet, la prévalence d'une maladie n'affecte pas la Se et la Sp qui sont des caractéristiques intrinsèques du test, mais elle affecte les VPP et VPN. En clinique, les VPP et VPN sont des valeurs particulièrement informatives pour aider à la décision thérapeutique puisqu'elles informent le clinicien sur la probabilité post-test de détecter un malade lorsque le test est positif (VPP) ou la probabilité post-test de détecter un non-malade lorsque le test est négatif (VPN) (137). Or, plus la prévalence de patients malades augmente dans la population chez qui on administre le test, plus la probabilité de

détecter un malade lorsque le test est positif est importante (augmentation de la VPP). Ceci est illustré ci-dessous grâce au théorème de Bayes (138) :

$$\begin{array}{l}
 \text{VPP} = P(M+/T+) = \frac{VP}{(VP+FP)} \\
 P(VP) = P(T+ \text{ et } M+) = P(M+).P(T+/M+) = p.Se \\
 P(FP) = P(T- \text{ et } M-) = P(M-).P(T-/M-) = (1-p).(1-Sp)
 \end{array}
 \left. \vphantom{\begin{array}{l} \text{VPP} = P(M+/T+) = \frac{VP}{(VP+FP)} \\ P(VP) = P(T+ \text{ et } M+) = P(M+).P(T+/M+) = p.Se \\ P(FP) = P(T- \text{ et } M-) = P(M-).P(T-/M-) = (1-p).(1-Sp) \end{array}} \right\}
 \text{VPP} = \frac{p.Se}{p.Se+(1-p)(1-Sp)}$$

Lien entre la prévalence et la VPP (théorème de Bayes). p = prévalence ; VP = vrai positif ; FP = faux positif ; $T+$ = test positif ; $T-$ = test négatif ; $M+$ = malade, $M-$ = non-malade ; Se = sensibilité ; Sp = spécificité.

In fine, l'objectif du score NOSE, s'il est utilisé en routine au moment de l'initiation de la PPC, est d'être en mesure de « détecter » le plus convenablement possible les patients susceptibles d'utiliser un masque naso-buccal en cas de score supérieur à 50/100. Ainsi, pour améliorer la VPP du NOSE il est nécessaire d'augmenter la prévalence « a priori » de patients qui nécessiteront un masque naso-buccal dans l'échantillon avant d'administrer le score, c'est-à-dire d'augmenter la probabilité pré-test.

D'après les données relatives à la cohorte de l'OSFP (16), on estime à environ 25% la prévalence du masque naso-buccal dans la population générale. Ceci concorde avec la prévalence observée dans notre échantillon (136). Elever cette proportion potentielle à priori à 50% par exemple, permettrait de gagner en performance diagnostique en augmentant la VPP du NOSE de 45.7% à 73.6%.

Plusieurs moyens peuvent être envisagés pour augmenter cette probabilité pré-test, comme administrer le NOSE aux patients ne parvenant pas à maintenir une respiration nasale exclusive avec le masque nasal lors de l'essai diurne à l'installation par exemple. Les patients fumeurs (99), avec une comorbidité respiratoire obstructive (99,108), ou à IMC élevé

(129,139) sont peut-être des sous-populations plus susceptibles d'avoir recours au masque naso-buccal à long terme.

La compréhension des déterminants liés à l'utilisation d'un masque naso-buccal, au-delà de l'obstruction nasale, devront faire l'objet de futurs travaux pour améliorer la sélection des patients et la probabilité pré-test du score NOSE, et donc sa Valeur Predictive Positive.

CHAPITRE 3 : DEVELOPPEMENT ET PERSPECTIVES

Vers une analyse individualisée des déterminants des fuites : résultats préliminaires d'une étude retrospective chez des sujets SAOS traités par PPC.

Prérequis : Suite à l'étude exploratoire (129) dans laquelle nous proposons une méthode d'analyse originale de l'étiologie des déterminants des fuites non-intentionnelles, la société NOMICS a développé le polygraphe Brizzy en y associant un pneumotachographe. Cela permettait de mesurer le débit respiratoire et les fuites du patient sans besoin d'extraire les données de la machine de PPC (Figure 11). Parallèlement, notre analyse des déterminants des fuites (129) a été intégrée au sein du logiciel ad-hoc, APIOS. Ainsi, suite à un enregistrement nocturne réalisé avec le polygraphe Brizzy, APIOS fournissait au clinicien une analyse automatique personnalisée des déterminants des fuites non-intentionnelles du patient exploré. Le masque utilisé (type et modèle) ainsi que le seuil de détection de la fuite intentionnelle souhaité pouvaient être renseigné préalablement dans le logiciel APIOS. Cette analyse est présentée dans le rapport automatique du logiciel sous forme de forest plots qui illustrent les odds ratio (OR) et intervalles de confiance (IC) des déterminants des fuites suivant : i. ouverture buccale, ii. effort ventilatoire, iii. pression de traitement et iv. position du sujet (Figure 12).

Cette analyse embarquée à APIOS est une preuve de concept qui nécessitait une validation externe dans une population de patients SAOS traité par PPC. De plus, il n'existe aucune donnée descriptive de la distribution des déterminants des fuites dans cette population. Dans cette optique nous avons analysé retrospectivement les déterminants des fuites de patients atteints d'un SAOS et traités par PPC.

Figure 11. Polygraphe Brizy développé par NOMICS.

Image du haut : (A) Capteurs de magnétométrie pour la mesure du comportement mandibulaire, (B) oxymètre de pouls, (C) pneumotachographe (D) boîtier équipé d'un capteur positionnel. Image du bas : le pneumotachographe se place entre le circuit et le masque du patient ; cela permet de calculer les débits et les volumes respiratoires ainsi que la fuite globale, indépendamment de la machine de PPC utilisé par le patient.

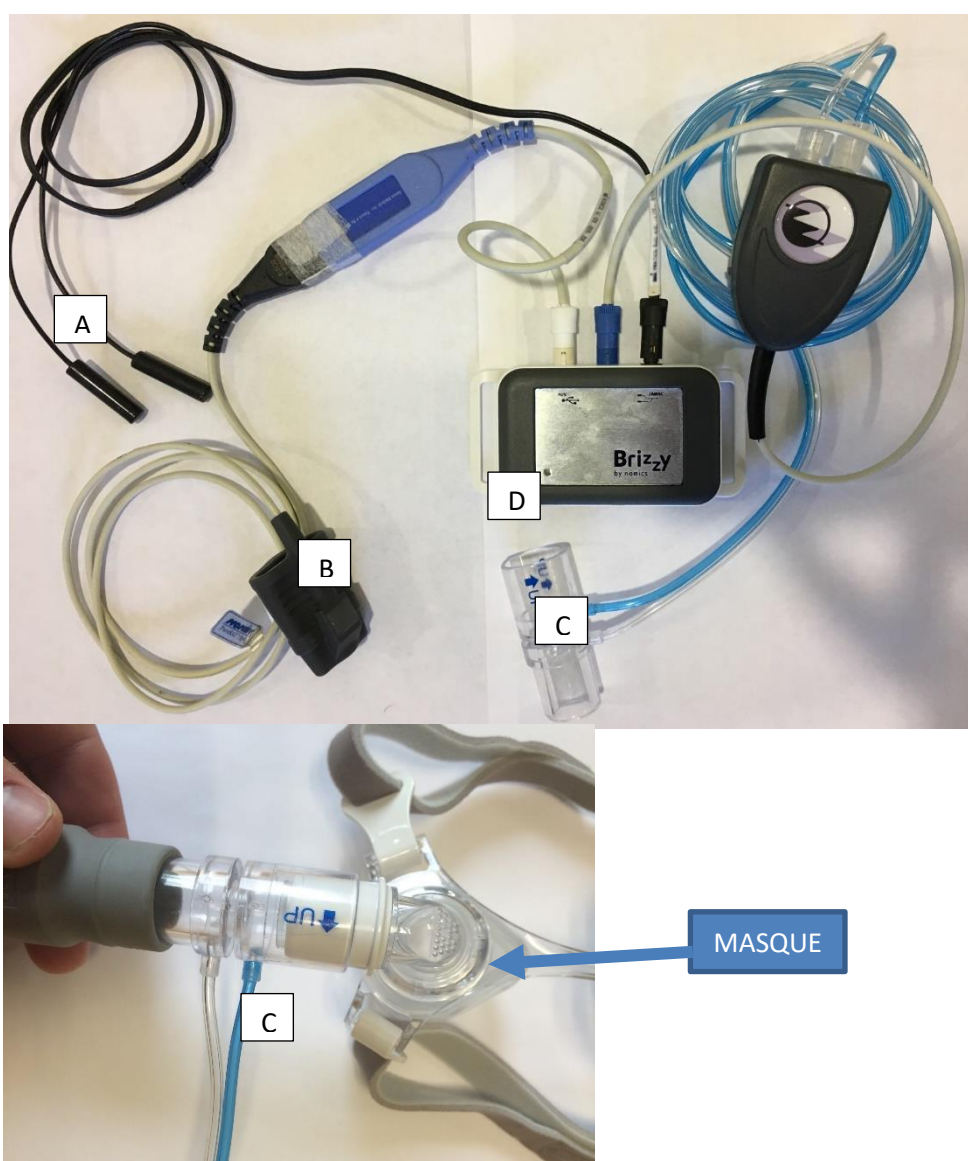
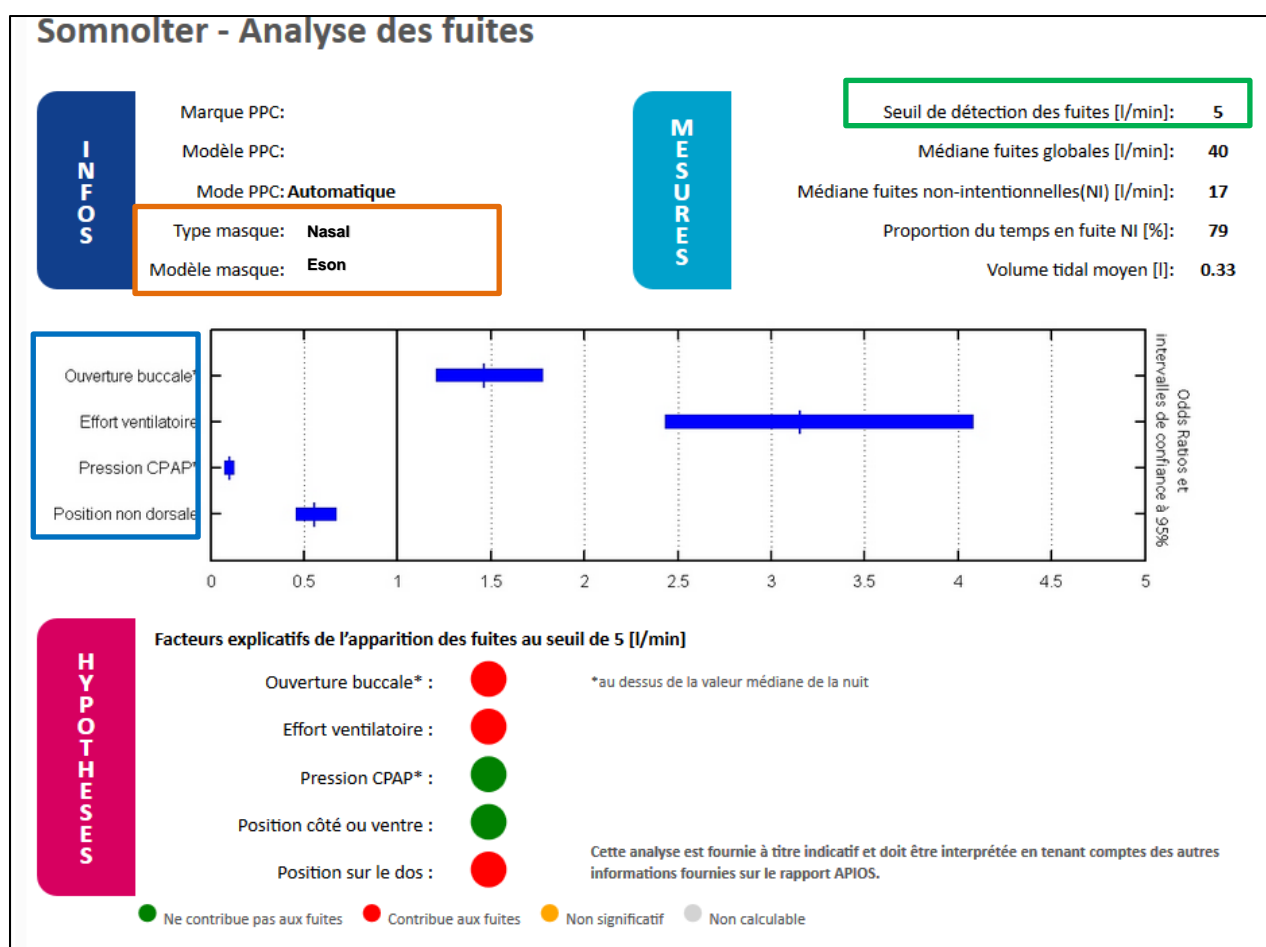


Figure 12. Exemple d'un compte rendu d'analyse automatique des déterminants des fuites fourni par le logiciel APIOS. Dans cet exemple, le seuil de détection des fuites non-intentionnelles est déterminé préalablement à l'analyse, ici 5 l/min (encadré vert). Le type de masque et son modèle sont aussi déterminé préalablement pour un calculé précis de la fuite intentionnelle (encadré orange). Ici, l'analyse automatique au seuil de détection des fuites de 5 l/min indique que l'ouverture buccale (> médiane de la nuit) et l'effort ventilatoire caractérisé par l'oscillation mandibulaire (>0,3mm) sont des facteurs associés à l'augmentation du risque des fuites non-intentionnelles ; à l'inverse, une pression haute (> médiane de la nuit) et la position non dorsale sont des facteurs associés à une diminution du risque de fuites (encadré bleu).



Objectifs : 1) identifier et décrire les déterminants des fuites dans une population de patients SAOS traités par PPC ; 2) Identifier et décrire ces déterminants de façon individuelle.

Méthodes :

Données sources :

Analyse rétrospective d'enregistrements réalisés en soins courants avec la nouvelle version du Brizzy provenant de trois centres (CHU de Montpellier, CHU de Grenoble, Polyclinique Saint Privat, Bonjan sur Libron), entre le 1^{er} juin et le 31 décembre 2017, chez des patients SAOS traités par auto-PPC avec un masque nasal.

Récupération et traitement des données :

Les caractéristiques anthropométriques, la sévérité du SAOS (au diagnostic et lors de la polygraphie), les antécédents, le modèle de masque, l'utilisation d'une mentonnière ou d'un humidificateur/circuit chauffant étaient extraient des dossiers des patients.

Les enregistrements polygraphiques bruts réalisés en soins courants avec le Brizzy étaient ré-analysés avec la nouvelle version du logiciel APIOS qui intègre l'analyse automatique des déterminants des fuites. Pour chaque patient, les odds ratio et Intervalles de confiance des quatres déterminants des fuites suivant étaient collectés (Figure 12) :

- i. Ouverture buccale (>médiane de la nuit),
- ii. Pression de la PPC (>médiane de la nuit),
- iii. Position (autre que sur le dos)
- iv. Oscillation mandibulaire (>0,3mm)

Comme il n'existe aucun seuil de fuites non-intentionnelles défini à partir duquel des mesures de correction des fuites doivent être envisagées (20), l'analyse a été effectuée pour trois seuils arbitraires de détection des fuites non-intentionnelles : 5 l/min, 10 l/min et 20 l/min..

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité Local d'Ethique Recherche du CHU de Montpellier (2017_CLER-MTP_12-03) et est enregistrée sur www.clinicaltrials.com (NCT03381508). L'ensemble des données recueillies ont été dé-identifiées et recodées par un numéro d'ordre. Tous les patients ont été informés des objectifs de l'étude et aucun ne s'est opposé à l'utilisation de ses données.

Analyse du logiciel APIOS : Le logiciel APIOS appliquait le modèle d'analyse statistique développé dans l'étude numéro 2 (129). Cependant, il y avait des conditions pour lesquelles l'odds ratio d'un déterminant était non calculable (NC) :

- Si dans l'enregistrement, il y avait moins de 10% ou plus de 90% d'intervalles de 10 secondes avec une fuite > au seuil de fuite préalablement sélectionné ;

- Si dans l'enregistrement il y avait moins de 10% ou plus de 90% des intervalles de 10 secondes passés dans la même position (dos ou autre que sur le dos) ;

- Si dans l'enregistrement il y avait moins de 10% ou plus de 90% des intervalles de 10 secondes passés avec une oscillation mandibulaire > 0,3mm ou <0,3mm.

Pour le comptage des intervalles de 10 secondes, étaient exclues ceux pour lesquels :

- La pression était en dehors de l'intervalle [1, 200] cmH₂O
- La pression était inférieure à 4 cmH₂O
- La fuite était en dehors de l'intervalle [0, 200] l/min
- Le signal d'abaissement ou d'oscillation mandibulaire est supérieur à 45 mm

Calcul d'effectif : compte tenu du caractère exploratoire de cette analyse, aucune donnée ne permettait de calculer un effectif a priori. Ainsi, nous avons arbitrairement recueilli et analysé l'ensemble des enregistrements réalisés entre le 1^{er} juin et le 31 décembre 2017 sur les trois centres.

Statistiques : les caractéristiques des patients étaient décrites par leurs effectifs et pourcentages pour les variables catégorielles, et leurs médianes et quartiles pour les variables continues.

- 1) Les déterminants des fuites pour l'ensemble des patients inclus, aux seuils de 5, 10 et 20 l/min, ont été présentés dans un *forest plot* des *odd ratios* poolés grâce aux moyennes pondérées par l'inverse de la variance des odds ratio de chaque patient.
- 2) Les déterminants des fuites d'un point de vue individuel ont été décrits dans un *heat map*.

Caractéristiques démographiques	
Age, années	65 [57; 75]
Genre, féminin, Nb.(%)	16 (32)
IMC, kg/m ²	31.1 [27.4; 35.3]
IAH initial, événements/h	37.1 [31.0; 46.7]
Fumeurs actifs, Nb.(%)	5 (10.6)
Score de somnolence d'Epworth, 1-24	11 [9; 15]
Comorbidités*	
Insuffisance cardiaque chronique, Nb.(%)	15 (30.6)
Insuffisance respiratoire chronique, Nb.(%)	6 (12.2)
Hypertension artérielle, Nb.(%)	24 (50)
Diabète type 1, Nb.(%)	0 (0)
Diabète type 2, Nb.(%)	7 (14.3)
Matériel	
Humidificateur chauffant, Nb.(%)	17 (34)
Circuit chauffant, Nb.(%)	2 (4)
Mentonnière, Nb.(%) †	1 (2.2)
<i>Les données sont rapportées en médianes et quartiles ou effectifs et pourcentages. *données manquantes pour 3 patients; †données manquantes chez 5 patients</i>	

Tableau 3. Caractéristiques de la population (n= 50)

Résultats :

50 patients ont été inclus à l'analyse. Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 3.

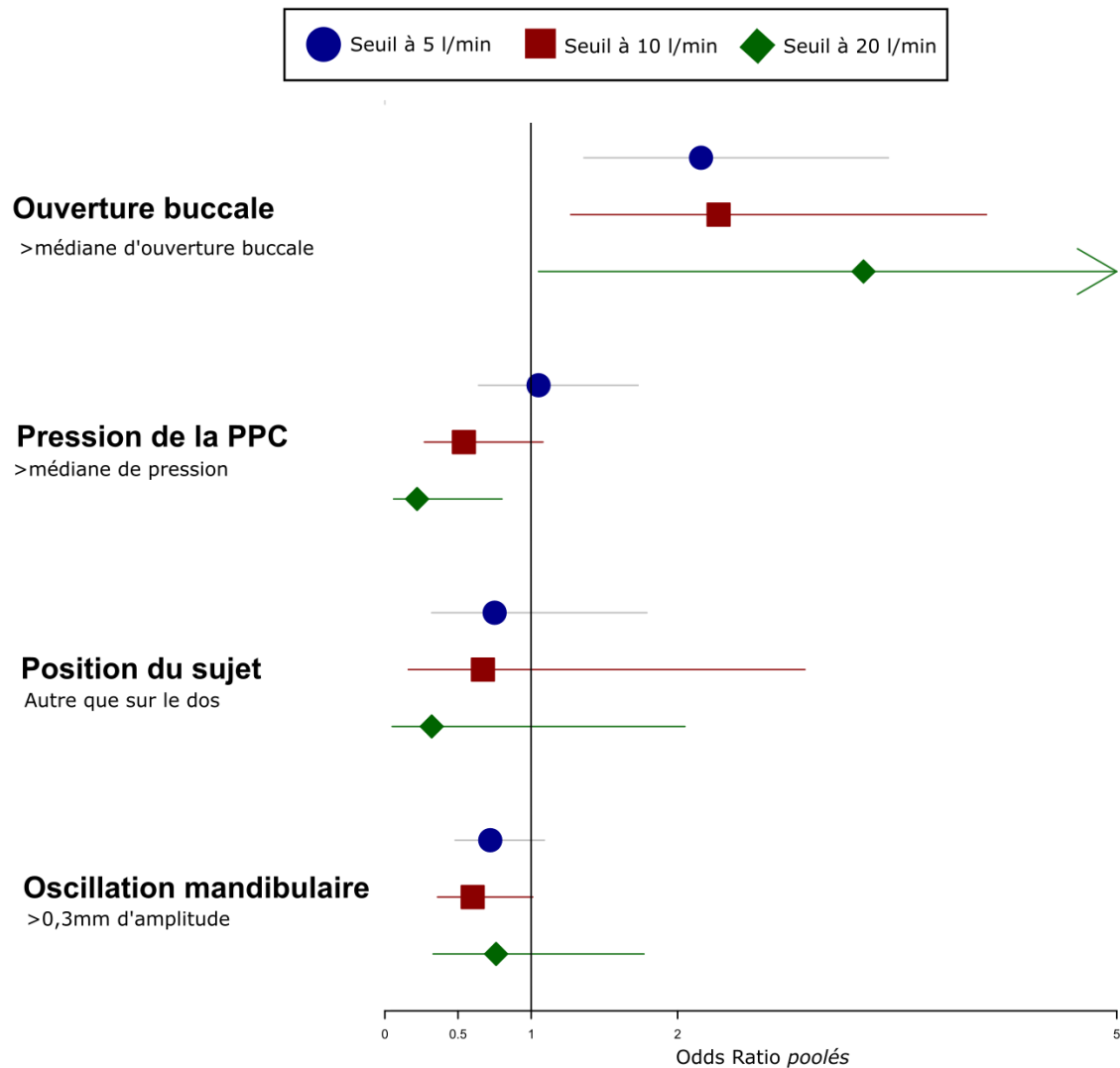
Pour répondre à nos objectifs, nous avons choisi de représenter les résultats sous deux formes : une représentation populationnelle (Figure 13) et une représentation individuelle (Figure 14).

La figure 13 présente les forest plots des odds ratio poolés des déterminants des fuites dans la population. L'ouverture buccale augmentait systématiquement le risque de fuite, indépendamment du seuil sélectionné. La pression de la PPC (>médiane de la nuit/patient) était associée à une diminution globale du risque de fuite au-delà du seuil de 20 l/min.

La figure 14 illustre la variabilité individuelle du risque de fuite en fonction du déterminant et du seuil de fuite considéré. Chez certains sujets comme le numéro (n°23) aucun odds ratio n'était calculable, quel que soit le déterminant ou le seuil de fuite. Chez d'autres à l'inverse, tous leurs odds ratio étaient calculables. On observe également des sujets qui, pour un même déterminant, réagissent de façon opposée : e.g. chez le sujet numéro (n°20) la position « autre que sur le dos » à 5 l/min était facteur de risque de fuites (odds ratio >10), alors que pour le sujet numéro (n°26) la position « autre que sur le dos » réduisait le risque de fuite « position protectrice » (odds ratio proche de 0).

Figure 13. Forest plots des odds ratio poolés des déterminants des fuites dans la population

Le rond bleu correspond à la moyenne pondérée par l'inverse de la variance des odds ratio au seuil de 5l/min, le carré rouge au seuil de 10 l/min et le losange vert au seuil de 20 l/min.



Sujets	OB 5/min	OB 10/min	OB 20/min	Pression 5/min	Pression 10/min	Pression 20/in	Position 5/min	Position 10/min	Position 20/min	OM 5/min	OM 10 /min	OM 20 /min
1	Non sign		Non sign									
2	NC		NC		Non sign	NC	NC	NC	NC	Non sign		NC
3	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
4		NC	NC		NC	NC				Non sign		NC
5	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
6	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
7	NC	Non sign			Non sign					NC		
8		NC	NC			NC			NC			NC
9	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Non sign	NC	Non sign	NC	NC
10	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
11	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
12	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
13	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Non sign	NC	NC
14		NC	NC			NC			NC			NC
15		NC	NC	Non sign	NC	NC			NC			NC
16			NC			NC			NC	Non sign	Non sign	NC
17		NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC	Non sign	NC	NC
18		NC	NC			NC			NC	Non sign		NC
19		NC	NC		NC	NC			NC	Non sign	NC	NC
20		NC	NC		NC	NC			NC			NC
21		Non sign			Non sign				NC			NC
22	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
23	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
24			NC			NC			NC	Non sign	Non sign	NC
25			NC			NC			NC			NC
26			NC			NC			NC			NC
27			NC			NC		Non sign	Non sign			NC
28			NC			NC			NC			NC
29			NC			NC			NC			NC
30			NC		NC	NC	NC	NC	NC			NC
31		NC	NC		NC	NC			NC			NC
32		Non sign	NC			NC			NC	Non sign	Non sign	NC
33	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
34		Non sign				NC			NC			NC
35		NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC	Non sign	NC	NC
36		NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
37			NC			NC			NC			NC
38			NC			NC			NC			NC
39	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
40	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
41		NC	NC			NC			NC			NC
42	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
43			NC			NC			NC			NC
44			NC			NC			NC	NC	NC	NC
45	NC		NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
46			NC			NC			NC			NC
47		NC	NC			NC			NC			NC
48	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
49		NC	NC			NC			NC			NC
50			NC			NC			NC			NC

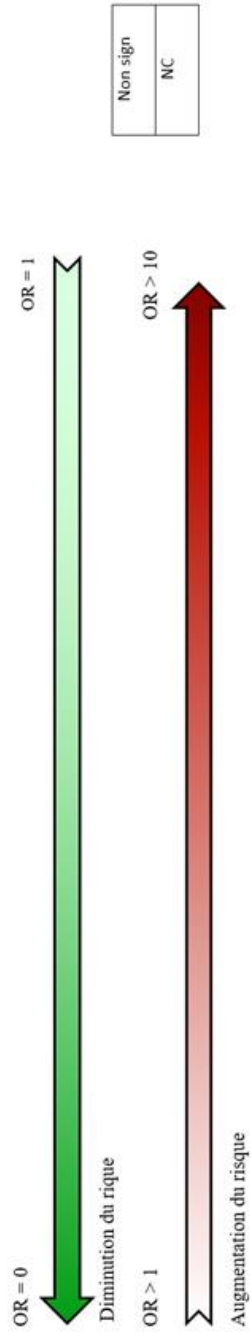


Figure 14. Représentation des résultats via un Heat map.

Cette figure rapporte le risque (Odds Ratio : OR) associé à chaque déterminant des fuites pour chaque sujet analysé à l'aide d'un code couleur. Le vert correspond à un OR < 1, plus il est foncé plus l'OR se rapproche de 0 ; à l'inverse le rouge correspond à un OR > 1, plus il est foncé plus l'OR est élevé et le risque augmente.

OB : ouverture buccale > médiane de la nuit/patient ; Pression > médiane de la nuit/patient, Position : autre que sur le dos ; OM : oscillation mandibulaire > 0,3 mm ; NC : non calculable, signifie que l'analyse automatique n'était pas réalisable par APIOS (cf méthode) ; Non sign : non significatif, signifie que l'intervalle de confiance de l'OR couvrait 1.

Discussion des résultats

Dans cette analyse nous avons mis en évidence que l'ouverture buccale était un déterminant systématiquement associé à une augmentation du risque de fuite, et ce quelque soit le seuil sélectionné. La pression était un facteur protecteur en cas de fuites non-intentionnelles élevées (> 20 l/min). Le message principal de l'analyse poolée est que l'ouverture buccale était un déterminant certain et quasiment constant de la fuite non-intentionnelle dans la population. Cependant, le caractère non significatif et hétérogène selon les seuils des autres déterminants rend l'analyse individuelle plus pertinente. De plus, l'analyse d'APIOS a pour vocation d'être individualisée dans le but de mettre en place un traitement personnalisé. Le *Heat map* présenté dans la figure 4 répond à cette problématique puisqu'il exprime le caractère individuel de l'analyse d'APIOS et illustre la nécessité d'une démarche clinique sur mesure. Pour exemple, le sujet 37 présente une augmentation considérable du risque de fuite associée à l'ouverture buccale et à la position « autre que sur le dos ». En pratique, si ce patient se plaignait de fuites il pourrait lui être proposé, i. une mentonnière ou un masque naso-buccal (129) et ii. un traitement positionnel l'astreignant à la position dorsale. Le numéro 25 présente une augmentation du risque de fuite quand la pression de la PPC est supérieure à la médiane ; par contre, l'oscillation mandibulaire (effort respiratoire) n'est pas associée au risque de fuites : dans ces conditions, une diminution de la pression médiane pourrait être envisagée parallèlement à un monitoring de l'efficacité du traitement.

Ce travail présente plusieurs limitations :

- La gêne occasionnée par les fuites n'était pas documentée dans la population. De futurs travaux devront être entrepris pour évaluer la pertinence de l'analyse dans une sous-population de patients qui rapportent effectivement cette gêne. En effet, il n'existe aucune donnée qui définit un seuil de fuite non-intentionnelle tolérable au-delà duquel des mesures de correction

des fuites doivent être entreprises (20). Aussi, il est probable qu'il n'existe aucun seuil générique et que ce seuil doive être individualisé pour chaque patient.

- Deuxièmement, cette analyse tient compte de la position du sujet mais ne prend pas en compte les transitions (changements) de position. En effet, ces transitions pourraient influencer de façon plus importante le risque de fuite que la position per se (sur le dos, ou autre).

- Le seuil d'oscillation mandibulaire défini à 0.3 mm, même si basée sur des données publiées (114–116), reste discutable et probablement variable selon les individus. L'effort respiratoire mesuré via l'oscillation pourrait avoir été surestimé ou sous-estimé en fonction des sujets.

- Seuls les patients qui utilisaient un masque nasal ont été analysés, c'est la raison pour laquelle nos résultats ne sont pas généralisables aux autres interfaces. Nous savons que le type de masque influence les déterminants des fuites (129). Dans cette analyse, nous ne souhaitons pas introduire ce facteur de confusion en prenant en compte les masques naso-buccaux et narinaires qui sont des interfaces installées en deuxième intention.

Conclusion : Ce travail exploratoire cherchait à décrire les déterminants des fuites non intentionnelles. Pour certains patients, l'analyse individualisée permettrait en théorie de proposer une stratégie adaptée à l'étiologie de la fuite. Une validation clinique prospective des stratégies de correction des fuites, basée sur les résultats individualisés de l'analyse d'APIOS, devra être envisagée pour permettre d'évaluer son intérêt clinique en comparaison à une prise en charge standard.

La rééducation des voies aériennes supérieures, une piste pour corriger les fuites et améliorer l'observance à la PPC

Les muscles oropharyngés jouent un rôle primordial dans le maintien de la perméabilité des voies aériennes supérieures pendant le sommeil, notamment le muscle génioglosse qui est le principal dilateur du pharynx (140). Plusieurs équipes se sont intéressées à l'entraînement des muscles des voies aériennes supérieures dans le SAOS. Cette thématique de recherche a débuté en 2006 via l'évaluation de l'impact de la pratique du Didgeridoo sur le SAOS modéré. La pratique intensive de cet instrument réduisait la somnolence diurne et la sévérité du SAOS (N = 25) (141). Tout comme pour d'autres instruments à vent, jouer du Didgeridoo requiert la maîtrise de la respiration circulaire. Cette technique permet au musicien de respirer par le nez exclusivement tout en maintenant un débit d'air par la bouche et donc un son continu. Cette technique stimule et renforce les muscles des voies aériennes supérieures car elle implique le maintien de l'occlusion velo-linguale, interdisant le passage de langue par la bouche.

Par la suite, l'impact de programmes d'entraînement ciblant spécifiquement la musculature oropharyngée, appelée également « thérapie myofonctionnelle », a été évaluée (142,143). L'étude de Guimaraes et al. (n = 31) montrait une réduction significative des marqueurs de la sévérité du SAOS (IAH et SpO₂) chez les patients qui suivaient un programme d'exercices oropharyngés inspirés d'exercices d'orthophonie versus une thérapie *placebo*. Ce programme consistait à demander aux sujets d'effectuer des contractions isométriques et isotoniques des muscles de la langue, du palais mou et des murs latéraux du pharynx quotidiennement. D'après la méta-analyse sur le sujet, les exercices oropharyngés dans le SAOS modéré entraînent une réduction moyenne de 50% de l'IAH (144).

L'amélioration constatée à l'issue de l'entraînement des muscles des voies aériennes supérieures peut s'expliquer de plusieurs manières :

- i.) Un remaniement histologique des muscles des voies aériennes supérieures permettrait de rétablir la proportion de fibre de type 1 (fibre lente) dans la composition des muscles dilatateurs du pharynx (32) ;
- ii.) Un remaniement anatomique des voies aériennes par diminution de la circonférence de cou, potentiellement liée à une diminution de l'infiltration graisseuse (142) ;
- iii.) Une amélioration du contrôle neuro-musculaire en réponse aux stimuli lors des dépressions créées par les évènements respiratoires (145) ;

Au-delà de l'amélioration de l'IAH, ces techniques pourraient réduire la pression efficace de traitement et améliorer la tolérance à la PPC chez certains patients. De plus, la tonification et l'amélioration du contrôle neuro-musculaire (145,146) des muscles des voies aériennes supérieures pourraient optimiser l'occlusion vélo-linguale pendant le traitement par PPC et diminuer le risque de fuites buccales.

A notre connaissance, une seule étude (147) a évalué l'impact de la rééducation sur l'adhérence à la PPC : un gain d'observance était rapporté dans le groupe traité par PPC associé à la rééducation des voies aériennes supérieures par rapport à la PPC seule. Cependant, aucune diminution de la pression de traitement n'était observée chez les patients bénéficiant du programme de rééducation. Dans cette étude, l'amélioration de l'observance peut être imputée à la motivation à participer au programme de rééducation, ainsi qu'aux trois appels téléphoniques hebdomadaires de suivi que recevait le groupe PPC. Cela a pu introduire un biais non négligeable et motiver les sujets à utiliser leur PPC.

Des études de meilleures qualités et de plus grande envergure devront être menées pour évaluer l'efficacité de cette thérapie sur la tolérance à la PPC et sur les fuites buccales avec un masque nasal. Les mécanismes explicatifs devront également être identifiés.

CONCLUSION GENERALE

Ce travail de thèse a permis d'élaborer une méthode originale d'analyse des déterminants évolutifs des fuites au cours de la nuit (ouverture buccale, position, pression, stade de sommeil) (129). Bien que la pression soit un déterminant des fuites non-intentionnelles, nous n'avons pas montré que le mode de PPC (auto-piloté et fixe) contribuait au risque de fuites. Cependant, nous avons été confrontés à l'hétérogénéité de mesure et de rapport des fuites entre les constructeurs, ce qui suppose que la mesure des fuites entre les machines devrait être homogénéisée pour faciliter leurs comparaisons. Aussi, des études prospectives sont nécessaires pour évaluer si notre méthode d'analyse des déterminants des fuites au cours du sommeil permet de mettre en place des stratégies individualisées de gestion des fuites pour optimiser le traitement par PPC.

Dans les études retrouvées dans la littérature (103), les fuites non-intentionnelles étaient systématiquement plus élevées avec un masque naso-buccal qu'avec un masque nasal. Or, nous avons montré que dans certaines conditions, comme l'ouverture buccale ou le sommeil paradoxal, le masque naso-buccal était une stratégie pertinente pour réduire les fuites non-intentionnelles (129). La revue systématique a également permis d'identifier certaines caractéristiques phénotypiques propres à chaque patient et pouvant contribuer au risque de fuite, comme l'obstruction nasale, l'obésité, la répartition centrale des masses adipeuses, l'âge, les comorbidités, et le statut tabagique (103). D'autres caractéristiques telles que la sensibilité ou l'anatomie pharyngée, l'édentation ou certains traitements médicamenteux n'ont jamais été investiguées et pourraient aussi contribuer au risque de fuites. Une meilleure compréhension de ces caractéristiques permettrait d'identifier des phénotypes de patients à risque et d'appliquer des stratégies spécifiques de gestion des fuites ou de choix des masques.

C'est le travail que nous avons débuté dans la deuxième partie de cette thèse en montrant que le score NOSE, qui apprécie la gêne causée par l'obstruction nasale, était associé au choix du masque après 4 mois de traitement par PPC. L'utilisation du score NOSE pourrait permettre au clinicien d'orienter son choix pour sélectionner l'interface la plus appropriée dès l'initiation de la PPC. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour améliorer sa précision diagnostique dans certaines sous population de patients.

REFERENCES

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* avr 2015;3(4):310-8.
2. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 19 mars 2005;365(9464):1046-53.
3. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* août 2009;6(8):e1000132.
4. McNicholas WT, Bonsignore MR, B26 the MC of ECA. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J.* 1 janv 2007;29(1):156-78.
5. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD001106.
6. Fuhrman C, Fleury B, Nguyễn X-L, Delmas M-C. Symptoms of sleep apnea syndrome: high prevalence and underdiagnosis in the French population. *Sleep Med.* août 2012;13(7):852-8.
7. Gagnadoux F, Le Vaillant M, Goupil F, Pigeanne T, Chollet S, Masson P, et al. Influence of marital status and employment status on long-term adherence with continuous positive airway pressure in sleep apnea patients. *PLoS One.* 2011;6(8):e22503.
8. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CFP, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep.* juin 2007;30(6):711-9.
9. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA.* 23 mai 2012;307(20):2161-8.
10. Gasa M, Tamisier R, Launois SH, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res.* août 2013;22(4):389-97.
11. Meurice JC, Dore P, Paquereau J, Neau JP, Ingrand P, Chavagnat JJ, et al. Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest.* févr 1994;105(2):429-33.
12. Pépin JL, Leger P, Veale D, Langevin B, Robert D, Lévy P. Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest.* févr 1995;107(2):375-81.

13. Ulander M, Johansson MS, Ewaldh AE, Svanborg E, Broström A. Side effects to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea: changes over time and association to adherence. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 21 févr 2014;
14. Bachour A, Vitikainen P, Virkkula P, Maasilta P. CPAP interface: satisfaction and side effects. *Sleep Breath Schlaf Atm.* mai 2013;17(2):667-72.
15. Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest.* oct 2004;126(4):1248-54.
16. Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *PLoS One.* 2013;8(5):e64382.
17. BOREL J-C, Sabil K, Lebret M, Contal O, Pépin J-L. Choosing the Right Mask to optimise CPAP Treatment for Obstructive Sleep Apnea. *Treat Strateg - Respir.* 1 oct 2014;5:55-9.
18. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* nov 2014;146(5):1387-94.
19. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 18 avr 1981;1(8225):862-5.
20. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, Gay PC, Gozal D, Kohler M, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Continuous Positive Airway Pressure Adherence Tracking Systems. The Optimal Monitoring Strategies and Outcome Measures in Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 31 août 2013;188(5):613-20.
21. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 15 févr 2008;5(2):136-43.
22. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* août 2015;7(8):1311-22.
23. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med.* mars 1994;149(3 Pt 1):722-6.
24. Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. *Lancet Respir Med.* juin 2013;1(4):329-38.
25. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. The genetics of obstructive sleep apnoea. *Curr Opin Pulm Med.* nov 2010;16(6):536-42.
26. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primer.* 2015;1:15015.
27. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* mars 2010;137(3):711-9.
28. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 20 déc 2000;284(23):3015-21.

29. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* août 1993;148(2):462-6.
30. Stauffer JL, Buick MK, Bixler EO, Sharkey FE, Abt AB, Manders EK, et al. Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* sept 1989;140(3):724-8.
31. Stadler DL, McEvoy RD, Sprecher KE, Thomson KJ, Ryan MK, Thompson CC, et al. Abdominal compression increases upper airway collapsibility during sleep in obese male obstructive sleep apnea patients. *Sleep.* déc 2009;32(12):1579-87.
32. Eckert DJ, Lo YL, Saboisky JP, Jordan AS, White DP, Malhotra A. Sensorimotor function of the upper-airway muscles and respiratory sensory processing in untreated obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. déc 2011;111(6):1644-53.
33. Svanborg E. Upper airway nerve lesions in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2001;164(2):187-9.
34. Poothrikovil RP, Al Abri MA. Snoring-induced nerve lesions in the upper airway. *Sultan Qaboos Univ Med J.* mai 2012;12(2):161-8.
35. Saboisky JP, Butler JE, Gandevia SC, Eckert DJ. Functional role of neural injury in obstructive sleep apnea. *Front Neurol.* 2012;3:95.
36. Mayer P, Dematteis M, Pépin JL, Wuyam B, Veale D, Vila A, et al. Peripheral neuropathy in sleep apnea. A tissue marker of the severity of nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 1999;159(1):213-9.
37. Ferris BG, Mead J, Opie LH. Partitioning of respiratory flow resistance in man. *J Appl Physiol.* 1 juill 1964;19(4):653-8.
38. Smith PL, Wise RA, Gold AR, Schwartz AR, Permutt S. Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. févr 1988;64(2):789-95.
39. Fitzpatrick MF, McLean H, Urton AM, Tan A, O'Donnell D, Driver HS. Effect of nasal or oral breathing route on upper airway resistance during sleep. *Eur Respir J.* 1 nov 2003;22(5):827-32.
40. Meurice JC, Marc I, Carrier G, Sériès F. Effects of mouth opening on upper airway collapsibility in normal sleeping subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 1996;153(1):255-9.
41. Valipour A. The Role of the Nose in Obstructive Sleep Apnea: A Short Review. *Pneumologie.* juin 2014;68(06):397-400.
42. McNicholas WT, Coffey M, Boyle T. Effects of nasal airflow on breathing during sleep in normal humans. *Am Rev Respir Dis.* mars 1993;147(3):620-3.
43. Wong ML, Sandham A, Ang PK, Wong DC, Tan WC, Huggare J. Craniofacial morphology, head posture, and nasal respiratory resistance in obstructive sleep apnoea: an inter-ethnic comparison. *Eur J Orthod.* févr 2005;27(1):91-7.
44. Schwab RJ, Leinwand SE, Bearn CB, Maislin G, Rao RB, Nagaraja A, et al. Digital Morphometrics: A New Upper Airway Phenotyping Paradigm in OSA. *Chest.* 2017;152(2):330-42.

45. White LH, Motwani S, Kasai T, Yumino D, Amirthalingam V, Bradley TD. Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 1 févr 2014;192:17-22.
46. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su M-C, Lam J, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 févr 2009;179(3):241-6.
47. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation.* 2 sept 2008;118(10):1080-111.
48. Lévy P, Pépin J-L, Arnaud C, Tamié R, Borel J-C, Dematteis M, et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J.* 1 oct 2008;32(4):1082-95.
49. Foster GE, Poulin MJ, Hanly PJ. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea. *Exp Physiol.* janv 2007;92(1):51-65.
50. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev.* avr 2015;20:27-45.
51. Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 5 nov 2013;169(3):207-14.
52. Martin SE, Engleman HM, Deary IJ, Douglas NJ. The effect of sleep fragmentation on daytime function. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 1996;153(4):1328-32.
53. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbé F, et al. Effectiveness of Continuous Positive Airway Pressure in Mild Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2001;164(6):939-43.
54. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest.* janv 1993;103(1):30-6.
55. Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med.* 18 mars 1999;340(11):847-51.
56. Ulfberg J, Carter N, Talbäck M, Edling C. Excessive daytime sleepiness at work and subjective work performance in the general population and among heavy snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* sept 1996;110(3):659-63.
57. Povitz M, Hanly PJ, Pendharkar SR, James MT, Tsai WH. Treatment of Sleep Disordered Breathing Liberates Obese Hypoxemic Patients from Oxygen. *PLOS ONE.* 9 oct 2015;10(10):e0140135.

58. Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R, Grunstein RR. Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev.* 1 déc 2009;13(6):437-44.
59. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 23 mai 2012;307(20):2161-8.
60. Yang EH, Hla KM, McHorney CA, Havighurst T, Badr MS, Weber S. Sleep apnea and quality of life. *Sleep.* 15 juin 2000;23(4):535-41.
61. Lemarié E, Valeyre D, Housset B, Godard P. [Sleep apnea syndrome: clinical practice guidelines]. *Rev Mal Respir.* sept 2010;27(7):804-5.
62. Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 avr 2008;4(2):157-71.
63. Bloch KE, Huber F, Furian M, Latshang TD, Lo Cascio CM, Nussbaumer-Ochsner Y, et al. Autoadjusted versus fixed CPAP for obstructive sleep apnoea: a multicentre, randomised equivalence trial. *Thorax.* févr 2018;73(2):174-84.
64. Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, Obadan N, Kitsios GD, Chung M, et al. Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. *Syst Rev.* 8 mars 2012;1(1):1-24.
65. Lemarié É, Valeyre D, Housset B, Godard P. Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte : des recommandations pour la pratique clinique. *Rev Mal Respir.* sept 2010;27(7):804-5.
66. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, et al. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 11 juill 2017;318(2):156-66.
67. Bratton DJ, Stradling JR, Barbé F, Kohler M. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax.* déc 2014;69(12):1128-35.
68. Martínez-García M-A, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA.* 11 déc 2013;310(22):2407-15.
69. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 1 nov 2004;27(7):1255-73.
70. Andrade RGS, Viana FM, Nascimento JA, Drager LF, Moffa A, Brunoni AR, et al. Nasal vs Oronasal CPAP for OSA Treatment: A Meta-Analysis. *Chest.* mars 2018;153(3):665-74.
71. Schorr F, Genta PR, Gregório MG, Danzi-Soares NJ, Lorenzi-Filho G. Continuous positive airway pressure delivered by oronasal mask may not be effective for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* août 2012;40(2):503-5.

72. Borel J-C, Gakwaya S, Masse J-F, Melo-Silva CA, Sériès F. Impact of CPAP interface and mandibular advancement device on upper airway mechanical properties assessed with phrenic nerve stimulation in sleep apnea patients. *Respir Physiol Neurobiol.* 15 août 2012;183(2):170-6.
73. Andrade RGS, Madeiro F, Piccin VS, Moriya HT, Schorr F, Sardinha PS, et al. Impact of Acute Changes in CPAP Flow Route in Sleep Apnea Treatment. *Chest.* déc 2016;150(6):1194-201.
74. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 8 sept 2016;375(10):919-31.
75. Bakker JP, Wang R, Weng J, Aloia MS, Toth C, Morrical MG, et al. Motivational Enhancement for Increasing Adherence to CPAP: A Randomized Controlled Trial. *Chest.* août 2016;150(2):337-45.
76. Richards D, Bartlett DJ, Wong K, Malouff J, Grunstein RR. Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioral treatment intervention: a randomized trial. *Sleep.* mai 2007;30(5):635-40.
77. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc.* 15 févr 2008;5(2):173-8.
78. Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott RN, Engleman HM, Douglas NJ. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med.* avr 1999;159(4 Pt 1):1096-100.
79. Jacobsen AR, Eriksen F, Hansen RW, Erlandsen M, Thorup L, Damgård MB, et al. Determinants for adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189614.
80. Wild MR, Engleman HM, Douglas NJ, Espie CA. Can psychological factors help us to determine adherence to CPAP? A prospective study. *Eur Respir J.* sept 2004;24(3):461-5.
81. McArdle N, Devereux G, Heidarnejad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 1999;159(4 Pt 1):1108-14.
82. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev.* févr 2003;7(1):81-99.
83. Weaver TE, Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Chugh DK, Maislin G, et al. Night-to-night variability in CPAP use over the first three months of treatment. *Sleep.* avr 1997;20(4):278-83.
84. Sugiura T, Noda A, Nakata S, Yasuda Y, Soga T, Miyata S, et al. Influence of Nasal Resistance on Initial Acceptance of Continuous Positive Airway Pressure in Treatment for Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respiration.* 2007;74(1):56-60.
85. Camacho M, Riaz M, Capasso R, Ruoff CM, Guilleminault C, Kushida CA, et al. The effect of nasal surgery on continuous positive airway pressure device use and therapeutic treatment pressures: a systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 1 févr 2015;38(2):279-86.

86. Georgalas C. The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* sept 2011;268(9):1365-73.
87. Hayes MJ, McGregor FB, Roberts DN, Schroter RC, Pride NB. Continuous nasal positive airway pressure with a mouth leak: effect on nasal mucosal blood flux and nasal geometry. *Thorax.* nov 1995;50(11):1179-82.
88. Richards GN, Cistulli PA, Ungar RG, Berthon-Jones M, Sullivan CE. Mouth leak with nasal continuous positive airway pressure increases nasal airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* juill 1996;154(1):182-6.
89. Li H-Y, Engleman H, Hsu C-Y, Izci B, Vennelle M, Cross M, et al. Acoustic reflection for nasal airway measurement in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep.* déc 2005;28(12):1554-9.
90. Valentin A, Subramanian S, Quan SF, Berry RB, Parthasarathy S. Air Leak is Associated with Poor Adherence to Autopap Therapy. *SLEEP.* 1 juin 2011;34(06):801-6.
91. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale.* 19 août 2016;45(1):43.
92. Waldhorn RE, Herrick TW, Nguyen MC, O'Donnell AE, Sodero J, Potolicchio SJ. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Chest.* janv 1990;97(1):33-8.
93. Bachour A, Vitikainen P, Maasilta P. Rates of initial acceptance of PAP masks and outcomes of mask switching. *Sleep Breath Schlaf Atm.* mai 2016;20(2):733-8.
94. Lofaso F, Brochard L, Touchard D, Hang T, Harf A, Isabey D. Evaluation of carbon dioxide rebreathing during pressure support ventilation with airway management system (BiPAP) devices. *Chest.* sept 1995;108(3):772-8.
95. Schettino GPP, Chatmongkolchart S, Hess DR, Kacmarek RM. Position of exhalation port and mask design affect CO2 rebreathing during noninvasive positive pressure ventilation. *Crit Care Med.* août 2003;31(8):2178-82.
96. Meyer TJ, Pressman MR, Benditt J, McCool FD, Millman RP, Natarajan R, et al. Air leaking through the mouth during nocturnal nasal ventilation: effect on sleep quality. *Sleep.* juill 1997;20(7):561-9.
97. Teschler H, Stampa J, Ragette R, Konietzko N, Berthon-Jones M. Effect of mouth leak on effectiveness of nasal bilevel ventilatory assistance and sleep architecture. *Eur Respir J.* 1 déc 1999;14(6):1251-7.
98. Bachour A, Hurmerinta K, Maasilta P. Mouth closing device (chinstrap) reduces mouth leak during nasal CPAP. *Sleep Med.* mai 2004;5(3):261-7.
99. Lebret M, Arnol N, Contal O, Martinot JB, Tamisier R, Pepin J-L, et al. Nasal obstruction and male gender contribute to the persistence of mouth opening during sleep in CPAP-treated obstructive sleep apnoea. *Respirol Carlton Vic.* 2 juill 2015;

100. Miyamoto K, Ozbek MM, Lowe AA, Sjöholm TT, Love LL, Fleetham JA, et al. Mandibular posture during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Arch Oral Biol.* août 1999;44(8):657-64.
101. Ruhle KH, Nilius G. Mouth breathing in obstructive sleep apnea prior to and during nasal continuous positive airway pressure. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2008;76(1):40-5.
102. Senny F, Destin  J, Poirrier R. Midsagittal jaw movement analysis for the scoring of sleep apneas and hypopneas. *IEEE Trans Biomed Eng.* janv 2008;55(1):87-95.
103. Lebret M, Martinot J-B, Arnol N, Zerillo D, Tamisier R, Pepin J-L, et al. Factors Contributing to Unintentional Leak During CPAP Treatment: A Systematic Review. *Chest.* mars 2017;151(3):707-19.
104. Ozbek MM, Miyamoto K, Lowe AA, Fleetham JA. Natural head posture, upper airway morphology and obstructive sleep apnoea severity in adults. *Eur J Orthod.* avr 1998;20(2):133-43.
105. Knowles SR, O'Brien DT, Zhang S, Devara A, Rowley JA. Effect of Addition of Chin Strap on PAP Compliance, Nightly Duration of Use, and Other Factors. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 avr 2014;10(4):377-83.
106. Woehrle H, Graml A, Weinreich G. Age- and gender-dependent adherence with continuous positive airway pressure therapy. *Sleep Med.* d c 2011;12(10):1034-6.
107. Sopkova Z, Dorkova Z, Tkacova R. Predictors of compliance with continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Wien Klin Wochenschr.* juin 2009;121(11-12):398-404.
108. Guerrero A, Montserrat JM, Farre R, Masa F, Duran J, Embid C. Automatic CPAP performance in patients with sleep apnea plus COPD. *COPD.* ao t 2012;9(4):382-9.
109. Sauerland EK, Sauerland BA, Orr WC, Hairston LE. Non-invasive electromyography of human genioglossal (tongue) activity. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* mars 1981;21(2-3):279-86.
110. Tangel DJ, Mezzanotte WS, Sandberg EJ, White DP. Influences of NREM sleep on the activity of tonic vs. inspiratory phasic muscles in normal men. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. sept 1992;73(3):1058-66.
111. Tsuda H, Lowe AA, Chen H, Fleetham JA, Ayas NT, Almeida FR. The relationship between mouth opening and sleep stage-related sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 avr 2011;7(2):181-6.
112. Beckers B, Poirrier R, Destine J. Screening of sleep-disordered breathing through the recording of mandibular movements. In: 1st Annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology Proceedings (Cat No00EX451) [Internet]. Lyon, France: IEEE; 2000 [cit  27 sept 2018]. p. 593-6. Disponible sur: <http://ieeexplore.ieee.org/document/893854/>
113. Hollowell DE, Suratt PM. Mandible position and activation of submental and masseter muscles during sleep. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. d c 1991;71(6):2267-73.

114. Martinot J-B, Le-Dong N-N, Cuthbert V, Denison S, Silkoff PE, Guénard H, et al. Mandibular Movements As Accurate Reporters of Respiratory Effort during Sleep: Validation against Diaphragmatic Electromyography. *Front Neurol.* 2017;8:353.
115. Martinot J-B, Senny F, Denison S, Cuthbert V, Gueulette E, Guénard H, et al. Mandibular movements identify respiratory effort in pediatric obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 avr 2015;11(5):567-74.
116. Senny F, Maury G, CAMBRON L, Leroux A, Destiné J, POIRRIER R. Mandible Behavior in Obstructive Sleep Apnea Patients Under CPAP Treatment [Internet]. 2012 [cité 27 févr 2014]. Disponible sur: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/129588>
117. Maury G, Cambron L, Jamart J, Marchand E, Senny F, Poirrier R. Added value of a mandible movement automated analysis in the screening of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* févr 2013;22(1):96-103.
118. Borel J-C, Contal O, Leuret M, Lambert L, Vesin A, Arnol N, et al. Déterminants de la survenue de fuites non intentionnelles au cours du traitement du Syndrome d'apnées du sommeil par pression positive continue. *Médecine Sommeil.* 1 janv 2016;13(1):32.
119. Bakker JP, Neill AM, Campbell AJ. Nasal versus oronasal continuous positive airway pressure masks for obstructive sleep apnea: a pilot investigation of pressure requirement, residual disease, and leak. *Sleep Breath Schlaf Atm.* sept 2012;16(3):709-16.
120. Damjanovic D, Fluck A, Bremer H, Müller-Quernheim J, Idzko M, Sorichter S. Compliance in sleep apnoea therapy: influence of home care support and pressure mode. *Eur Respir J.* 1 avr 2009;33(4):804-11.
121. Galetke W, Anduleit N, Richter K, Stieglitz S, Randerath WJ. Comparison of automatic and continuous positive airway pressure in a night-by-night analysis: a randomized, crossover study. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2008;75(2):163-9.
122. Hukins C. Comparative study of autotitrating and fixed-pressure CPAP in the home: a randomized, single-blind crossover trial. *Sleep.* 15 déc 2004;27(8):1512-7.
123. Teschler H, Wessendorf TE, Farhat AA, Konietzko N, Berthon-Jones M. Two months auto-adjusting versus conventional nCPAP for obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 1 juin 2000;15(6):990-5.
124. West SD, Jones DR, Stradling JR. Comparison of three ways to determine and deliver pressure during nasal CPAP therapy for obstructive sleep apnoea. *Thorax.* mars 2006;61(3):226-31.
125. Pépin JL, Tamisier R, Baguet JP, Lepaulle B, Arbib F, Arnol N, et al. Fixed-pressure CPAP versus auto-adjusting CPAP: comparison of efficacy on blood pressure in obstructive sleep apnoea, a randomised clinical trial. *Thorax.* 18 avr 2016;thoraxjnl-2015-207700.
126. Fuchs FS, Wiest GH, Frank M, Harsch IA, Schahin SP, Hahn EG, et al. Auto-CPAP therapy for obstructive sleep apnea: induction of microarousals by automatic variations of CPAP pressure? *Sleep.* 1 août 2002;25(5):514-8.
127. Marrone O, Insalaco G, Bonsignore MR, Romano S, Salvaggio A, Bonsignore G. Sleep structure correlates of continuous positive airway pressure variations during application of an

- autotitrating continuous positive airway pressure machine in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. mars 2002;121(3):759-67.
128. Patruno V, Tobaldini E, Bianchi AM, Mendez MO, Coletti O, Costantino G, et al. Acute effects of autoadjusting and fixed continuous positive airway pressure treatments on cardiorespiratory coupling in obese patients with obstructive sleep apnea. *Eur J Intern Med*. févr 2014;25(2):164-8.
 129. Lebret M, Arnol N, Martinot J-B, Lambert L, Tamisier R, Pepin J-L, et al. Determinants of Unintentional Leaks During CPAP Treatment in OSA. *Chest*. avr 2018;153(4):834-42.
 130. Kempfle JS, BuSaba NY, Dobrowski JM, Westover MB, Bianchi MT. A cost-effectiveness analysis of nasal surgery to increase continuous positive airway pressure adherence in sleep apnea patients with nasal obstruction. *The Laryngoscope*. 22 sept 2016;
 131. Rappai M, Collop N, Kemp S, deShazo R. The nose and sleep-disordered breathing: what we know and what we do not know. *Chest*. déc 2003;124(6):2309-23.
 132. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. févr 2004;130(2):157-63.
 133. Marro M, Mondina M, Stoll D, de Gabory L. French validation of the NOSE and RhinoQOL questionnaires in the management of nasal obstruction. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. juin 2011;144(6):988-93.
 134. Mondina M, Marro M, Maurice S, Stoll D, de Gabory L. Assessment of nasal septoplasty using NOSE and RhinoQoL questionnaires. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. oct 2012;269(10):2189-95.
 135. Lipan MJ, Most SP. Development of a severity classification system for subjective nasal obstruction. *JAMA Facial Plast Surg*. oct 2013;15(5):358-61.
 136. Lebret M, Arnol N, Martinot J-B, Tamisier R, Deschaux C, Pépin J-L, et al. Nasal Obstruction Symptom Evaluation Score to Guide Mask Selection in CPAP-Treated Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Neck Surg*. 5 juin 2018;0194599818773993.
 137. Nendaz MR, Perrier A. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative d'un test diagnostique. *Rev Mal Respir*. 1 avr 2004;21(2):390-3.
 138. Nendaz MR, Perrier A. Théorème de Bayes et rapports de vraisemblance. *Rev Mal Respir*. 1 avr 2004;21(2):394-7.
 139. Bettinzoli M, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Corda L, Redolfi S, Ferliga M, et al. Oronasal masks require higher levels of positive airway pressure than nasal masks to treat obstructive sleep apnea. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 15 févr 2014;
 140. Carrera M, Barbé F, Sauleda J, Tomás M, Gómez C, Agustí AG. Patients with obstructive sleep apnea exhibit genioglossus dysfunction that is normalized after treatment with continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 1999;159(6):1960-6.

141. Puhan MA, Suarez A, Lo Cascio C, Zahn A, Heitz M, Braendli O. Didgeridoo playing as alternative treatment for obstructive sleep apnoea syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*. 4 févr 2006;332(7536):266-70.
142. Guimarães 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*. 15 mai 2009;179(10):962-6.
143. Ieto V, Kayamori F, Montes MI, Hirata RP, Gregório MG, Alencar AM, et al. Effects of Oropharyngeal Exercises on Snoring: A Randomized Trial. *Chest*. sept 2015;148(3):683-91.
144. Camacho M, Certal V, Abdullatif J, Zaghi S, Ruoff CM, Capasso R, et al. Myofunctional Therapy to Treat Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep*. 1 mai 2015;38(5):669-75.
145. Svensson P, Romaniello A, Wang K, Arendt-Nielsen L, Sessle BJ. One hour of tongue-task training is associated with plasticity in corticomotor control of the human tongue musculature. *Exp Brain Res*. août 2006;173(1):165-73.
146. Rousseau E, Silva C, Gakwaya S, Sériès F. Effects of one-week tongue task training on sleep apnea severity: A pilot study. *Can Respir J*. juin 2015;22(3):176-8.
147. Diaféria G, Santos-Silva R, Truksinas E, Haddad FLM, Santos R, Bommarito S, et al. Myofunctional therapy improves adherence to continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath Schlaf Atm*. mai 2017;21(2):387-95.

ANNEXES

Annexe 1

Sleep and Breathing

Adherence to CPAP with a nasal mask combined with mandibular advancement device versus an oronasal mask: A randomized crossover trial --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	SLBR-D-18-00283R1
Full Title:	Adherence to CPAP with a nasal mask combined with mandibular advancement device versus an oronasal mask: A randomized crossover trial
Article Type:	Short Communication
Keywords:	Continuous Positive Airway Pressure; Nasal mask; Mandibular advancement device; Treatment adherence and compliance; obstructive sleep apnea
Corresponding Author:	Marius Lebret, PT, MSc Agir a dom., HP2 laboratory INSERM U1042 Meylan, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Agir a dom., HP2 laboratory INSERM U1042
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Antoine Léotard
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Antoine Léotard Matthieu Lesgoirres Najeh Daabek Marius Lebret, PT, MSc Sébastien Bailly Alain Verain Frédéric Series Jean-Louis Pépin Jean-Christian Borel
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	<p>Purpose: Evidence for the management of CPAP-treated obstructive sleep apnea suggests that oronasal masks reduce mouth leaks at the expense of higher pressures and poorer adherence. Some authors have proposed the use of mandibular advancement devices in combination with nasal masks to address this. The aim of this study was to assess adherence to CPAP after one month's use of a nasal mask with a mandibular advancement device and to compare adherence with an oronasal mask</p> <p>Methods: A randomized cross-over trial design to assess whether a mandibular advancement device combined with a nasal mask would improve CPAP adherence compared to an oronasal mask. Results: There was no improvement in CPAP adherence and self-reported interface-related pain was significantly higher with the combined treatment. Conclusions: Although the combined treatment reduced pressures, likely by improving upper airway patency, it may only be appropriate for a small number of patients due to associated discomfort.</p>

Adherence to CPAP with a nasal mask combined with mandibular advancement device versus an oronasal mask: A randomized crossover trial

Antoine Léotard^{1,3}, Matthieu Lesgoirres², Najeh Daabek^{1,2}, Marius Lebret^{1,2}, Sebastien Bailly^{1,3}, Alain Verain³, Frédéric Series⁴, Jean-Louis Pépin^{1,3}, Jean-Christian Borel^{1,2}.

¹ HP2, INSERM U1042, Univ. Grenoble Alpes, Grenoble, F-38000 France

² AGIR à dom. Association, Meylan, F-38240 France

³ Sleep and exercise laboratory, Thorax-Vaisseaux department Grenoble-Alps University Hospital

⁴ Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ) Université Laval, Québec, QC, G1V4G5, Canada

Corresponding author: LEBRET Marius

Adresse : AGIR à dom. Association

36 bd du Vieux Chêne

38240 MEYLAN, France

E-mail : mariuslebret@gmail.com

Phone : +33(0)618561003

Fax : +33(0)476747702

ORCID ID: 0000-0001-8414-3110

Acknowledgments: to Johanna Robertson (PT, PhD) for language editing.

ABSTRACT

Purpose: Evidence for the management of CPAP-treated obstructive sleep apnea suggests that oronasal masks reduce mouth leaks at the expense of higher pressures and poorer adherence. Some authors have proposed the use of mandibular advancement devices in combination with nasal masks to address this. The aim of this study was to assess adherence to CPAP after one month's use of a nasal mask with a mandibular advancement device and to compare adherence with an oronasal mask.

Methods: A randomized cross-over trial design to assess whether a mandibular advancement device combined with a nasal mask would improve CPAP adherence compared to an oronasal mask.

Results: There was no improvement in CPAP adherence and self-reported interface-related pain was significantly higher with the combined treatment.

Conclusions: Although the combined treatment reduced pressures, likely by improving upper airway patency, it may only be appropriate for a small number of patients due to associated discomfort.

Keywords: continuous positive airway pressure; Nasal mask; Mandibular advancement device; Treatment adherence and compliance; Obstructive sleep apnea

Glossary: AHI, Apnea Hypopnea index; BMI, Body mass index; CPAP, Continuous positive airway pressure; EDS, Excessive daytime sleepiness; MAD, Mandibular advancement device; NM, Nasal Mask; NM+MAD, Nasal mask with associated mandibular advancement device; ONM, Oronasal Mask; OSAS, Obstructive sleep apnea Syndrome; QOL, Quality of life;

INTRODUCTION

Continuous positive airway pressure (CPAP) is the first line treatment for moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). The first interface prescribed is usually a nasal mask [1] however, nasal masks are associated with unintentional mouth leaks which reduce the efficacy and tolerance of CPAP. Some clinicians now prescribe oronasal masks (ONM) to reduce these problems.[2] Unfortunately, adherence to CPAP tends to be lower with ONM. [3] Moreover, ONM could reduce the patency of the upper airways by pushing the mandible posteriorly.[4] Other solutions are therefore required to improve adherence.[5,6] Some authors have proposed that a combination of a nasal mask (NM) with a mandibular advancement device (MAD) (NM + MAD) might address this issue.[6,7]

We hypothesized that the combination of NM+MAD would reduce mouth leaks, reduce the level of pressure required [5], improve CPAP efficacy (reduce residual events), and increase adherence compared to ONM.[6,7] The aim of this study was to assess CPAP adherence after one month of NM+MAD and to compare with ONM.

METHODS (online supplement)

A bi-national (France and Canada) randomized crossover study was conducted (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01889472) between June 2013 and December 2016. Inclusion criteria were: adults with OSAS treated with CPAP via a NM who self-reported annoying unintentional mouth leaks, or who were already treated with an ONM but non-adherent (< 3 hours a night). A computer-generated allocation sequence randomized patients to use either a NM+MAD or an ONM for one month. After a one-week wash out period (without CPAP), patients were then asked to use the other interface for one month. Neither clinicians nor investigators were blinded to allocation sequence. All patients used an auto-CPAP device (S9-Autoset RESMED, Sydney Australia) (pressure range 6-14 cmH₂O). This protocol was approved by the IRB # 6705 and informed consent was obtained from all patients.

The primary outcome was CPAP adherence. Secondary outcomes included excessive daytime sleepiness (EDS), quality of life (QOL), residual events (r-AHI), level of unintentional leak and CPAP pressures. The Epworth sleepiness scale and Quebec sleep questionnaire, respectively used to evaluate EDS and QOL, were assessed at baseline and at one month for each interface. Adherence, r-AHI, unintentional leaks and pressure (mean and 95th percentile) were collected using built-in CPAP software (Rescan 5.5.0). Finally, interface comfort, pain, leaks and satisfaction were evaluated by eight questions rated on a visual analogue scale (VAS).

Intention-to-treat analysis was used. Wilcoxon signed-rank tests were carried out first to evaluate any carryover effect between the two periods (none was found). Then, paired Student t-tests or Wilcoxon signed-rank tests were conducted to assess differences between ONM and NM+MAD for each outcome, depending on the distribution of the variables. A p value of <0.05 was considered significant. SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC) was used for all analyses. Based on a difference in CPAP adherence of 1.5 (SD ± 2) hour/night between the two interfaces, the recruitment target was 35 patients.

RESULTS

Of 584 patients screened, only 15 were included in a single center (figure 1). Table E1 shows patient characteristics at inclusion. Seven patients were randomized to use a NM+MAD first, and 7 to use an ONM first. One patient was wrongly included (adherent to CPAP with an ONM).

Mean CPAP adherence was not improved with NM+MAD compared to ONM ($p=0.90$) (figure 2a). Adherence was very low in both groups: CPAP was used for ≥ 4 h in only 4.5% of nights with NM+MAD and 4% with ONM. Mean self-reported adherence to MAD was 1.2 hours/night with a mean 19.6 days of non-use.

Table 1 reports effectiveness and tolerance outcomes for both interfaces. Median residual-AHI and pressure tended to be lower ($p < 0.1$ for both) with NM+MAD compared to ONM but the difference was not significant (figures 2b and 2c). NM+MAD did not reduce unintentional leaks measured by the CPAP devices ($p=0.93$), but tended to reduce median pressure ($p=0.09$) compared with ONM.

No differences were found for EDS, QOL, or tolerance. Comfort tended to be higher with ONM ($p=0.06$) (figure 2d), and self-reported interface-related pain was significantly higher with NM+MAD ($p=0.04$). Self-reported leaks (VAS) tended to be higher with NM+MAD ($p<0.1$).

DISCUSSION

This randomized controlled trial showed the combination of a nasal mask with a mandibular advancement device did not improve adherence to CPAP compared with an oronasal mask, although there was a trend towards a reduction in residual AHI and pressure requirements with the NM+MAD. Patients reported NM+MAD to be less comfortable and more painful than ONM.

Previous studies that found good adherence to CPAP with NM+MAD did not report the number of patients who did not tolerate the MAD at baseline or who discontinued treatment at follow up.[6,7] Although our results are consistent with previous findings that showed a trend towards lower pressures and residual events with NM+MAD [6,7], the higher level of discomfort associated with NM+MAD could further discourage already non-adherent or poorly-adherent patients. It could be suggested that residual bite opening with the MAD favored mouth leaks, however there was no difference in leaks between NM+MAD and ONM (either self-reported or software reported leaks; Table 1). Despite the fact the MAD were set at 50% of maximal voluntary protrusion to help tolerance, self-reported adherence was very low. It is possible that the one-month study duration may have been insufficient for patients to become sufficiently accustomed to the MAD to use it with CPAP. Also, the patients included did not have severe symptoms (no excessive daytime sleepiness) which could have contributed to the low level of adherence at baseline and follow up.[8]

One major limitation of this study was the failure to reach the target sample size (n=35), limiting the power of the trial, and increasing the risk of type II errors. We deliberately chose to recruit patients who reported annoying unintentional mouth leaks or who were non-adherent with oronasal masks in order to potentiate the benefits of NM+MAD. The results must be interpreted with caution since only two types of monobloc MAD were used, thus the therapeutic strategy tested is not representative of all possible combinations of MAD+NM. The subjective criterion of “annoying mouth leaks”, associated with inadequate dental status for the fitting of a MAD made the recruitment process difficult (Figure 1).

CONCLUSION

Despite constant progress in the design of interfaces for CPAP, improving adherence in patients with mask-related lack of tolerance or mouth leaks remains challenging. Although the combination of MAD and nasal masks could reduce pressures by improving upper airway patency, this treatment may only be appropriate for a small number of patients (particularly with regard to the associated discomfort), and appropriate indications still need to be determined. We believe this study and its limitations will aid clinicians in decision making and designing future studies.

Author contribution: Conception: JC Borel, F Series. Acquisition: M. Lesgoirres, , A Verain, Data analysis: N Daabek, S Bailly; Data Interpretation: JC Borel, M Lebret, A Leotard. Drafting the work or revising it: A Leotard, JC Borel, JL Pépin, M Lebret, F Series. Agree with manuscript results and conclusions: All authors

Conflict of Interest: Author M Lebret, M Lesgoirres, N Daabek and J-C Borel are employees of AGIR à dom. A nonprofit homecare provider. J-C Borel has received grants, personal fees, and non-financial support from Philips Healthcare and Resmed unrelated to the submitted work. M Lebret has received personal fees and non-financial support from Air liquid Medical System and Sefam unrelated to the submitted work. A Léotard, S Bailly, A Verain, F Series and J-L Pépin declared that they have no conflict of interest.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

REFERENCES

- 1 Andrade RGS, Viana FM, Nascimento JA, *et al.* (2017) Nasal vs Oronasal CPAP for OSA Treatment: A Meta-Analysis. *Chest* 153:665–74
- 2 Chai CL, Pathinathan A, Smith B (2006) Continuous positive airway pressure delivery interfaces for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* CD005308
- 3 Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, *et al.* (2013) Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *PLoS One* 8:e64382. doi:10.1371/journal.pone.0064382
- 4 Schellhas V, Glatz C, Beecken I, *et al.* (2018) Upper airway obstruction induced by non-invasive ventilation using an oronasal interface. *Sleep Breath* Published Online First
- 5 Borel J-C, Gakwaya S, Masse J-F, *et al.* (2012) Impact of CPAP interface and mandibular advancement device on upper airway mechanical properties assessed with phrenic nerve stimulation in sleep apnea patients. *Respir Physiol Neurobiol* 183:170–6.
- 6 Liu H-W, Chen Y-J, Lai Y-C, *et al.* (2017) Combining MAD and CPAP as an effective strategy for treating patients with severe sleep apnea intolerant to high-pressure PAP and unresponsive to MAD. *PLoS One* 12:e0187032
- 7 El-Solh AA, Moitheennazima B, Akinnusi ME, *et al.* (2011) Combined oral appliance and positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea: a pilot study. *Sleep Breath* 15:203–8.
- 8 Jacobsen AR, Eriksen F, Hansen RW, *et al.* (2017) Determinants for adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *PLoS One* 12:e0189614.

Table 1: Effectiveness and tolerance outcomes after one-month with combined therapy (nasal mask and mandibular advancement device) compared to an oro-nasal mask

Variable	NM+MAD	ONM	p
Δ ESS*	0 [-3 ; 2]	0 [-2 ; 1]	1
Δ Total QSQ*	4 [-5 ; 14]	8 [4 ; 17]	0.53
Median CPAP pressure (cmH2O)	8.5 [8.1 ; 9.4]	9.6 [8 ; 10.9]	0.09
Residual AHI (events/h)	1.1 [0.6 ; 2.4]	2.4 [1.1 ; 3.6]	0.09
Median leaks (L/min)	3 [0 ; 5.4]	0 [0 ; 4.2]	0.93
Visual analogue scales†			
<i>Mask set-up and adjustment (cm)</i>	7 [3.6 ; 8.9]	8.1 [7.2 ; 9.1]	0.39
<i>Mask related comfort (cm)</i>	5.4 [1.3 ; 7]	7.2 [6.1 ; 8.7]	0.06
<i>Mask related pain (cm)</i>	7.8 [4.9 ; 9]	9.1 [7.5 ; 9.6]	0.04
<i>Mask related leaks (cm)</i>	6.2 [4.1 ; 9.1]	3.1 [1.6 ; 7.2]	0.09
<i>Annoying mouth leaks (cm)</i>	4.3 [1.6 ; 7]	7.7 [4 ; 9.6]	0.15
<i>Nasal and / or oral dryness (cm)</i>	5.8 [1.3 ; 8.6]	4.8 [2.7 ; 7.8]	0.63
<i>Runny nose in the morning (cm)</i>	9 [5.5 ; 9.6]	7.7 [3.2 ; 9.7]	0.32
<i>Pressure related comfort (cm)</i>	7.8 [5.7 ; 8.5]	5.9 [2 ; 8.8]	0.48
<i>Treatment satisfaction (cm)</i>	5.4 [3 ; 8.4]	6.6 [2.1 ; 9]	0.48

AHI, Apnea hypopnea index; CPAP, Continuous positive airway pressure; ESS, Epworth sleepiness scale; NM+MAD, Nasal mask with associated mandibular advancement device; ONM, Oronasal mask; QSQ, Quebec sleep questionnaire

* Results are presented as changes in score (Δ) (median [Interquartile]) between baseline and evaluation for both interfaces.

† A visual analogue scale (0–10) was used to measure the overall level of satisfaction with ONM or NM+MAD 0 indicates very dissatisfied and 10 highly satisfied. For Pain, 0 indicates worst pain and 10 no pain. For leaks: 0 indicates major leaks and 10 the absence of leaks

Figure 1: Study flow chart

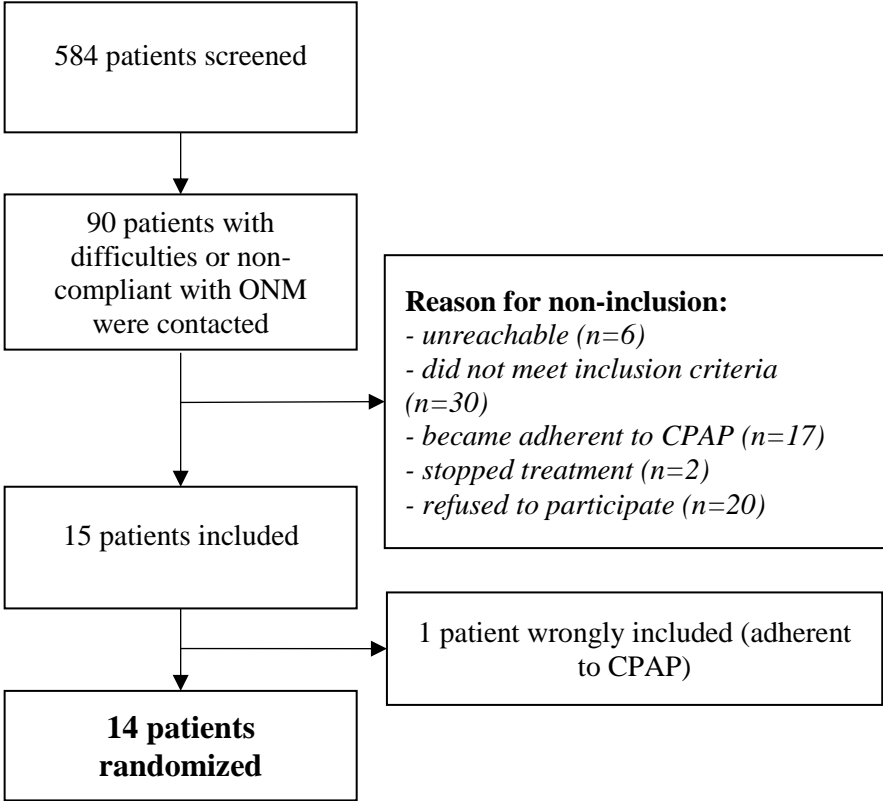
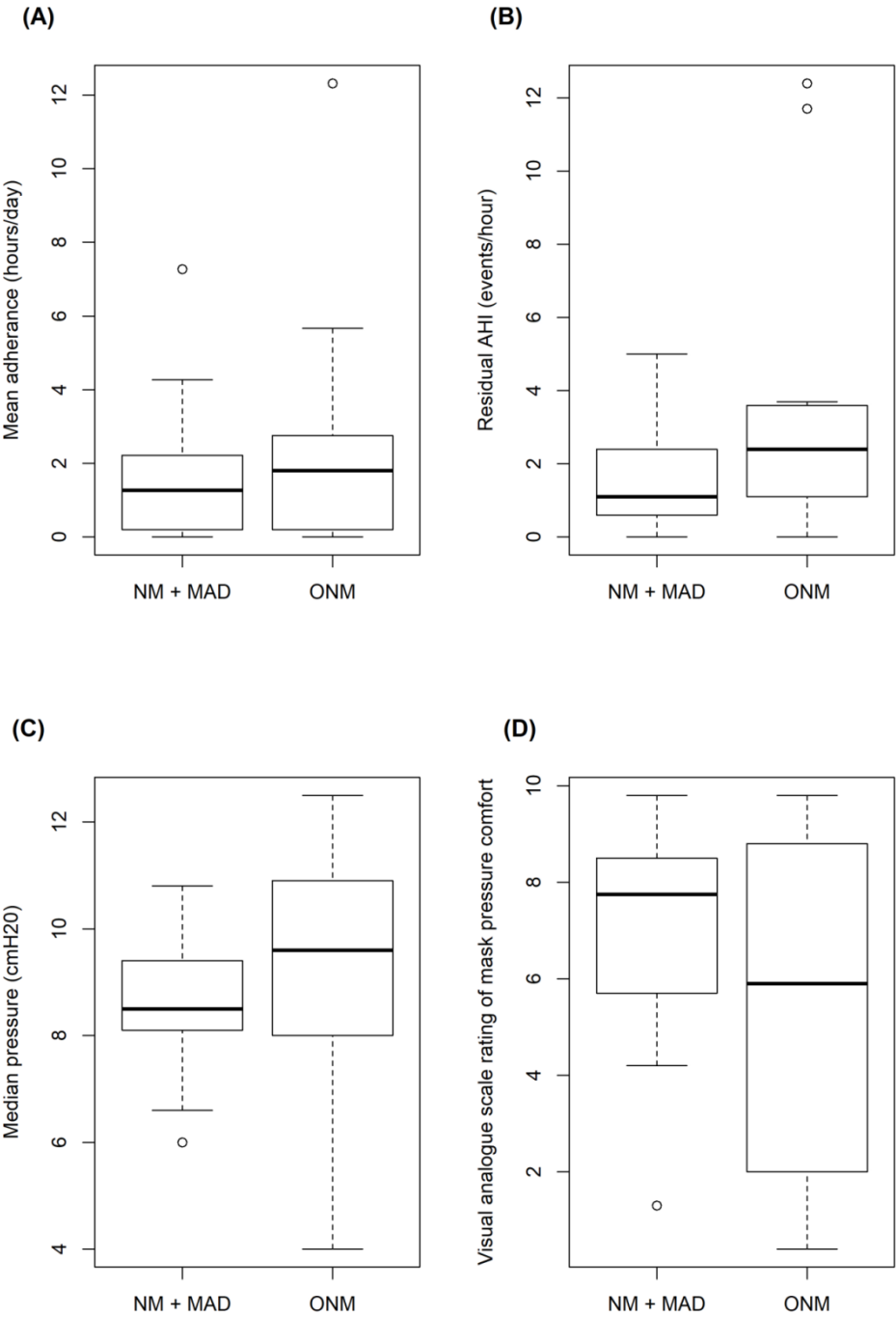


Figure 2: Adherence, efficacy and tolerance of combined therapy with a nasal mask and mandibular advancement device compared to an oronasal mask

(A) Mean CPAP adherence collected using CPAP built-in software (Rescan 5.5.0) during a one-month period. (B) Mean residual AHI estimated by CPAP built-in software for each one-month treatment modality. (C) Median delivered pressure for each one-month treatment modality. (D) Mean pressure related comfort (visual analogue scale). NM+MAD, Nasal mask combined with mandibular advancement device; ONM: oronasal mask.



SUPPLEMENTARY MATERIAL

Adherence to CPAP with a nasal mask combined with mandibular advancement device versus an oronasal mask: A randomized crossover trial

Antoine Léotard^{1,3}, Matthieu Lesgoirres², Najeh Daabek^{1,2}, Marius Lebret^{1,2}, Sebastien Bailly^{1,3}, Alain Verain³, Frédéric Series⁴, Jean-Louis Pépin^{1,3}, Jean-Christian Borel^{1,2}.

¹ HP2, INSERM U1042, Univ. Grenoble Alpes, Grenoble, F-38000 France

² AGIR à dom. Association, Meylan, F-38240 France

³ Sleep and exercise laboratory, Thorax-Vaisseaux department Grenoble-Alps Univeristy Hospital

⁴ Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ)
Université Laval, Québec, QC, G1V4G5, Canada

Corresponding author: LEBRET Marius

Adresse : AGIR à dom. Association

36 bd du Vieux Chêne

38240 MEYLAN, France

E-mail : mariuslebret@gmail.com

Phone : +33(0)618561003

Fax : +33(0)476747702

METHODS

Ineligibility criteria

- severe or unstable concomitant cardio-metabolic comorbidity
- uvulo-palato-pharyngoplasty or marked upper airway anatomic abnormalities
- contraindication to mandibular advancement device according to dentist advice (author A.V) (i.e.: not enough teeth, periodontally compromised teeth or mobile teeth).
- Significant nasal resistance (ie, unable to breathe through the nose comfortably at rest with the mouth closed).
- Participating in or willing to participate in weight loss and/or smoking cessation programs during the study period

Mandibular advancement device

Two types of monobloc MAD were used. MAD were confectioned and fitted by one ~~qualified~~ experienced senior dentist (A.V) during the week preceding inclusion. The first type was a pre-formed thermoplastic MAD (Blue-Pro®; BluSom, ORVAULT, France) (<https://www.bluepro.pro/>). In case of inability to fit the Blue-pro®, a custom-made (individualized) MAD was confectioned. MAD were adjusted to 50% or less of subject maximal voluntary protrusion in order to improve comfort. Out of 15 patients, 6 patients were issued with a pre-formed MAD, and 9 with a custom-made MAD. There was no specific titration or acclimatization period for the MAD. In case of intolerance, or any kind of problem with the MAD, patients could contact the dentist for adjustment of the MAD. Both custom-made and pre-formed MAD were of the monobloc type meaning that the mandible and maxillary bones could not be moved independently from each other. Bite opening was thus limited to the thickness of the material between lower and upper teeth (See Figure E1).

Nose questionnaire

At inclusion, patients completed the validated French version of the NOSE questionnaire.[1] This self-administered questionnaire measures nasal obstruction perceived by the patient in the last month using five items, each rated from 0 to 20 on a 5-point Likert scale. The total score represents the sum of the responses to the five items and ranges from 0 to 100. Higher scores indicate more severe symptoms.[2]

The Quebec Sleep Questionnaire (QSQ)

The QSQ is a validated measure of health-related quality of life in patients with OSA and is sensitive to treatment induced changes.[3] The QSQ assess sleep quality and its impact on activities of daily living, emotions and social interactions. The QSQ was completed at baseline and after each one-month treatment period.

Interface comfort questionnaire

A Visual Analog Scale (VAS) was used to rate several aspects relating to the comfort of the interfaces. For each question 0 was the worst score and 10 the best: (i) Is the interface easy to set up and adjust? (ii) Is the interface comfortable? (iii) How much are you bothered by leaks around the mask? (iv) How much does mouth leaks bothers you? (v) How much does nasal and / or oral dryness bothers you? (vi) How much are you bothered by runny nose in the morning? (vii) How comfortable is the pressure? (viii) Are you satisfied with your treatment?

Epworth sleepiness scale

The Epworth Sleepiness Scale (ESS) is a validated measure of sleepiness commonly used in patients with obstructive sleep apnea (OSA). In a sleep clinic population, the French version of the ESS performed similarly to the English version.[4] The ESS was self-administered at baseline and after each one-month treatment period.

Sample size estimation and Statistical Analysis

The sample size was based on an increase of 1.5 (SD \pm 2) hours/night in CPAP adherence with the mandibular advancement device associated with a nasal mask compared to the oronasal mask.

Considering the cross-over design, a total 35 patients were required to detect this difference with a power of 0.8 and alpha risk at 5%.

Table E1: Baseline demographic features of treated OSA patients with self-reported mouth leaks or oronasal CPAP management

Variable	Median	IQ
Male sex, n (%)	15 (100)	
Age (years)	61	[44; 68]
BMI (Kg/m ²)	30.6	[26.6; 34.3]
Neck circumference (cm)	42	[40; 44]
Mallampati score	3.5	[3; 4]
Nose score (/20)	9.5	[5; 13]
AHI at diagnosis (event/h)	47.5	[32.5; 55.7]
CPAP pressure at baseline (cmH ₂ O)	7.0	[6.3; 8.2]
Mean adherence at baseline* (hour)	1.53	[0; 2.33]
Epworth at baseline	7.5	[4; 11]
QSQ at baseline	168.5	[140; 195]

AHI, Apnea hypopnea index; BMI, Body mass index; CPAP, Continuous positive airway pressure; QSQ, Quebec sleep questionnaire

*Mean adherence was extracted from the CPAP built-in software among the last 7 days period.

Figure E1: The two types of monobloc mandibular advancement devices used in combination with a nasal mask.



- A. Pre-formed thermoplastic MAD (Blue-Pro®; BluSom, ORVAULT, France) (<https://www.bluepro.pro/>). (n=6)
- B. Custom made individualized MAD. If the Blue-pro® could not be fitted, a custom-made (individualized) MAD was confectioned. (n=9)

REFERENCES

- 1 Marro M, Mondina M, Stoll D, *et al.* (2011) French validation of the NOSE and RhinoQOL questionnaires in the management of nasal obstruction. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 144:988–93
- 2 Lipan MJ, Most SP (2013) Development of a severity classification system for subjective nasal obstruction. *JAMA Facial Plast Surg* 15:358–61.
- 3 Lacasse Y, Bureau M-P, Sériès F (2004) A new standardised and self-administered quality of life questionnaire specific to obstructive sleep apnoea. *Thorax* 59:494–9.
- 4 Kaminska M, Jobin V, Mayer P, *et al.* (2010) The Epworth Sleepiness Scale: self-administration versus administration by the physician, and validation of a French version. *Can Respir J* 17:e27-34.

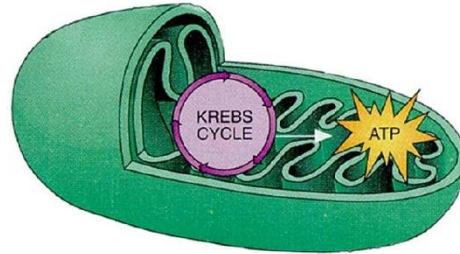


The Editor recommends this issue's articles to the reader*

*These articles are freely available to read, download and share.

The adverse effect of occult iron deficiency on rehabilitation outcomes in COPD patients

Iron availability plays an important role in skeletal muscle bioenergetics by facilitating oxygen utilization in the mitochondrial respiratory chain. Occult iron deficiency is common in COPD and can be the result of either a depletion of iron body stores or impaired iron availability due to systemic low-grade inflammation. In this study, iron deficiency without anemia (a reduction in blood hemoglobin concentration) was expected to be related to decreased maximum exercise performance and reduced effect of exercise training in COPD patients. The authors prospectively studied 70 non-anaemic COPD candidates who took part in a standard training program. Occult iron deficiency was prevalent in almost half of the study participants and was not related to COPD severity. The study showed that COPD patients with occult iron deficiency had a lower maximum exercise capacity and decreased capacity to sustain exercise. The study also reported lower training-induced responses in terms of changes in exercise capacity, perhaps explicable by impaired skeletal muscle bioenergetics. The research highlights the need to look for occult iron deficiency in COPD candidates involved in rehabilitation programs. The authors suggest that correcting iron deficiency in patients with COPD could be a way to optimize the physiological effects of rehabilitation programs.

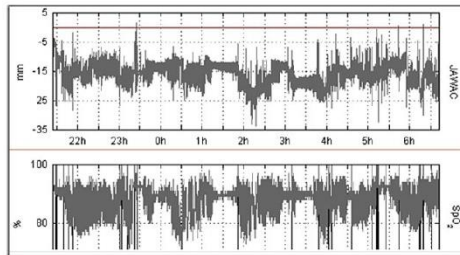


Caption: Mitochondrial oxygen utilization modulates skeletal muscle bioenergetics

See full publication: Barberan-García A, Rodríguez DA, Blanco I, Gea J, Torralba Y, Arbilla-Etxarri A, Barberà JA, Vilaró J, Roca J and Orozco-Levi M. Non-anaemic iron deficiency impairs response to pulmonary rehabilitation in COPD. *Respirology* 2015; 20 (7): 1089–1095.

What triggers frequent mouth opening during sleep in people with OSA?

Mouth opening is sometimes observed during obstructive sleep apnea (OSA). It is particularly problematic when patients are being treated with continuous positive airway pressure (CPAP) because the mouth opening causes a leak and results in decreased effectiveness of the treatment. This study measured mouth opening during sleep in OSA by measuring the movement of the mandible (chin) using a midsagittal mandibular movement magnetic sensor, which measured the distance in mm between two parallel, coupled, resonant circuits placed on the forehead and on the chin. Patients were studied while CPAP was delivered via a nasal or an oronasal mask. The authors of the study reported that mouth opening happens more frequently in men and was related to an increased nasal resistance, as assessed by the NOSE questionnaire. The study helps to better understand the mechanisms leading to mouth opening and air leakage, which presents a potential reason for decreased effectiveness of CPAP in some patients with OSA.



Caption: The signal of the mandibular position is interpreted as following: the more negative the value of the signal becomes, the lower the mandible position and the greater the mouth opening is. In the presence of an upper airway obstruction, the changes in mandibular position are driven by the respiratory cycle.

See full publication: Lebre M, Arnol N, Contal O, Martinot JB, Iamisier R, Pepin J-L and Borel J-C. Nasal obstruction and male gender contribute to the persistence of mouth opening during sleep in CPAP-treated obstructive sleep apnoea. *Respirology* 2015; 20 (7): 1123–1130.

ORIGINAL ARTICLE

Nasal obstruction and male gender contribute to the persistence of mouth opening during sleep in CPAP-treated obstructive sleep apnoea

MARIUS LEBRET,^{1,2} NATHALIE ARNOL,^{2,3} OLIVIER CONTAL,⁴ JEAN BENOÎT MARTINOT,⁵
RENAUD TAMISIER,^{3,6} JEAN-LOUIS PEPIN^{3,6,*} AND JEAN-CHRISTIAN BOREL^{2,3,*}

¹University Pierre and Marie Curie-Paris VI, Paris, ²AGIR à dom. Association, La Tronche, ³HP2 laboratory INSERM U1042, University Grenoble Alpes, ⁴Department of Physiology and Sleep, Albert Michallon Hospital, Grenoble, France, ⁵University of Health Sciences (HESAV), University of Applied Sciences and Arts of Western Switzerland (HES-SO), Lausanne, Switzerland, and ⁶Department of Pneumology, St Elisabeth Hospital, Namur, Belgium

ABSTRACT

Background and objective: During continuous positive airway pressure (CPAP) treatment, some patients with obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) require an oronasal mask (ONM) to prevent excessive mouth leakage. Factors contributing to sleep-related mouth opening under CPAP treatment remain known. We compared mouth opening during sleep in patients treated with CPAP by nasal mask (NM) versus ONM.

Methods: Cross-sectional prospective study; patients treated with CPAP for at least 4 months underwent a sleep recording using a type 4 monitoring device (Brizzy-Nomics) that records mouth opening via a magnetometric distance meter. Clinical assessment included anthropometry, smoking status and the Mallampati score. Nasal obstruction was assessed by the Nasal Obstruction Symptom Evaluation questionnaire.

Results: Thirty-eight patients were included, 34 analysed (22 men; age = 57.4 (53; 62) years; body mass index = 32.6 (29.1; 35.2) kg/m²; median (25th; 75th)). Twenty-seven patients were treated with NM and seven with ONM. Patients with ONM were more often active smokers and tended to have greater nasal obstruction and lower forced expiratory volume in 1 s. They also exhibited a greater mouth opening during sleep (median (25th;75th) = 13.0 (11.0; 15.0) vs 6.0 (5.0; 10.0) mm, $P < 0.001$) and a higher oxygen desaturation index (9.5 (6.2; 15.5) vs 2.9 (1.0; 6.1) events/h, $P = 0.009$). In multivariate analysis, male gender and nasal obstruction were independently associated with mouth opening under ONM CPAP treatment.

SUMMARY AT A GLANCE

Some patients using oronasal masks for their CPAP treatment keep their mouths open even after several months of treatment: Nasal obstruction is one expected determinant of the persistence mouth opening. Anthropometric features may also contribute to this phenomenon which needs to be better understood.

Conclusions: After several months of CPAP treatment, some patients using ONM persist in keeping their mouths open at night. Nasal obstruction and male gender contribute to this phenomenon.

Key words: sleep apnoea, masks, mouth opening, nasal obstruction.

Abbreviations: AHI, apnoea-hypopnoea index; CPAP, continuous positive airway pressure; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; ONM, oronasal mask; OSAS, obstructive sleep apnoea syndrome; PSG, polysomnography; SpO₂, pulse oxygen saturation.

INTRODUCTION

Continuous positive airway pressure (CPAP) is the first-line treatment for moderate to severe obstructive sleep apnoea (OSA).¹ CPAP adherence is crucial for improvement of symptoms² and to reduce cardio-metabolic consequences.³ Adherence depends on several mechanisms such as the self-perceived benefit/inconvenience ratio, social status,⁴ depressive status and technological aspects. Among this latter, the type of mask may impact on CPAP adherence.⁵ The choice of the mask is essential for CPAP treatment to be successful.

Nasal masks are most commonly used.⁶ Oronasal masks, covering the nose and mouth, are usually

Correspondence: Jean-Christian Borel, AGIR à dom. Association, 19, Bd des Alpes, 38700 La Tronche, France. Email: j.borel@agiradom.com

*JLP and JCB contributed equally to this study.

Conflict of Interest Statement: JCB and JLP have a pending patent with NOMICS, Liège, Belgium.

Received 8 December 2014; invited to revise 2 February 2015; revised 23 February 2015; accepted 30 March 2015 (Associate Editor: Safwan Badr).

offered either as a second choice when patients report mouth leaks during CPAP treatment with a nasal mask or immediately when patients have severe nasal obstruction or report sleeping with their mouth open.⁷

There is a close link between obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome and mouth breathing during sleep. During an obstructive respiratory event, respiratory effort increases and recruitment of supra-hyoid muscles, mylohyoid, geniohyoid and genioglossus cause mouth opening, which is not compensated by the jaw closing muscles, masseter, internal pterygoid and temporalis.^{8,9} Mouth opening in turn induces mandibular retrusion, decreases pharyngeal diameter,¹⁰ reduces the mechanical efficiency of the pharyngeal dilator muscles¹¹ and increases pharyngeal resistance and collapsibility.¹²

CPAP treatment with a nasal mask, by alleviating pharyngeal obstructions, reduces sleep time spent in mouth breathing^{13,14} as well as the amplitude of mouth opening movements.¹⁵ However, some patients report mouth leaks under nasal CPAP suggesting the persistence of mouth opening during sleep and require an oronasal mask. In clinical practice, oronasal masks is offered about 25%⁵ of patients treated with CPAP and are often suggested after a few days or weeks of nasal CPAP treatment. The proportion of sleep time spent with the mouth open is usually not documented. The choice of an oronasal mask is based on patient's self-reported symptoms particularly dry mouth, the level of leaks observed with CPAP built-in software and the clinical impression. When an oronasal mask is prescribed, a switch back to a nasal mask is rarely envisaged, implying that mouth opening and mouth leaks may be a long-term condition. However, it has been recently shown that symptoms such as dry mouth and leaks can evolve during treatment with CPAP.¹⁶ Moreover, factors contributing to persistent mouth opening under CPAP remain relatively unknown.

In this context, the main objective of this cross-sectional study was to compare mean mouth opening during sleep in patients with obstructive sleep apnoea syndrome treated with CPAP for several months by nasal and oronasal masks. The secondary objective was to identify independent characteristics of patients with persistent mouth opening during CPAP therapy.

METHODS

This was a cross-sectional prospective study. Our institutional review board (IRB-6705) approved this study, and all patients included signed written informed consent.

Study participants

Between February and May 2014, patients (aged ≥ 18 years) with moderate to severe obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) followed by our sleep clinic and fulfilling the following criteria were asked to participate: (i) patients treated at home exclusively with

auto-adjusted CPAP for at least 4 months; (ii) using a nasal mask or oronasal mask; and (iii) objective CPAP adherence obtained from built-in time counters in the CPAP devices of greater than 3 h/night.

Study procedures

Recording during sleep

All included patients underwent a single-night sleep recording under CPAP at home using a type 4 monitoring device (Brizzy Nomics, Liege, Belgium).¹⁷ This device records blood oxygenation (pulse oxygen saturation (SpO₂)), body position, mandible position and mandible movements. Patients used their own mask. Data of the 95th percentile pressure and non-intentional leaks L/min were also downloaded from the CPAP device (S9 Autoset RESMED, Sydney, Australia).

Clinical assessment

OSAS severity, lung function and arterial blood gas values just before starting CPAP were collected from patient's medical charts.

Anthropometric data (weight, height, neck and waist circumferences), smoking status and the Mallampati score were recorded. Nasal obstruction was assessed by the validated French version of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) questionnaire. NOSE is an auto-questionnaire consisting of five items each scored using a 5-point Likert scale from 0 to 20. The total score represents the sum of the responses to the five items and ranges from 0 to 100.¹⁸ Higher scores indicate greater obstruction.

Determination of mouth opening and mandible movements

A mid-sagittal mandibular movement magnetic sensor (Brizzy Nomics, Liege, Belgium) measured the distance between two parallel, coupled, resonant circuits placed on the forehead and on the chin (Fig. 1). The transmitter generated a pulsed magnetic wave of low energy at 10 Hz. The change in the magnetic field recorded at the receiver is inversely related to the distance between the chin and forehead probe. The resolution of the measurement was 0.1 mm. The signal was interpreted as follows: the greater the value of the signal, the lower the mandible position, reflecting wider opening of the mouth. Mandible behaviour has been shown as a reliable marker of respiratory effort during sleep.¹⁹ An automatic analysis of mandible movement has been previously developed for the scoring of apnoea-hypopnoea events,^{9,20,21} the scoring of sleep/wake phases^{22,23} as well as micro-arousals.²¹ In the present study, the automatic analysis of this signal was used to assess (i) the mean value of mouth opening over the entire sleep period and (ii) the mean amplitude of the mandible oscillation. The mandibular movement signal was expressed as an absolute value (mm).

Sample size

Since no published data were available, we hypothesized that patients treated with CPAP+ oronasal

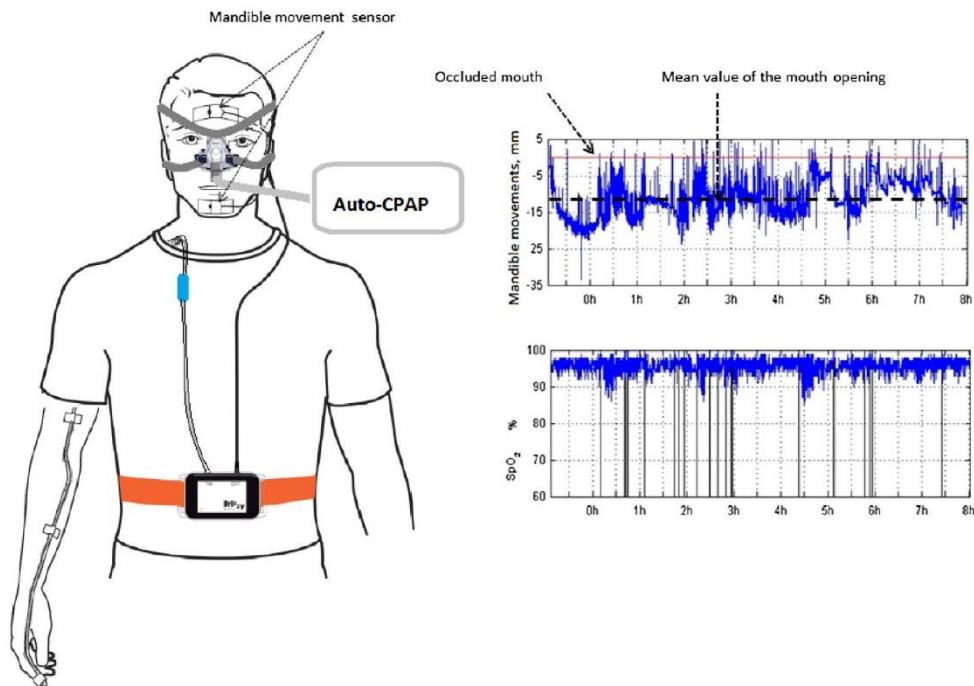


Figure 1 Schematization of the type 4 monitoring device (Brizzy Nomics, Liege, Belgium) used for sleep recording under continuous positive airway pressure (CPA) at home. The device includes (i) two sensors placed on the median line of the face on the forehead and on the chin; the mandible movement signal corresponds to the distance between the two sensors; (ii) oximeter; (iii) body position.

mask had the same mean mouth opening during sleep as OSAS patients without CPAP. Senny *et al.*¹⁵ showed that the mean mouth opening in OSAS patients decreased from -9.1 ± 3.5 mm (mean \pm standard deviation) in spontaneous breathing to -5.8 ± 3.5 mm under nasal CPAP. Considering such differences in mouth opening between patients who had a nasal mask versus patients who had an oronasal mask, a total number of 36 patients had to be included to show a significant difference ($\alpha = 0.05$, power = 80%).

Statistical analysis

Data were analysed using Statistical Analysis System (SAS) software version 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Continuous data were expressed as median (25th; 75th percentiles) and categorical data as percentage.

Differences in characteristics between patients who had a nasal mask and those who had an oronasal mask were tested using chi-square or Fisher Exact tests for categorical data and Mann-Whitney non-parametric tests for continuous data. To take into account the risk of multiple comparisons, results are also presented with and without Holm-Bonferroni correction.²¹

To achieve the secondary objective of identifying the independent characteristics linked with mouth opening, two steps were used: (i) univariate linear regression models were used to determine variables associated with mean mouth opening; (ii) variables associated with mouth opening (with a P -value < 0.1) were introduced into a stepwise selection procedure in multivariate linear regression models. Before the stepwise selection, co-linearity between variables (defined $r > 0.4$) was verified by Pearson's or Spearman's coefficient or Cramer's V .

RESULTS

Patients' characteristics

Fifty-five patients were asked to participate; 17 patients declined, 38 were included. Three patients were excluded because they were treated with fixed CPAP; two patients had an oronasal, one a nasal mask. The nocturnal recording was lost for one patient (nasal mask). The analysis was performed on 34 patients, 27 treated with a nasal mask, seven with an oronasal mask. At inclusion, the duration of CPAP treatment for the whole group was 7.5 (6; 9.7) months (median (25th; 75th)) (Table 1).

Table 1 Patients' characteristics

	Whole group (n = 34)	Nasal mask (n = 27)	Oronasal mask (n = 7)	P-value*	P-value**
Anthropometry					
Age (years)	57.5 (53.0; 62.0)	58.0 (51.0; 62.6)	57.00 (54.9; 61.1)	0.798	1.0
Gender (% males)	64.7	59.3	85.7	0.378	1.0
BMI (kg/m ²)	32.6 (29.1; 35.2)	32.1 (28.3; 34.6)	33.90 (29.1; 38.1)	0.580	1.0
Neck circumference (cm)	43.0 (39; 44)	42.5 (38; 44)	43.0 (40; 50)	0.479	1.0
Waist circumference (cm)	114 (107; 123)	113 (107; 121)	123.00 (104; 127)	0.332	1.0
Mallampati score					
≤2 (%)	73.5	73.4	85.7	0.644	1.0
≥3 (%)	26.5	26.6	14.3		
Active smoking (%)	5.9	0	28.6	0.037	0.296
NOSE score (0–100)	13 (5; 50)	10 (5; 40)	55 (15; 55)	0.078	0.546
Respiratory function					
FEV ₁ (% predicted value)	106 (94; 116)	107 (103; 119)	100 (76; 108)	0.074	0.296
FEV ₁ /FVC	83 (76; 88)	84 (76; 89)	80 (73; 84)	0.180	0.540
PaO ₂ (mm Hg)	83 (77; 90)	83 (78; 90)	86 (78; 87)	0.880	1.0
PaCO ₂ (mm Hg)	36 (33; 39)	36 (33; 39)	36 (34; 41)	0.530	1.0
Sleep apnoea severity (at diagnosis)					
AHI (events/hour)	45 (35; 74)	44 (35; 80)	58 (33; 70)	0.898	1.0
Mean nocturnal SpO ₂ (%)	92.0 (91.0; 94.0)	92.2 (91.0; 94.0)	90.8 (89.2; 92.0)	0.032	0.096
Epworth Sleepiness Scale (0–24)	9 (7; 12)	9 (7; 12)	9 (6; 16)	0.847	1.0
Characteristics of CPAP treatment					
CPAP adherence (h/night)	6.4 (4.5; 7.4)	6.4 (4.5; 7.4)	6.2 (4.0; 8.2)	0.814	0.815
Additional heated Humidification (%)	38	22	100	<0.001	0.001

*P-value = Comparison between nasal mask versus oronasal mask; **P-values represent P-values with Holm–Bonferroni correction for multiple comparisons.

Continuous data were expressed as median (25th; 75th) and categorical data as percentage.

AHI, Apnoea–Hypopnea Index; BMI, body mass index; FEV₁ (% predicted value), forced expiratory volume in 1 s expressed in percentage of predicted value; FVC, forced vital capacity; NOSE Score, Nasal Obstruction Symptom Evaluation score.

Table 2 Self-reported symptoms which contributed to switching from nasal to oronasal mask

Patient no.	Persistent upper airway dryness	Leaks	Nasal obstruction	Mouth opening
1	—	Yes	Yes	—
2	Yes	Yes	Yes	Yes
3	Yes	Yes	—	Yes
4	—	Yes	—	—
5	—	—	Yes	Yes
6	—	—	—	Yes
7	—	—	Yes	Yes

Patient 7 received an oronasal mask from the beginning of treatment with auto-CPAP. CPAP, continuous positive airway pressure.

Anthropometric variables were comparable among patients treated with oronasal and nasal masks. Although sleep apnoea severity, estimated by the apnoea–hypopnoea index (AHI), was comparable in both groups, mean nocturnal SpO₂ during spontaneous breathing at the time of diagnosis was lower in patients treated with an oronasal mask. Patients treated with an oronasal mask tended to have greater nasal obstruction and a lower FEV₁.

All patients but one treated with oronasal mask had been initiated to CPAP with a nasal mask and have been changed to an oronasal mask between 7 and

232 days of treatment. The patient who was immediately treated with oronasal mask, reported chronic nasal obstruction and oral breathing during sleep; his NOSE score at inclusion was high (60/100). In the six remaining patients, four patients reported two symptoms or more which provide a rationale for switching from nasal to oronasal mask (Table 2).

All patients with oronasal masks needed additional heated air humidification compared to 22% of patients with nasal masks, CPAP adherence was equivalent in both groups.

Features of sleep recording under CPAP according to the type of mask

Figure 2 shows features of the sleep recording according to the type of mask. Patients treated with oronasal mask had greater mean mouth opening during the night (a). Additionally, the oxygen desaturation index (at 3%) was higher in patients with oronasal masks than in patients with nasal masks (c) although the 95th percentile pressure was not different in the two groups (e). Non-intentional leaks tended to be more important in patients with oronasal masks (f).

Patients' characteristics linked with mouth opening

Table 3 and Figure 3 show the characteristics that were associated with mean mouth opening. Male gender, active smoking, nasal obstruction, neck circumference and lower FEV₁ were significantly associated with mouth opening during sleep.

In multivariate analysis (Table 4), male gender and nasal obstruction remained independently associated with mouth opening during sleep.

DISCUSSION

The main findings of this study are: (i) patients treated with an oronasal mask had more mean mouth

opening during the night than patients treated with nasal masks; (ii) patients using oronasal mask had a greater oxygen desaturation index than patients on nasal masks; (iii) active smoking, nasal obstruction, male gender, larger neck circumference and lower FEV₁ were linked with mouth opening in univariate analysis; and (iv) in a multivariate analysis, male gender and nasal obstruction remained independently associated with mouth opening.

Previous randomized cross-over control studies comparing oronasal versus nasal masks^{25–28} have included patients who were either CPAP naïve^{27,28} or already on effective long-term treatment with nasal CPAP without a chinstrap,²⁵ therefore they did not necessarily need an oronasal mask. In the present study was different since an oronasal mask was mainly provided in second intention to counteract mouth leaks with a nasal mask. Our results show that even after several months of CPAP, patients using ONM persist in keeping their mouths open at night. Moreover, the oxygen desaturation index was also greater in patients with oronasal masks suggesting a lower degree of control of sleep-related respiratory events. This is in accordance with previous published studies^{25–28} that showed a higher residual AHI under oronasal compared to nasal masks. The greater residual AHI could in part be related to the weight of the

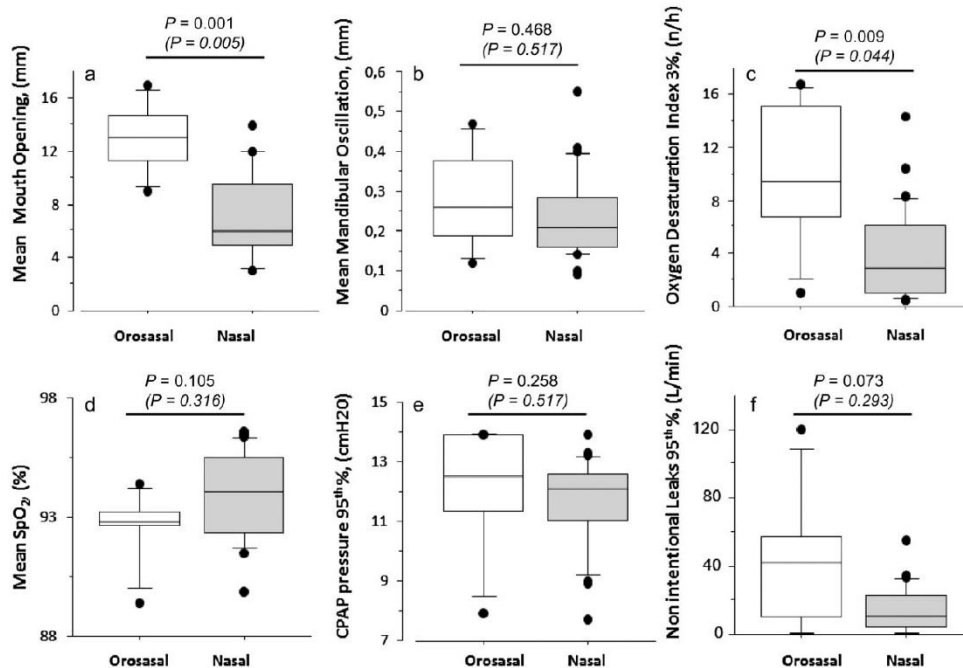


Figure 2 Features of sleep recording according to the type of mask. Differences between patients who had a nasal mask and those who had an oronasal mask were tested using Mann-Whitney non-parametric tests. *P*-values represent *P*-values with Holm-Bonferroni correction for multiple comparisons.

Table 3 Patients' characteristics according to mouth opening (univariate linear regression analysis)

	Regression coefficient	95% CI	P-value
Age	0.00	(-0.13; 0.14)	0.997
Gender (male vs female)	4.53	(2.14; 6.92)	<0.001
BMI	0.02	(-0.26; 0.31)	0.800
Active smoking (yes vs no)	5.56	(0.03; 11.1)	0.049
Neck circumference	0.41	(0.13; 0.13)	0.006
Waist circumference	0.07	(-0.03; 0.18)	0.146
Mallampati score (3;4 vs 1;2)	-2.63	(-5.62; 0.37)	0.083
FEV ₁	-0.09	(-0.16; -0.01)	0.022
FEV ₁ /FVC	-0.11	(-0.23; 0.002)	0.055
PaO ₂	-0.05	(-0.18; 0.07)	0.394
PaCO ₂	-0.03	(-0.32; 0.26)	0.831
NOSE Score (≥50 vs < 50)	4.02	(1.24; 6.81)	0.006
AHI	-0.02	(-0.07; 0.04)	0.576
Epworth Sleepiness Scale	-0.002	(-0.34; 0.33)	0.989

AHI, Apnoea-Hypopnea Index; BMI, body mass index; CI, confidence interval; FEV₁ (% predicted value), forced expiratory volume in 1 s expressed in percentage of predicted value; FVC, forced vital capacity; NOSE Score, Nasal Obstruction Symptom Evaluation score.

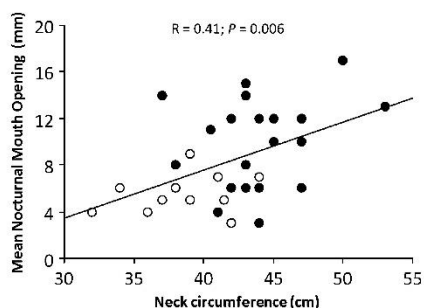


Figure 3 Linear regression between mean mouth opening (expressed in mm) and Neck Circumference (expressed in cm). Open circles = women (one missing data); Black circles = men

Table 4 Patients' characteristics according to mouth opening (stepwise selection procedure in multivariate linear regression model)

Variables	Regression coefficient	95% CI	P-value
Gender (male vs female)	4.442	(2.394; 6.489)	0.0001
NOSE Score ≥50 versus < 50	3.904	(1.686; 6.122)	0.0011
Adjusted R ²	0.4865		

NOSE score, Nasal Obstruction Symptom Evaluation score.

mask on the chin and the headgear straps of the oronasal mask that put pressure on the mandible, displacing it backwards and therefore inducing an increase in pharyngeal resistance.^{7,29} Interestingly, while the oxygen desaturation index was greater with oronasal masks, the 95th percentile pressure deliv-

ered by the auto-PAP was not different between nasal and oronasal masks. This finding is in agreement with Teo *et al.*²⁹ who also used auto-titrating PAP. In contrast, using polysomnography (PSG)-guided PAP titration, Ebben *et al.* have shown that oronasal masks required higher pressure levels than nasal masks.²⁷ Thus, the ability of auto-titrating PAP to set appropriate pressures in patients who keep their mouths open while using an oronasal mask could be questioned. It might be hypothesized that the pressure has not been adequately titrated by using auto-titrating CPAP and that persistent mouth opening is the consequence of an elevated upper airway resistance and obstructive events. However, the design of the present study did not allow to delineate the respective importance of mechanisms contributing to mouth opening and oxygen desaturation index between patients treated with nasal mask versus oronasal masks. Moreover, it is possible that the oronasal mask by itself promotes mouth opening by pressing on the jaw. In further studies, it would be interesting to explore if mouth opening persists in patients with a nasal mask and an oronasal mask, respectively, after PSG titration.

Beyond these technical considerations, patients treated with oronasal masks were more often active smokers, tended to have a lower respiratory function (FEV₁) and greater nasal obstruction. Nasal obstruction that can be aggravated by active smoking is a well-known key factor in the persistence of mouth breathing and mouth opening under CPAP.³⁰ Treating nasal obstruction reduced mouth breathing during sleep.³¹⁻³³

Anthropometric variables such as male gender, neck circumference and respiratory function (FEV₁) were also linked with mouth opening in univariate analysis. Fernandez *et al.*³⁴ have assessed patients' preference when prescribing the mask for non-invasive home ventilation; they observed that patients who preferred an oronasal mask were more often male, and non-invasive ventilation settings with the oronasal mask required around 2 cm H₂O higher

pressure support than settings with nasal masks.³⁴ This study was mainly performed with patients with obesity hypoventilation syndrome who demonstrate an increased work of breathing. This suggests that effort breathing may favour mouth opening and mouth breathing. In our study, male gender was strongly correlated with neck circumference (V Cramer > 0.5), thus this latter variable could not be proposed to the multivariate analysis. However, neck circumference also reflects central fat distribution. Centrally distributed fat has detrimental effects on thoraco-pulmonary mechanics³⁵ and upper airway collapsibility,³⁶ particularly in recumbent positions, increasing the effort breathing,³⁵ and may favor mouth opening during sleep.

This study has some limitations. First, the small number of patients treated with an oronasal mask. The objective was to recruit at least 36 patients from consecutive patients attending our sleep clinic. The ratio of patients treated with oronasal mask versus nasal mask was equivalent to that observed in a large cohort study.⁵ Multiple comparisons should have led to decrease in study power and inflation of the type I error. In order to counteract this problem, we have reported P -values (Holm–Bonferroni correction); as shown with these corrected P -values, comparisons between patients with nasal mask versus oronasal mask have to be taken with caution. These results refer to a first exploratory study that needs to be confirmed by further trials. However, regarding our main objective, even with Bonferroni correction, patients with oronasal mask exhibited a significantly greater mouth opening during sleep than patients with nasal mask.

The second main limitation is that we did not use polysomnography to document sleep duration and residual respiratory events. However, the oxygen desaturation index remains a robust marker of sleep-related respiratory disturbance. Finally, non-intentional leaks tended to be more important in patients with oronasal masks. It was difficult in such a sample to compare several oronasal masks from several brands. Moreover, we cannot formally exclude that the wire of the chin sensor has not interfered with the oronasal mask seal and thus minimally contributed to the leaks; however this wire is lightweight (<1 mm of diameter), and we did not identify leaks related to this wire during the sensor placement.

In conclusion, the present study shows that apnoeic patients using oronasal masks with CPAP keep their mouths open during the night even after several months of treatment. Nasal obstruction is determinant; anatomical and functional abnormalities that increase nasal resistance should be evaluated and if possible treated prior to the initiation of oronasal mask use. The NOSE questionnaire may be a simple tool in this decision process. Others factors such as anthropometric features which contribute to mouth opening need to be better understood.

Acknowledgements

We thank Professor Frédéric Sériès (CRIUCPQ, Laval University, Quebec, Canada) for the fruitful discussion and Dr Alison Foote

(Grenoble Clinical Research Centre) for the English editing. The study was funded by the 'AGIR à dom. Association' and 'Fonds AGIR pour les Maladies Chroniques'.

REFERENCES

- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; **1**: 862–5.
- Weaver TE, Maislin G, Dinges DE, Bloxham T, George CF, Greenberg H, Kader G, Mahowald M, Younger J, Pack AI. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007; **30**: 711–19.
- Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marin JM *et al.* Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; **307**: 2161–8.
- Gagnadoux F, Le Vallant M, Goupil F, Pigeanne T, Chollet S, Masson P, Humeau MP, Bizieux-Thaminy A, Meslier N. Influence of marital status and employment status on long-term adherence with continuous positive airway pressure in sleep apnea patients. *PLoS ONE* 2011; **6**: e22503.
- Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, Sapene M, Martin F, Stach B, Grillet Y, Muir JF, Levy P, Series F *et al.* Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apnoic patients. *PLoS ONE* 2013; **8**: e64382.
- Beccroft J, Zanon S, Lukic D, Hanly P. Oral continuous positive airway pressure for sleep apnea: effectiveness, patient preference, and adherence. *Chest* 2003; **124**: 2200–8.
- Schorr F, Genta PR, Gregório MG, Danzi-Soares NJ, Lorenzi-Filho G. Continuous positive airway pressure delivered by oronasal mask may not be effective for obstructive sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 2012; **40**: 503–5.
- Miyamoto K, Ozbek MM, Lowe AA, Sjöholm TI, Love LL, Fleetham JA, Ryan CF. Mandibular posture during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Arch. Oral Biol.* 1999; **44**: 657–64.
- Senny F, Destine J, Poirrier R. Midsagittal jaw movement analysis for the scoring of sleep apnoeas and hypopnoeas. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2008; **55**: 87–95.
- Vroegop AV, Vanderveken OM, Van de Heyning PH, Braem MJ. Effects of vertical opening on pharyngeal dimensions in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med.* 2012; **13**: 314–16.
- Hollowell DE, Suratt PM. Mandible position and activation of submental and masseter muscles during sleep. *J. Appl. Physiol.* 1991; **71**: 2267–73.
- Meurice JC, Marc I, Carrier G, Series F. Effects of mouth opening on upper airway collapsibility in normal sleeping subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; **153**: 255–9.
- Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2004; **126**: 1248–54.
- Ruhle KH, Nilius G. Mouth breathing in obstructive sleep apnea prior to and during nasal continuous positive airway pressure. *Respiration* 2008; **76**: 40–5.
- Senny F, Maury G, Cambron I, Leroux A, Detiné J, Poirrier R. Mandible behavior in obstructive sleep apnea patients under CPAP treatment. *Open Sleep J.* 2012; **5**: 1–5.
- Ulander M, Johansson MS, Ewaldh AE, Svanborg E, Brostrom A. Side effects to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea: changes over time and association to adherence. *Sleep Breath.* 2014; **18**: 799–807.
- Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R, Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. 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.
- 18 Lipan MJ, Most SP. Development of a severity classification system for subjective nasal obstruction. *JAMA Facial Plast. Surg.* 2013; **15**: 358–61.
 - 19 Martinot J, Denison S, Senny F, Robillard T, Khatwa U, Guenard II. Mandibular movements identify respiratory efforts due to obstructive sleep apnoea in a pre-school child. *Open Sleep J.* 2014; **7**: 1–5.
 - 20 Cheliout-Heraut F, Senny F, Djouadi F, Ouayoun M, Bour F. Obstructive sleep apnoea syndrome: comparison between polysomnography and portable sleep monitoring based on jaw recordings. *Neurophysiol. Clin.* 2011; **41**: 191–8.
 - 21 Maury G, Cambron L, Jamart J, Marchand E, Senny F, Poirrier R. Added value of a mandible movement automated analysis in the screening of obstructive sleep apnea. *J. Sleep Res.* 2013; **22**: 96–103.
 - 22 Senny F, Destine J, Poirrier R. Midsagittal jaw movements as a sleep/wake marker. *IEEE Trans. Biomed Eng.* 2009; **56**: 303–9.
 - 23 Senny F, Maury G, Cambron L, Leroux A, Destine J, Poirrier R. The sleep/wake state scoring from mandible movement signal. *Sleep Breath.* 2012; **16**: 535–42.
 - 24 Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand. J. Statist.* 1979; **6**: 65–70.
 - 25 Bakker JP, Neill AM, Campbell AJ. Nasal versus oronasal continuous positive airway pressure masks for obstructive sleep apnea: a pilot investigation of pressure requirement, residual disease, and leak. *Sleep Breath.* 2012; **16**: 709–16.
 - 26 Ebben MR, Narizhnaya M, Segal AZ, Barone D, Krieger AC. A randomised controlled trial on the effect of mask choice on residual respiratory events with continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Med.* 2014; **15**: 619–24.
 - 27 Ebben MR, Oyegbile T, Pollak CP. The efficacy of three different mask styles on a PAP titration night. *Sleep Med.* 2012; **13**: 645–9.
 - 28 Teo M, Amis T, Lee S, Falland K, Lambert S, Wheatley J. Equivalence of nasal and oronasal masks during initial CPAP titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2011; **34**: 951–5.
 - 29 Borel JC, Gakwaya S, Masse JF, Melo-Silva CA, Series F. Impact of CPAP interface and mandibular advancement device on upper airway mechanical properties assessed with phrenic nerve stimulation in sleep apnea patients. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012; **183**: 170–6.
 - 30 Georgalas C. The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol* 2011; **268**: 1365–73.
 - 31 Koutsourelakis I, Minaritzoglou A, Zakynthinos G, Vagiakis E, Zakynthinos S. The effect of nasal tramazoline with dexamethasone in obstructive sleep apnoea patients. *Eur. Respir. J.* 2013; **42**: 1055–63.
 - 32 Koutsourelakis I, Vagiakis E, Perraki E, Karatza M, Magkou C, Kopaka M, Roussos C, Zakynthinos S. Nasal inflammation in sleep apnoea patients using CPAP and effect of heated humidification. *Eur. Respir. J.* 2011; **37**: 587–94.
 - 33 McLean HA, Urton AM, Driver HS, Tan AK, Day AG, Munt PW, Fitzpatrick MF. Effect of treating severe nasal obstruction on the severity of obstructive sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 2005; **25**: 521–7.
 - 34 Fernandez R, Cabrera C, Rubinos G, Pando A, Galindo R, Rodriguez F, Lopez F, Gonzalez I, Casan P. Nasal versus oronasal mask in home mechanical ventilation: the preference of patients as a strategy for choosing the interface. *Respir. Care* 2012; **57**: 1413–17.
 - 35 Pankow W, Hijjeh N, Schuttler F, Penzel T, Becker HF, Peter JH, von Wichert P. Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscle activity in obese subjects. *Eur. Respir. J.* 1997; **10**: 2847–52.
 - 36 Stadler DL, McEvoy RD, Sprecher KF, Thomson KJ, Ryan MK, Thompson CC, Catcheside PG. Abdominal compression increases upper airway collapsibility during sleep in obese male obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 2009; **32**: 1579–87.

Effectiveness of a lightweight portable auto-CPAP device for the treatment of sleep apnea during high altitude stages of the Dakar Rally: a case report

Marius Lebret^{1,2}
Bernard Wuyam^{1,3}
Dominique Bertrand¹
Christiane Chaudot²
Jean-Louis Pépin^{1,3}
Jean-Christian Borcl^{1,2,3}

¹ Inserm U1042, IHP2 laboratory - Grenoble - Isère - França.

² Agir a dom., Agir a dom. - Meylan - Isère - França.

³ Thorax and vessels division Grenoble Alpes University Hospital, Sleep Laboratory and Exercise Physiology - Grenoble - Isère - França.

⁴ Pulmonary and Sleep clinic, Pulmonary and sleep clinic - St Ismier - isère - França.

ABSTRACT

Sleep-related breathing disturbances are exacerbated at altitude in patients with Obstructive Sleep Apnea (OSA). The objective of this case report was to determine if a portable auto-CPAP device effectively treated sleep apnea across different altitudes. We report the severity of sleep apnea from 60 to 12,000 feet high in a man with severe OSA (Apnea Hypopnea Index at diagnosis = 60 events/hour) during the 2017 Dakar rally over the Andes mountains. The man was equipped with a lightweight portable auto-CPAP device with a narrow window [6-8 cmI₂O]. Pressures delivered and corresponding residual events were assessed at different altitudes. The 95th percentile pressure reached the maximal set pressure at the highest altitudes, and residual AHI increased from 5 events/hour to 45 events/hour at the highest altitudes. Potential mechanisms behind the development of central apnea, and optimal clinical management at altitude are discussed in the light of the findings.

Keywords: Altitude; Acetazolamide; Continuous Positive Airway Pressure; Sleep Apnea Syndromes.

Corresponding author: Marius Lebret.
E-mail: mariuslebret@gmail.com
E-mail: lebretmarius@gmail.com
Received: September 4, 2017; Accepted:
March 16, 2018.

DOI: 10.5935/1984-0063.20180023

Sleep Sci. 2018;11(2):123-126

INTRODUCTION

Sleep-related breathing disturbances are exacerbated at altitude in patients with Obstructive Sleep Apnea (OSA)^{1,2}. At moderate to high altitudes (~5200-8500 feet), exacerbations of obstructive apnea and hypopnea can be adequately treated with automatic continuous positive airway pressure (auto-CPAP)³; however central respiratory events^{4,5} cannot be controlled by auto-CPAP alone³.

Administration of a carbonic anhydrase inhibitor, such as Acetazolamide⁶, along with auto-CPAP is therefore recommended for altitudes above 1600m⁷. Acetazolamide stimulates ventilation by promoting renal elimination of bicarbonates, thus inducing metabolic acidosis. It attenuates post-arousal hyperventilation and loop gain following arousal, reducing central apnea^{8,9}.

This paper reports sleep apnea severity in a man treated with a portable auto-CPAP device, but without acetazolamide, while he worked as a technical assistant during the 2017 Dakar Rally across the Andes Mountains. The aim was to determine if the portable auto-CPAP device (Transcend autoTM mini CPAP), designed for travel, effectively treated sleep apnea across a wide range of altitudes.

CASE REPORT

A 57-year-old man with severe obstructive sleep apnea who had been using an auto-CPAP device (DreamStarTM Auto, SEFAM, France) for 4.5 years consulted his home care provider a few weeks prior to participating in the 2017 Dakar Rally in view of obtaining a portable system. At the time of diagnosis in Grenoble, France (1000 feet) his OSA parameters were as follows: Apnea Hypopnea Index (AHI)=60 events/hour, obstructive AHI=39,3 events/hour, central AHI=4,1 events/hour, mixed AHI=13,8, mean SpO₂=90.1% and Oxygen Desaturation Index: 61.8 events/hour; % of sleep time <90% = 35.8). At 4.5 years, the parameters were: min-max pressures=6-8 cmH₂O, average nightly use=4.5h/night and residual AHI=7.9 events/hour).

Comorbidities included obesity (body mass index-BMI=34.9 kg/m²) and hypertension treated by angiotensin II antagonists, with no cardiovascular events. At Grenoble, in France (altitude <900 feet) the arterial blood gas test showed PaCO₂=86mmHg, PaCO₂=38mmHg and pH=7.39. The exercise test showed a high ventilatory response to hypoxia (0.87 l./min/% SpO₂/kg), i.e. above the threshold associated with an increased risk of acute mountain sickness¹⁰. Acetazolamide was not prescribed because potential adverse effects could not be assessed before departure.

The patient was equipped with the Transcend autoTM mini CPAP device, set to his usual minimal and maximal pressures and using his usual mask (nasal); tolerance was good. He was asked to note the altitude at which he slept each night. On return to France, data from the built-in CPAP software were extracted and analyzed. Figures 1a and 1b show the variations in 95th percentile pressures and the residual apnea-hypopnea index for each bivouac altitude.

The 95th percentile pressure was highest at the highest altitudes (La Paz and Copacabana). The residual AHI, estimated by the built-in software, closely followed the different altitudes. Medication that could potentially impact sleep apnea severity¹¹ (hypnotic, sedative drugs or opioids) were not used during the trip. Alcohol consumption was not accurately documented; the patient reported a consumption <3 units of alcohol per day.

DISCUSSION

The latest CPAP devices are equipped with pressure compensating sensors that can compensate altitude-related drops in atmospheric pressure¹². Manufacturers usually guarantee that devices provide adequate pressure until ~ 8200 feet. In this case report we observed that the 95th percentile pressure reached the maximal set pressure at the highest altitudes (~ 13000 feet), far above the manufacturer's guarantees.

Without the use of acetazolamide, the residual apnea-hypopnea index clearly rose as altitude increased, likely due to the development of central sleep apnea³. The 95th percentile pressure reached the maximal pressure during the four nights at the highest altitudes compared to most other nights during which the pressure was slightly lower (Figure 1a).

Central apnea or hypopnea can occur with narrowing or closing of the upper airway^{13,14}, however auto-CPAP devices may not accurately distinguish between central and obstructive events, thus resulting in inappropriate increases in pressure. Latshang et al.³ reported that median auto-CPAP pressure was significantly higher at 8500 feet compared to 1600 feet, however the increase in pressure due to central events did not occur when acetazolamide was used. These results suggest that when auto-CPAP is used to treat OSA at altitude, acetazolamide should be administered, or the pressure should be fixed.

Altitude conditions are also experienced during long-haul-flights. Commercial aircrafts are pressurized to cabin altitudes of up to 8000 feet. At this altitude, the partial pressure of oxygen falls to the equivalent of 15% oxygen at sea level. The guidelines for passengers with chronic respiratory diseases recommend that individuals with obstructive sleep apnea use their CPAP devices and avoid sleeping tablets, sedatives and alcohol consumption during flights^{15,16}.

Use of acetazolamide during long-haul-flights may be pertinent; however this needs to be evaluated before it is recommended. For patients with severe OSA who are planning long-haul-flights, it might be useful to evaluate the combined use of CPAP and acetazolamide on a Specific Hypoxic Challenge Test (HTC) during sleep, based on a chronic intermittent hypoxia model¹⁷.

This case study has several limitations: first, the patient was not asked to report day to day symptoms, or physical and intellectual performance during the trip¹⁸. Therefore, the clinical consequences of sleep disturbances and tolerance at high altitude could not be estimated. Secondly, the patient was not asked to document his daily alcohol consumption. He reported a moderate consumption (<3 units/day) that was constant

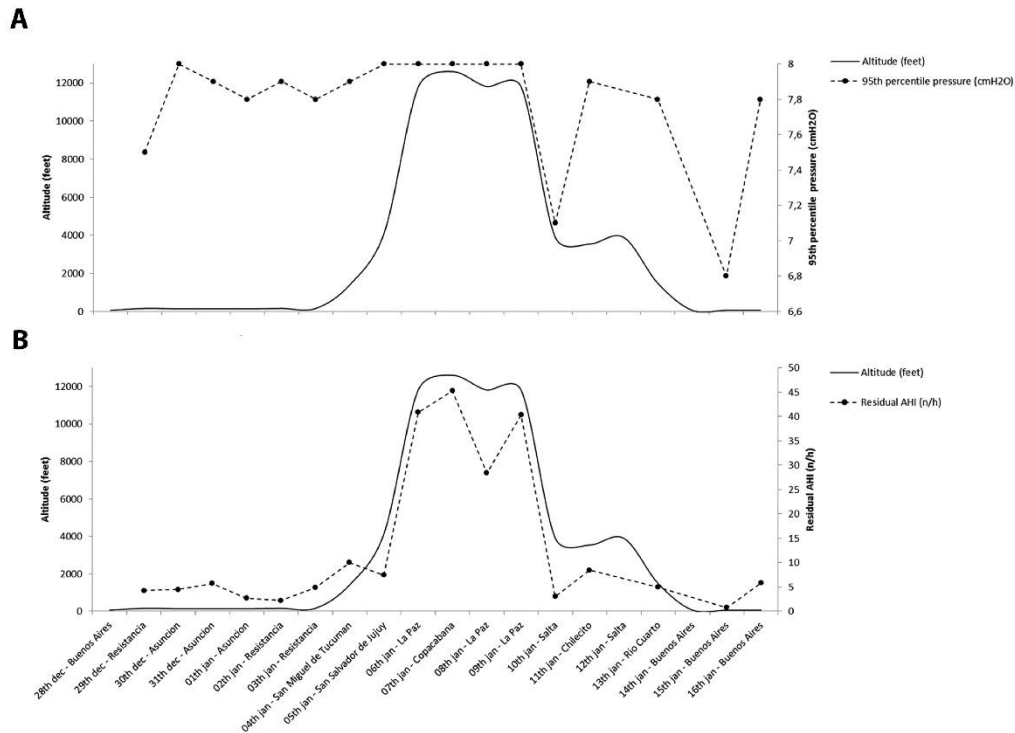


Figure 1. A - Altitude and 95th percentile at each stage of the trip. B - Altitude and residual AHI at each stage of the trip.

throughout the trip. Therefore, although we could not formally exclude an effect of alcohol on sleep-related respiratory events, variations of altitudes were likely the main determinant of the residual AHI. Finally, the range of set pressures on the auto-CPAP device was limited (min-max=6-8 cmH₂O). It might have been more interesting to evaluate the response of the auto-CPAP to a broader range of pressures.

Acknowledgment

We wish to thank Johanna Robertson (PT, PhD) for language editing.

REFERENCES

- Nussbaumer-Ochsner Y, Schuepfer N, Ulrich S, Bloch KE. Exacerbation of sleep apnoea by frequent central events in patients with the obstructive sleep apnoea syndrome at altitude: a randomised trial. *Thorax*. 2010;65(5):429-35.
- Bloch KE, Buenzli JC, Latshang TD, Ulrich S. Sleep at high altitude: guesses and facts. *J Appl Physiol* (1985). 2015;119(12):1466-80.
- Latshang TD, Nussbaumer-Ochsner Y, Henn RM, Ulrich S, Lo Cascio CM, Ledergerber B, et al. Effect of acetazolamide and autoCPAP therapy on breathing disturbances among patients with obstructive sleep apnea syndrome who travel to altitude: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308(22):2390-8.
- Lahiri S, Maret K, Sherpa MG. Dependence of high altitude sleep apnea on ventilatory sensitivity to hypoxia. *Respir Physiol*. 1983;52(3):281-301.
- Patz DS, Swihart B, White DP. CPAP pressure requirements for obstructive sleep apnea patients at varying altitudes. *Sleep*. 2010;33(5):715-8.
- Ulrich S, Nussbaumer-Ochsner Y, Vasic I, Hasler E, Latshang TD, Kohler M, et al. Cerebral oxygenation in patients with OSA: effects of hypoxia at altitude and impact of acetazolamide. *Chest*. 2014;146(2):299-308.
- Bloch KE, Latshang TD, Ulrich S. Patients with Obstructive Sleep Apnea at Altitude. *High Alt Med Biol*. 2015;16(2):110-6.
- Edwards BA, Gonnolly JG, Campana LM, Sands SA, Trinder JA, White DP, et al. Acetazolamide attenuates the ventilatory response to arousal in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2013;36(2):281-5.
- Edwards BA, Sands SA, Tickert DJ, White DP, Butler JP, Owens RL, et al. Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea. *J Physiol*. 2012;590(5):1199-211.
- Richalet JP, Jarmignat P, Poirine T, Lictournel M, Canouï-Poirine F. Physiological risk factors for severe high altitude illness: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(2):192-8.
- Jullian-Desayes I, Revol B, Charcyre F, Camus P, Villier C, Borel JC, et al. Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(4):688-708.
- Fromm RF, Jr, Varon J, Lechin AT, Hirshkowitz M. CPAP machine performance and altitude. *Chest*. 1995;108(6):1577-80.
- Jobin V, Rigau J, Beauregard J, Farre R, Monserrat J, Bradley TD, et al. Evaluation of upper airway patency during Chene Stokes breathing in heart failure patients. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1523-30.
- Sankri-Tarbichi AG, Rowley JA, Badr MS. Expiratory pharyngeal narrowing during central hypocapnic hypopnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(4):313-9.

15. Mestry N, Thirumaran M, Tuggey JM, Macdonald W, Elliott MW. Hypoxic challenge flight assessments in patients with severe chest wall deformity or neuromuscular disease at risk for nocturnal hypoventilation. *Thorax*. 2009;64(6):532-4.
16. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, Buchdahl R, Coker RK, Cummin AR, et al., British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax*. 2011;66 Suppl 1:i1-30.
17. Tamisier R, Gilmartin GS, Launois SH, Pépin JL, Nespoulet J, Thomas R, et al. A new model of chronic intermittent hypoxia in humans: effect on ventilation, sleep, and blood pressure. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(1):17-24.
18. Zhang G, Zhou SM, Yuan C, Tian HJ, Li P, Gao YQ. The effects of short-term and long-term exposure to a high altitude hypoxic environment on neurobehavioral function. *High Alt Med Biol*. 2013;14(4):338-41.

Syndrome d'apnées du sommeil et kinésithérapie

Marius LEBRET^{1,2}, Antoine LEOTARD¹, Jean-Christian BOREL^{1,2}

¹ HP2, INSERM U1042, Univ. Grenoble Alpes, Grenoble, F-38000 France

² AGIR à dom., Meylan, F-38240 France

Auteur correspondant :

Marius LEBRET, PT, MSc

Agir à dom.

36 Chemin du Vieux Chêne,

38244 Meylan

France

mariuslebret@gmail.com

Autres auteurs :

Antoine LEOTARD, MD, MSc

Laboratoire HP2,

Laboratoire d'EFRCR

Entrée Chartreuse CHU Michallon 38043

France

tonio.leotard@gmail.com

Jean-Christian BOREL, PT, PhD

Agir à dom.

36 Chemin du Vieux Chêne,

38244 Meylan

France

j.borel@agiradom.com

Résumé :

Le Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) est un problème de santé publique d'envergure dont la prévalence est d'environ 6% en Europe. Il est caractérisé par des épisodes transitoires et répétitifs d'obstruction des voies aériennes supérieures (VAS) responsable d'une hypoxémie intermittente, d'une fragmentation du sommeil et d'une activation du tonus sympathique. Il entraîne une augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire et métabolique et une somnolence diurne excessive. La Pression Positive Continue (PPC) est le traitement de référence des formes modérées à sévère de SAHOS. Il s'agit d'un dispositif qui pressurise les VAS par l'intermédiaire d'un masque placé sur le nez, ou sur le nez et la bouche du patient. La pression ainsi délivrée prévient les évènements obstructifs, en jouant le rôle d'« attelle pneumatique ». Cependant, certains patients tolèrent mal ce traitement ce qui compromet leur observance. Ainsi, chez ces patients l'activité physique et la rééducation des muscles des VAS pourrait constituer une alternative thérapeutique intéressante. Cependant, ces différentes techniques reposent sur des preuves scientifiques encore limitées. La réalisation d'études complémentaires devra permettre d'homogénéiser les programmes proposés et de les évaluer de façon isolée ou adjuvante à la PPC.

Mots clés : syndrome d'apnée du sommeil, thérapie myofonctionnelle, rééducation oropharyngée, voies aériennes supérieures, activité physique, pression positive continue, obésité, rééducation, kinésithérapie.

Mes liens d'intérêts :

Marius LEBRET : intervention ponctuelles pour SEFAM ; invitations congrès supporté par NOMICS. Co-fondateur de l'organisme de formation continue Health Impact SARL.

Antoine LEOTARD et Jean-Christian BOREL ne déclarent pas de conflits d'intérêt en lien avec ce travail.

Plan

1. Introduction

2. Epidémiologie

3. Physiopathologie et mécanismes

- a. **Obésité**
- b. **Contrôle neuromusculaire**
- c. **Rôle des facteurs morpho-métriques et de l'obstruction nasale**
- d. **Théorie des mouvements de fluides**

4. Conséquences du SAHOS

- a. **Comorbidités cardiovasculaires, métaboliques et mortalité**
- b. **Impact neurocognitif**
- c. **Conséquences des troubles du sommeil en rééducation**

5. Définition, diagnostic et traitements de référence

- a. **Traitement du SAHOS par Pression Positive Continue (PPC)**
- b. **Traitement du SAHOS par Orthèse d'Avancée Mandibulaire (OAM)**

6. De l'importance du choix du masque de PPC

- a. **Quel masque choisir : masque nasal ou masque naso-buccal ?**
- b. **Le rôle de l'obstruction nasale dans le choix du masque**
- c. **Les embouts narinaires, une alternative au masque nasal**
- d. **Les adjuvants à la PPC : mentonnière et humidificateur chauffant**

7. Prise en charge rééducative dans le SAHOS : le rôle du Kinésithérapeute

- a. **Activité physique**
- b. **Intérêt de la rééducation des muscles oropharyngés**

8. Conclusion et perspectives

1. Introduction

Le Syndrome d'Apnées Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) est une des quatre catégories de pathologies respiratoires du sommeil définies par la dernière classification internationale des troubles du sommeil (*International Classification of Sleep Disorders- ICSD 3*) [1]. Ce syndrome est maintenant considéré comme un problème de santé publique d'envergure qui affecte entre 5 et 7% de la population générale selon le seuil de sévérité considéré d'après une étude Européenne récente [2] . Le SAHOS est caractérisé par des épisodes transitoires et répétitifs d'obstruction partielle (hypopnée) ou totale (apnée) des voies aériennes supérieures (VAS). La réduction de calibre survient au niveau du pharynx, seul segment collabable des VAS. Les modifications des échanges gazeux et la fragmentation du sommeil qui en résultent sont responsables des conséquences cardiovasculaires associées et diminuent la qualité de vie (sommolence et fatigue). La sévérité du SAHOS (léger, modéré à sévère) s'apprécie par i) l'importance des symptômes qu'il engendre, en particulier la somnolence, mais également grâce à ii) l'index d'évènements respiratoires (nombre d'apnées-hypopnées par heure de sommeil). En 1981, Collin Sullivan publiait l'article « *proof-of-concept* » du traitement du SAHOS par Pression Positive Continue (PPC) [3]. Depuis lors, des évolutions technologiques majeures ont été apportées aux machines de PPC pour améliorer leur confort et leur efficacité [4]. Cependant, la prise en charge par PPC reste une stratégie thérapeutique palliative, et son efficacité est entièrement conditionnée par l'observance du patient à son traitement. Actuellement, le kinésithérapeute est de plus en plus impliqué dans la prise en charge de ces malades. En effet, la prévalence du SAHOS chez les patients adressés au kinésithérapeute est élevée dans la mesure où le SAHOS est fréquemment retrouvé dans l'insuffisance respiratoire ou cardiaque ou chez les sujets présentant un handicap neurologique. De plus les conséquences du SAHOS peuvent avoir des effets néfastes sur le déroulement de la rééducation et donc en diminuer l'efficacité. Pour toutes ces raisons, le kinésithérapeute joue

un rôle important dans le dépistage, l'évaluation et la prise en charge de ces malades. Enfin, les problématiques d'observance et de tolérance au traitement par PPC imposent de développer de nouveaux axes thérapeutiques. La rééducation par l'intermédiaire de programmes d'activité physique et de la rééducation oropharyngée pourrait bénéficier à ces patients.

Cette revue composée en trois parties abordera les aspects épidémiologiques, physiopathologiques et diagnostiques du SAHOS chez l'adulte ; ensuite, les techniques actuelles de traitement seront décrites ; enfin le rôle du kinésithérapeute dans la prise en charge de ce syndrome et les moyens qu'il peut mettre en place seront discutés.

2. Epidémiologie

Le SAHOS est l'une des pathologies respiratoires chroniques les plus fréquentes [5] dont la prévalence varie en fonction de l'âge, du sexe, de l'ethnie ou des comorbidités [6, 7]. Les études publiées peuvent retrouver des différences importantes de prévalence selon qu'elles prennent en compte ou non la présence de symptômes tels que la somnolence diurne. En 1993, dans la cohorte Wisconsin, Young et collaborateurs montraient qu'environ 5% des hommes et 4% des femmes présentaient un SAHOS modéré à sévère [6]. Au cours des deux dernières décennies la prévalence de l'obésité, principal facteur de risque associé au SAHOS, a considérablement augmenté. Basées sur les données de cette même cohorte nord-américaine [6], une récente étude estimait la prévalence du SAHOS modéré à sévère à environ 10% (IC95% [8 ;11]) à la fin des années 2000. Selon les sous-groupes, les auteurs concluaient à une augmentation de la prévalence comprise entre 14 et 55% en 20 ans [8]. Au cours des dernières décennies, la prévalence du SAHOS a donc probablement évolué en parallèle de celle de l'obésité et du vieillissement de la population dans les pays industrialisés [9].

Bien que certains facteurs de risques soient largement identifiés, l'étiologie du SAHOS est multifactorielle. Dans la population générale, les hommes sont deux à trois fois plus atteints que les femmes [10]. L'âge [5], la ménopause [10], ou la présence de comorbidités cardiovasculaires [11] ou métaboliques [12] sont également associés à un risque plus élevé de développer un SAHOS. Les facteurs génétiques jouent aussi un rôle important dans l'apparition de cette maladie [13], et cela indépendamment de l'indice de masse corporel (IMC) [10].

3. Physiopathologie et mécanismes

La physiopathologie du SAHOS est complexe et multifactorielle [14].

A l'état de veille, le tonus musculaire pharyngé est suffisant pour conserver la perméabilité du pharynx. Pendant le sommeil, ce tonus d'éveil chute ce qui réduit le calibre pharyngé et favorise sa fermeture partielle (hypopnée) ou complète (apnée) empêchant le passage de l'air (*figure 1*). Bien que ces phénomènes obstructifs soient présents chez tous les sujets en faible proportion, ils sont largement amplifiés par certaines conditions chez les sujets atteints d'un SAHOS¹⁴. La diminution de débit ventilatoire résultant d'obstructions pharyngées répétitives entraîne une hypoxémie intermittente, une fragmentation du sommeil et une activation du tonus sympathique. Ces facteurs jouent un rôle prépondérant dans la pathogénèse des comorbidités cardiovasculaires [11], et dans l'augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires ou de décès [15].

a. Obésité

Le rôle de l'obésité dans le développement du SAHOS n'est plus à démontrer [16]. La prévalence de l'obésité est estimée à 45% chez les patients porteurs d'un SAHOS [16] et la prévalence du SAHOS est presque deux fois supérieure chez les sujets obèses par rapport à la population normale [17]. Chez le patient obèse, l'accumulation de graisse dans les tissus pharyngés entraîne une diminution du calibre des VAS et des modifications anatomiques cranio-faciales [18]. Un excès de graisse peut aussi être observé sous la mandibule et sous forme d'infiltrats graisseux dans la langue [19]. Enfin, une distribution centralisée des masses adipeuses (cou, thorax et abdomen), pour un Indice de Masse Corporel (IMC) équivalent, est aussi un facteur prédisposant au SAHOS : l'accumulation de graisse au niveau thoracique et abdominal réduit la compliance pulmonaire et le volume pulmonaire ce qui favorise l'instabilité des VAS et augmente la demande en oxygène [20].

b. Contrôle neuromusculaire

L'existence d'une réponse neuro-musculaire inadéquate aux stimuli est un facteur qui concourt à la pathogénèse du SAHOS [21]. Lors d'un évènement (apnée-hypopnée) obstructif, l'activité musculaire augmente à mesure que la pression intra-luminale diminue [22] via la stimulation des baro-récepteurs pharyngés. Le recrutement des fibres musculaires oropharyngées permet normalement de contrebalancer la chute de pression intra-luminale et de maintenir les VAS ouvertes [23]. Lorsque cet effort respiratoire dépasse le seuil d'éveil respiratoire, il est responsable de micro-éveils corticaux¹ qui entraînent le rétablissement de la perméabilité des voies aériennes par contraction tonique de ces muscles [24]. Les micro-éveils pourraient être considérés comme des mécanismes de défense en réponse aux évènements

¹ Phase d'éveil brève non consciente principalement provoquée par l'effort respiratoire et systématiquement responsable d'une augmentation de la fréquence cardiaque. « Le micro éveil interrompt le sommeil c'est une fausse note dans la musique du sommeil. »

respiratoires obstructifs non compensés par l'activité des muscles du pharynx [25]. Cependant, le seuil d'éveil respiratoire, c'est-à-dire le niveau d'effort respiratoire nécessaire pour entraîner un micro-éveil cortical [24] est variable d'un individu à l'autre. Ce seuil d'éveil respiratoire, peut être retardé par certaines conditions, comme la consommation d'alcool, la prise certains médicaments [24], ou s'il existe une atteinte de la sensibilité pharyngée [26].

La neuropathie pharyngée contribue au collapsus des VAS en réduisant l'efficacité du reflexe pharyngée [27]. Cette atteinte de la sensibilité est supposément causée par un remodelage structural des branches du nerf hypoglosse, induite par i) la ronchopathie (vibrations répétées) [28], ii) la neuropathie d'origine diabétique [26] ou iii) l'hypoxémie intermittente [29] retrouvée dans le SAHOS.

c. Rôle des facteurs morpho-métriques et de l'obstruction nasale

Les résistances nasales mais aussi l'anatomie maxillo-faciale sont des facteurs favorisant l'apparition de troubles respiratoires du sommeil.

Les résistances nasales sont d'origine multifactorielle et peuvent résulter d'une anomalie anatomique comme une déviation de la cloison ou des polypes nasaux. La consommation de tabac entraîne également une augmentation des résistances à l'écoulement de l'air due à l'inflammation subséquente des muqueuses [30]. Enfin, certains patients souffrent de sinusites ou de rhinites chroniques [6, 31], ce qui entraîne une obstruction nasale. Toute augmentation des résistances nasales est susceptible d'entraîner une respiration à prédominance buccale [32] et favoriser les ronflements [33] ; l'ouverture de la bouche, et plus précisément l'abaissement mandibulaire qui en résulte, provoque une augmentation des résistances des VAS

par rétrécissement du calibre pharyngé [34] et favorise les évènements apnéiques-hypopnéiques obstructifs [31].

Enfin, l'anatomie buccopharyngée du sujet contribuent également à l'étiologie du SAHOS : la présence d'un rétrognathisme ou d'un os maxillaire plus court sont des facteurs associés aux troubles respiratoires du sommeil [35], tout comme l'hypertrophie linguale, la longueur du voile du palais et le rétrécissement du calibre pharyngé retrouvés chez certains individus [36].

d. Théorie des mouvements de fluides

Parmi les causes qui favorisent l'obstruction des VAS, la théorie du mouvement des fluides fait l'objet d'une attention croissante. En effet, au cours de plusieurs pathologies chroniques, telles que l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance veineuse, l'insuffisance rénale ou encore l'hypertension artérielle résistante, les patients peuvent présenter des œdèmes. Les fluides accumulés dans les territoires en déclive au cours de la journée (dans les membres inférieurs) seraient redistribués dans les zones centrales lors du sommeil. L'accumulation au niveau du cou et dans les tissus péri-pharyngé serait un facteur participant à l'augmentation des résistances pharyngée [37].

En résumé, les connaissances actuelles convergent vers un rôle conjoint des mécanismes anatomiques, neurophysiologiques et comportementaux (alcool, drogue et tabac) dans la régulation et le maintien de la perméabilité des VAS au cours du sommeil. Les contributions relatives de ces différents facteurs varient considérablement d'un individu à l'autre, ce qui rend sa prise en charge complexe et témoigne de la nécessité de développer des traitements personnalisés.

4. Conséquence du SAHOS

Le SAHOS s'accompagne d'une augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire et métabolique et d'un retentissement sur la cognition et la vigilance. La somnolence diurne excessive, principal symptôme du SAHOS peut avoir un retentissement majeur sur le fonctionnement diurne et la qualité de vie. Enfin, les conséquences des troubles respiratoires du sommeil en rééducation sont trop souvent ignorées alors qu'elles pourraient impacter négativement la prise en charge.

a. Comorbidités cardio-vasculaire, métaboliques et mortalité

Dans le SAHOS les évènements respiratoires obstructifs sont à l'origine de facteurs de stress qui participent à la progression des pathologies cardiaques, vasculaires ou métaboliques [38]. Les pressions négatives intra-thoraciques induites par les efforts respiratoires exercent des forces mécaniques sur le myocarde et les gros vaisseaux intra-thoraciques (aorte et veines caves). Parallèlement, au cours de ces évènements respiratoires, les désaturations en oxygène et les micro-éveils entraînent une activation du système nerveux sympathique avec une accélération de la fréquence cardiaque et une augmentation de la pression artérielle [39]. Au long cours, l'augmentation du tonus sympathique favorise l'hypertension artérielle [40]. De plus, le stress oxydatif engendré par l'hypoxie intermittente, contribue à la dysfonction endothéliale et aux troubles métaboliques comme l'insulinorésistance et la dyslipidémie [14, 41]. Ainsi, le SAHOS modéré à sévère est actuellement considéré comme un facteur de risque cardio-vasculaire, augmentant notamment le risque d'hypertension artérielle (HTA), de

fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque et coronaire, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et a fortiori le risque de décès [42] .

b. Impact neurocognitif

Le SAHOS entraîne une dégradation de la qualité du sommeil en le fractionnant, ce qui perturbe l'organisation des cycles pendant la nuit [42]. Bien que l'architecture du sommeil soit sujette à d'importantes variabilités entre les individus [43], le sommeil est organisé selon des cycles d'environ 90 minutes durant lesquels se succèdent i) la phase d'endormissement (Stade 1), ii) le sommeil lent léger (Stade 2), iii) le sommeil lent profond (Stade 3) et iv) le sommeil paradoxal, également appelé REM Sleep pour *Rapid Eye Movement Sleep* [44]. Au cours de la nuit, la proportion de sommeil lent profond diminue au profit du sommeil paradoxal qui devient plus important en fin de nuit. Le sommeil lent profond est primordial car il est associé à des processus de récupération [45]. Le sommeil paradoxal s'accompagne d'une atonie des muscles squelettiques épargnant le diaphragme. Il serait associé à certains processus de consolidation mnésique, et interviendrait dans les mécanismes de plasticité cérébrale. Chez les sujets apnéiques, on observe une désorganisation de la structure du sommeil, avec un nombre élevé de changement de stades entrecoupés d'éveils. En outre, chez les sujets les plus sévères le sommeil lent profond et la proportion de sommeil paradoxal tendent à diminuer au profit du sommeil lent léger qui devient prépondérant [46].

La fragmentation du sommeil et les micro-éveils corticaux qui caractérisent le SAHOS [47] sont à l'origine de plusieurs symptômes particulièrement handicapants au quotidien pour le patient. Parmi eux, la somnolence diurne excessive est le plus fréquent et le plus gênant [48, 49]. En l'absence de marqueurs biologique formels, la somnolence ne peut être évaluée qu'indirectement. Pour l'évaluer de façon objective, on peut utiliser le Test de Maintien d'Eveil

(TME)[50]. En France, le TME est un test médico-légal qui autorise les conducteurs professionnels traités pour somnolence diurne excessive à la reprise de la conduite. Il mesure la capacité à rester éveillé dans des conditions de laboratoire propices à l'endormissement (sujet ½ assis dans un lit avec oreiller au laboratoire du sommeil, dans une ambiance calme et confortable). Il est demandé au sujet de « lutter contre le sommeil » en pleine journée et de façon répétée pendant 4 périodes de 40 minutes. On considère une latence moyenne d'endormissement inférieure à 8 minutes comme anormale. D'un point de vue médico-légal, un conducteur somnolent est jugé inapte à la conduite automobile si sa latence est inférieure à 19 minutes [51]. Même si les TME sont plus objectifs pour évaluer la somnolence, l'évaluation subjective à l'aide d'échelles est plus couramment utilisée en routine, car elle est plus simple à mettre en place et moins onéreuse. Plusieurs Echelles d'évaluation de la somnolence diurne existent comme l'échelle de Stanford [52], qui permet d'évaluer la somnolence au moment du remplissage du questionnaire. L'Echelle de somnolence d'Epworth a l'avantage de refléter la somnolence d'un sujet sur le mois qui précède le remplissage du questionnaire [49] (Tableau 1). La somnolence diurne excessive est habituellement admise si le score d'Epworth est strictement supérieur à 10/24 [53]. La somnolence diurne n'est que partiellement déterminée par la sévérité du SAHOS. D'autres facteurs comme, les comorbidités psychiatriques, métaboliques, ou respiratoires participent également à la somnolence diurne excessive [54].

L'altération des performances cognitives (mémoire, concentration, réflexion et vigilance) est une des conséquences du SAHOS [55]. Bien que la diminution des capacités cognitives soit probablement en partie secondaire à la somnolence excessive [47], d'autres facteurs étiologiques comme l'hypoxie intermittente [56] ou l'inflammation [57] sont envisagés pour expliquer l'origine de cette altération. La détérioration des performances cognitives et la somnolence diurne ont un impact direct sur le quotidien des patients. Pour exemple, elles augmentent de façon importante le risque d'accident de la voie routière [58] et d'accidents de

travail, et diminuent les capacités d'apprentissage ou la réalisation de nouvelles tâches [59]. Il n'existe pas de consensus actuellement établi sur les moyens d'évaluation de l'altération de ces performances cognitives chez les patients atteints de SAHOS.

Tous ces symptômes ont une forte répercussion psycho-sociale [60] et sont intrinsèquement liés à la diminution de la qualité de vie des patients atteints de SAHOS[61]. Plusieurs auteurs ont développés et validés des questionnaires spécifiquement destinés à évaluer la qualité de vie de ces patients [62, 63]. Cependant, le SAHOS peut être pauci-symptomatique chez certains sujets [64] et donc n'avoir aucun impact direct sur leur qualité de vie [65].

c. Conséquences des troubles du sommeil en rééducation

Les troubles du sommeil devraient occuper une place importante au cours du suivi en médecine physique et de réadaptation ainsi qu'en kinésithérapie pour les raisons suivantes :

- i. La prévalence élevée des troubles respiratoires du sommeil dans le champ du handicap neurologique (maladie de Parkinson, maladie neuromusculaire, AVC...) et de la population de patients adressés en service de réhabilitation cardiaque.
- ii. La relation entre la sédentarité (position assise prolongée, diminution d'autonomie à la marche...) et la survenue d'un SAHOS.
- iii. L'impact du SAHOS sur les capacités cognitives, les troubles de l'humeur, la douleur et leurs implications sur la performance et la participation en séance de rééducation.
- iv. La polymédication, et notamment la prescription fréquente de médicament pourvoyeur d'apnées [66], de mouvements périodiques des jambes au cours du

sommeil (ATD) ou responsable de modification substantielle de l'architecture et de la qualité du sommeil.

Le SAHOS participe à l'apparition de troubles du fonctionnement neurocognitif, particulièrement de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives [67], ce qui peut notamment diminuer l'efficacité de la rééducation (participation, motivation, performance et apprentissage des exercices). En parallèle du retentissement neurocognitif du SAHOS, l'émergence récente de preuves d'une association entre SAHOS sévère et altérations du contrôle de la marche a conduit certaines équipes à évaluer l'efficacité de la PPC sur ce paramètre [68]. Après 8 semaines de prise en charge par PPC, Bailleul et al. observaient une disparition de la différence initiale entre patients et témoins au regard de la variabilité de foulées (biomarqueur de la qualité du contrôle de la marche), ainsi qu'une amélioration des performances en double tâche (marche et tâche cognitive associée) [68].

Enfin, l'altération de la qualité du sommeil semble jouer un rôle dans les processus nociceptifs avec une corrélation entre intensité de la douleur et sévérité du trouble du sommeil associé [69]. Bien que la relation bilatérale entre sommeil et douleurs repose sur des interactions complexes encore imparfaitement comprises, la douleur chronique pourrait être un facteur limitant la participation à la rééducation [70, 71]. De façon similaire l'existence d'un lien étroit entre troubles du sommeil et dépression pourrait participer à réduire l'adhésion des patients à différents programmes de rééducation [72].

Ainsi le dépistage systématique des troubles respiratoires du sommeil et l'évaluation de leurs répercussions semble être un élément indispensable du suivi et de la prise en charge rééducative des patients [51]

Les facteurs de risques, les mécanismes et les conséquences du SAHOS sont schématisés dans la figure 2.

5. Définition, diagnostic et traitements de référence

Il n'existe pas de symptômes pathognomoniques de SAHOS, et bien que de nombreux questionnaires de dépistages aient été développés, le diagnostic de certitude repose sur la réalisation d'un enregistrement du sommeil. L'enregistrement du sommeil peut être réalisé, grâce à une polysomnographie (PSG) ou une polygraphie ventilatoire (PG). Le SAHOS est défini à partir des critères de l'*American Academy of Sleep Medicine*, par la présence des critères A **ou** B et du critère C [51] :

A. Somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs ;

B. Deux au moins des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs ;

- Ronflements sévères et quotidiens
- Sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil
- Fatigue diurne,
- Difficultés de concentration,
- Nycturie (plus d'une miction par nuit).

C. Critère polysomnographique ou polygraphique : apnées + hypopnées 5 par heure de sommeil (index d'apnées hypopnées ≥ 5).

La sévérité du SAHOS est définie comme suit :

- Léger : entre 5 et 15 événements par heure ;
- Modéré : entre 15 et 30 événements par heure ;
- Sévère : 30 et plus événements par heure⁸⁶.

L'Index d'Apnée Hypopnée (IAH) correspond à la moyenne d'évènements respiratoires par heure. Parmi ces évènements respiratoires, on compte les apnées et les hypopnées.

Le diagnostic du SAHOS est souvent évoqué dans un contexte de somnolence diurne excessive ou de ronflements importants rapportés par le conjoint. Si les ronflements sont un signe constant chez le patient porteur d'un SAHOS ils sont aussi très présents dans la population générale [51], tout comme la somnolence diurne qui peut relever d'habitudes de sommeil (privation) ou d'autres pathologies [73]. L'obésité, le sexe masculin [6], la ménopause [10], une configuration particulière des VAS [14], ou la présence de comorbidités associées [6], sont autant de critères augmentant la probabilité pré-test de détecter un SAHOS. Dans la mesure où le diagnostic final repose sur un enregistrement des paramètres cardio-respiratoires pendant le sommeil, l'objectif de l'évaluation clinique est de permettre de sélectionner les candidats prioritaires à un enregistrement nocturne [51].

a. Traitement du SAHOS pas Pression Positive Continue

La Pression Positive Continue (PPC) est actuellement le traitement de référence du SAHOS modéré à sévère [51, 74]. Il s'agit d'un dispositif qui propulse de l'air ambiant sous pression dans les VAS du patient, par l'intermédiaire d'un masque (ou interface) placé sur le nez, ou sur le nez et la bouche du patient. Le niveau de pression nécessaire est variable d'un patient à l'autre et permet de prévenir les évènements obstructifs, en jouant le rôle d'une véritable « attelle pneumatique » (Figure 3) [3]. Bien que l'efficacité de la PPC en prévention des risques cardio-vasculaires et de la mortalité demeure controversée [75], son intérêt est validée sur l'amélioration de la symptomatologie, et notamment de la somnolence diurne [74]. La PPC améliore également la qualité de vie des patients et leurs fonctions cognitives. Enfin, la PPC diminue la pression artérielle chez les patients hypertendus [76], même si son efficacité

est plus largement observée sur la pression artérielle diastolique et chez les patients atteints d'hypertension résistante [77].

L'efficacité de la PPC sur les critères cliniques (somnolence, fatigue, vigilance, HTA, risque cardio-vasculaire, etc.) est corrélée à l'observance au traitement [74]. En revanche, le seuil minimum d'efficacité n'est pas précisément défini ; l'observance minimale recommandée est de 4 heures par nuit [51]. Néanmoins, compte tenu de la variabilité du temps de sommeil dans la population générale, il convient de poser un regard critique sur ce seuil d'utilisation, qui ne prend aucunement en compte le ratio temps de traitement/temps de sommeil.

b. Traitement du SAHOS par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM)

L'OAM est un dispositif orthodontique permettant de propulser la mandibule vers l'avant en prenant appui sur les structures maxillaires, ce qui permet de dégager le carrefour aéro-pharyngé (figure 4). Le maintien de cette protrusion mandibulaire engendre des contraintes sur la dentition, c'est pourquoi les patients doivent avoir un état bucco-dentaire adéquat avec au moins huit dents par arcade pour être éligibles au traitement par OAM [51]. L'OAM réduit significativement la somnolence diurne et améliore les différents paramètres polysomnographiques [78]. Cependant, son efficacité est très variable selon les patients et est moins importante que pour la PPC [79]. En France, la société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS) et la société de pneumologie de langue française (SPLF) recommandent la PPC en première intention si l'IAH est supérieur à 30 événements par heure, ou si l'IAH est compris entre 15 et 30 mais associé à un sommeil de mauvaise qualité (minimum 10 micro-éveils par heure) ou d'une maladie cardiovasculaire grave ; si le patient refuse la PPC, l'OAM peut lui être proposée, ce qui en fait un traitement alternatif dans cette situation bien précise. En revanche, lorsque l'IAH est compris entre 15 et 30 événements par heure et en

l'absence de maladie cardio-vasculaires graves associées, l'OAM est recommandée en première intention [51].

6. De l'importance du choix du masque de Pression Positive Continue

L'adhérence au traitement est un prérequis indispensable à son efficacité, c'est pourquoi le clinicien doit porter attention au confort d'utilisation de la machine. La sensation de claustrophobie sous le masque [80], la congestion nasale [30], la respiration ou les fuites buccales [81], sont des effets indésirables pouvant favoriser l'inobservance à la PPC, il convient donc d'optimiser au mieux le choix de l'interface. Lors de l'installation d'un dispositif de PPC, le kinésithérapeute peut être amené à intervenir, il lui revient alors la responsabilité de sélectionner le masque le plus adapté au patient. Il existe 3 principaux types d'interfaces disponibles sur le marché : i) nasale, ii) naso-buccale et iii) narinaire (figure 5). L'interface nasale est recommandée en première intention [51] ; en France elle reste majoritairement utilisée par environ 65% des patients ; 25% sont ventilés avec un masque naso-buccal [80] ; les 10% restant utilisent les interfaces narinaires ; les interfaces orales sont très rarement utilisées [82].

a. Quel masque choisir : nasal ou naso-buccal ?

Lors du traitement du SAHOS par PPC, les fuites font partie des principaux effets indésirables que peuvent rapporter les patients. En pratique clinique, l'installation du masque naso-buccal reste une stratégie usuelle en cas de respiration ou de fuites buccales sous PPC

nasale. Or, le niveau de fuites non-intentionnelles² peut être plus important avec l'utilisation du masque naso-buccal qu'avec le masque nasal [83]. Ceci suggère que l'installation d'un masque naso-buccal, dans le but de réduire les fuites non-intentionnelles, ne soit pas une solution pour résoudre ce problème. Indépendamment du type de masque utilisé, l'obstruction nasale [30], le stade de sommeil, la position du sujet, ou le niveau de pression de la PPC, sont autant de facteurs qui peuvent moduler l'apparition de fuites non-intentionnelles [84]. L'étiologie des fuites non-intentionnelles est multifactorielle et complexe, ce qui peut expliquer l'inefficacité du masque naso-buccal pour les corriger chez certains patients.

Le type de masque a un impact sur l'observance du patient à son traitement. En effet, dans une analyse de la cohorte de l'OSFP (Observatoire sommeil de la Fédération Française de Pneumologie), incluant plus de deux mille patients, le masque nasal était associé à un niveau d'observance plus élevé (5.7 (2.2) vs 5.1 (2.3) heure/nuit, $p < 0.0001$) et le masque naso-buccal était indépendamment associé à un risque plus important de non-observance [80]. Ces résultats ont été confirmés dans une méta-analyse récente [85].

Le niveau de pression efficace³ est un point important à prendre en considération lors du choix de l'interface. En effet, la pression efficace moyenne est supérieure d' 1,5 cmH₂O (95% CI, -2.24 to -0.93) avec un masque naso-buccal par rapport à celle obtenue avec un masque nasal [85] ; ceci peut être expliqué par l'augmentation des résistances pharyngées avec le masque naso-buccal [86], provoquée par la tension des sangles de fixation qui pousse la mandibule vers l'arrière et diminue le calibre de l'oropharynx (figure 6) [87]. De plus, le masque naso-buccal pressurise à la fois le nasopharynx et l'oropharynx sans générer de

² Les fuites non intentionnelles sont à distinguer des fuites intentionnelles : les premières apparaissent soit autour du masque, si le masque est mal ajusté par exemple, ou par la bouche ; les deuxièmes sont des fuites normales utiles au lavage du CO₂ à l'intérieur du masque.

³ Niveau de pression de traitement minimum pour obtenir une correction satisfaisante des événements respiratoires obstructifs

gradient de pression entre ces deux compartiments (à l'inverse du masque nasal), ce qui pourrait également entraîner la base de la langue et le voile du palais vers l'arrière et majorer l'obstruction des VAS [88].

Le problème est qu'une pression plus importante peut contribuer à majorer les fuites ; le patient face à ces fuites a tendance à resserrer le masque ce qui augmente d'avantage les résistances pharyngées et le besoin de pression....S'engage alors un cercle vicieux qui diminue le confort et l'observance au traitement.

b. Le rôle de l'obstruction nasale dans le choix du masque

La réduction des résistances nasales est primordiale pour améliorer la ventilation nasale. Les facteurs potentiellement responsables d'une augmentation des résistances nasales doivent être évalués et si possible corrigés préalablement à la mise en place du traitement par PPC. Il est donc recommandé de pratiquer un examen oto-rhino-laryngologique chez les patients avec SAHOS qui présentent des résistances nasales cliniques importantes [51]. Le choix du masque sera d'autant plus pertinent que le clinicien évaluera les résistances nasales du patient dès l'installation. Usuellement, lorsque le patient se plaint d'obstruction nasale, un masque naso-buccal lui est proposé sans évaluation standardisée et objective de l'obstruction. L'utilisation du questionnaire d'évaluation de l'obstruction nasale comme le *Nasal Obstruction Symptom Evaluation* (NOSE) (tableau 2) constitue un outil simple et rapide d'utilisation pour guider le clinicien dans le choix du masque de PPC le plus approprié. Un score NOSE supérieur à 50/100 lors de l'installation est significativement associé au risque d'utiliser un masque naso-buccal après 4 mois de traitement [89].

c. Les embouts narinaires, une alternative au masque nasal

Il s'agit d'une interface nasale exclusive moins encombrante que le masque nasal, qui est principalement installée en seconde intention pour optimiser le confort des patients. Les études qui s'intéressaient aux embouts narinaires n'ont pas mis en évidence de différence en termes d'efficacité, de tolérance et d'effets indésirables par rapport au masque nasal [90]. Cependant, elles montraient que le choix des patients se portait préférentiellement vers les embouts narinaires plutôt que vers le masque nasal, probablement en raison d'un encombrement moins important [90]

d. Les adjuvants à la PPC : mentonnière et humidificateur chauffant

La mentonnière est un dispositif utilisé pour maintenir la mandibule en position occluse si des fuites buccales sont constatées ou si le patient s'en plaint ; elle est principalement installée avec un masque nasal. En plus du confort du patient, le maintien de l'occlusion pendant le sommeil est important, car l'ouverture buccale favorise l'augmentation des résistances dans l'oropharynx et le collapsus des VAS [34]. La mentonnière peut être proposée avant d'envisager le passage au masque naso-buccal, lorsque le clinicien observe des fuites par la bouche [91]. Une grande variété de forme de mentonnières existe dans le commerce et peut être essayée. La tolérance au long cours reste souvent difficile

Au cours du traitement par PPC, si le patient se plaint de sécheresses naso-buccale ou de résistances nasales, un humidificateur chauffant (HC) peut être proposé et ajouté à son dispositif de PPC [92]. Bien qu'à l'heure actuelle il n'existe pas de preuve de l'efficacité de l'HC sur l'amélioration de l'observance à la PPC [93], son utilisation peut réduire l'inflammation des muqueuse nasale et améliorer le confort du patient [92].

En résumé,

- Préalablement à la mise en place du traitement par PPC, les anomalies anatomiques et les facteurs responsables d'une augmentation des résistances nasales doivent être identifiées et si possible traitées.
- En l'absence d'obstruction nasale avérée il convient de proposer un masque nasal en première intention [51]. Les embouts narinaires peuvent être proposés aux patients qui se plaignent de l'encombrement du masque nasal ou qui présentent des manifestations cutanées secondaires à l'appui du masque.
- Si des résistances ou une sécheresse nasale persistent, l'ajout d'un humidificateur chauffant peut optimiser la respiration par voie nasale. Des traitements locaux peuvent également avoir un effet bénéfique [51]. La toilette nasale à l'aide d'une solution de sérum physiologique peut être conseillée au patient souffrant d'obstruction nasale transitoire. Si l'obstruction nasale n'est pas impliquée, l'ajout d'une mentonnière peut être bénéfique chez certains patients souffrants de fuites buccales.
- En cas d'obstruction nasale récalcitrante ou de fuites buccales mal supportées, un masque naso-buccal doit être installé. Dans ce cas, une re-titration de la pression thérapeutique est requise et un suivi rapproché doit être mis en place compte tenu des risques d'inobservances potentiels.
- Enfin, informer le patient sur sa pathologie, l'éduquer à installer et à entretenir son masque sont des éléments nécessaires pour optimiser l'observance [51]. En outre, dans les champs de la rééducation neurologique, il convient d'intégrer la PPC dans l'environnement du patient et dévaluer ses capacités au retrait et à la mise en place de l'interface. Le kinésithérapeute s'inscrit pleinement dans ces démarches d'éducation et d'évaluation fonctionnelle.

7. Prise en charge rééducative dans le SAHOS : le rôle du Kinésithérapeute

Bien que l'application d'une PPC soit le traitement de références du SAHOS, et malgré les progrès constants du matériel, les problématiques de tolérance et les contraintes associées à ce type de traitement peuvent en compromettre l'observance. Dans ce contexte le développement de nouvelles stratégies de prise en charge représente le prochain challenge du clinicien comme du chercheur. La prise en charge rééducative (exercice physique et programme d'entraînement des muscles de la sphère oropharyngée et des muscles respiratoires) pourrait s'ajouter à l'arsenal thérapeutique déjà disponible.

a. Activité physique

Les patients porteurs d'un SAHOS présentent une capacité maximale aérobie inférieure à celle des sujets contrôles (-2.7 mL·kg⁻¹·min⁻¹ de VO₂max; 95% IC: -4.0 to -1.4; n=850)[94]. De même, l'activité physique de ces patients mesurée objectivement par le nombre de pas quotidien effectué est nettement en dessous des 10 000 pas recommandés [95]. Les programmes d'exercices physiques chez le patient apnéique quelque soient les modalités diminuent les évènements respiratoires au cours du sommeil (IAH) améliorent la somnolence diurne (score d'Epworth) [96]. Il n'existe pas de recommandations en faveur d'un programme d'activité physique en particulier ; en effet au cours des études déjà publiées, les durées de prise en charge étaient variables (2 à 6 mois), de même que la fréquence (2 à 7j par semaine) et les types de protocoles étudiés (exercice aérobie, marche, course, escaliers, vélo, entraînement en résistance...).

La physiopathologie du lien entre exercice physique et SAHOS n'est pas entièrement comprise et repose sur des arguments directs et indirects :

- Le rôle de l'exercice physique est démontré dans la réduction de la sévérité de nombreuses pathologies associées au SAHOS (e.g. pathologies cardiovasculaires et diabètes par exemple) [97].
- La perte de poids secondaire à la pratique régulière d'activités physiques joue probablement un rôle significatif. D'ailleurs, une prise en charge diététique associée doit toujours être envisagée. Cependant certains auteurs suggèrent que la réduction de l'IMC ne suffit pas à expliquer l'amélioration observée [98].
- Il existerait une adaptation physiologique à l'exercice avec augmentation de tonus des muscles dilatateurs des VAS, et réduction de la réponse inflammatoire systémique [99]
- L'activité physique favoriserait la résorption des fluides dans les membres inférieurs ce qui pourrait diminuer la migration de liquide vers les tissus péripharyngés en décubitus (théorie du mouvement de fluides).
- Enfin, l'exercice physique est associé à une augmentation de la proportion de temps de sommeil profond. Or, ces phases de sommeil sont plus stables sur le plan respiratoire. L'exercice physique permettrait ainsi indirectement d'améliorer l'IAH des patients [99].

Intérêt de la rééducation des muscles oropharyngés

Les muscles oropharyngés jouent un rôle primordial dans le maintien de la perméabilité des VAS pendant le sommeil, et notamment le muscle génioglosse qui est le principal dilatateur du pharynx [100]. Pour cette raison, plusieurs équipes se sont intéressées à l'entraînement des

muscles des VAS dans le SAHOS. Cette thématique de recherche a débuté en 2006 lorsqu'une équipe Suisse a étudié l'intérêt de la pratique du Didgeridoo sur le SAHOS. Dans cette étude randomisée contrôlée incluant 25 patients porteurs d'un SAHOS modéré, la pratique intensive de cet instrument à vent Aborigène Australien réduisait la somnolence diurne et la sévérité du SAHOS chez les patients [101]. Comme pour les autres instruments à vents, la pratique du Didgeridoo requière la maîtrise de la respiration circulaire qui permet au musicien de respirer par le nez tout en maintenant un débit d'air par la bouche et donc un son continu. Cette technique stimule et renforce les muscles des VAS de façon globale.

Par la suite, l'impact de programmes d'entraînement de la musculature oropharyngée, appelée également « thérapie myofonctionnelle », a été évalué par d'autres équipes [102, 103]. Le terme anglais qui s'y rapporte est « *myofunctional therapy* » et est défini comme suit dans le thésaurus MESH: « *Training or retraining of the buccal, facial, labial, and lingual musculature* ». Dans l'étude de Guimaraes et al. [102] (n = 31) un groupe recevait une thérapie *placebo* et l'autre suivait un programme d'exercices oropharyngés inspirés d'exercices d'orthophonie. Ce programme consistait à demander aux patients d'effectuer des contractions isométriques et isotoniques des muscles de la langue, du palais mou et des murs latéraux du pharynx ([les exercices sont décrits dans cette vidéo](#)). Deux mois d'exercices permettaient de réduire significativement la sévérité du SAHOS (IAH et SpO2). A ce jour, la seule méta-analyse étudiant l'intérêt des exercices oropharyngés dans le SAHOS modéré montrait une réduction moyenne de 50% de l'IAH [104]. Cependant, sur les 9 études incluses, représentant 120 patients au total, seules deux sont randomisées et contrôlées. Au-delà de l'amélioration de l'IAH, l'association entre rééducation fonctionnelle et traitement par PPC pourrait potentialiser l'efficacité de la PPC et améliorer l'observance [105] ; ceci est une voie de recherche et une opportunité importante pour les kinésithérapeutes.

L'amélioration constatée à l'issue de l'entraînement des muscles des VAS, que ce soit par un abord purement rééducatif (exercices oropharyngés), ou à travers la pratique d'un instrument à vent (stimulation globale), peut s'expliquer de plusieurs manières :

- iv.) Un remaniement histologique des muscles des VAS permettrait de rétablir la proportion de fibre de type 1 (fibre lente) dans la composition des muscles dilateurs du pharynx [21] ;
- v.) Un remaniement anatomique des voies aériennes par diminution de la circonférence de cou, potentiellement liée à une diminution de l'infiltration graisseuse [102] ;
- vi.) Une amélioration de la plasticité corticale optimisant la réponse cortico-motrice aux stimuli lors des dépressions créées par les événements respiratoires [106] ;
- vii.) Un rétablissement de la respiration naso-nasale suite à la rééducation pourrait participer à la réduction du nombre d'événements respiratoires [107].

Actuellement les études qui évaluent l'intérêt de la rééducation oropharyngée dans le SAHOS montrent uniformément les effets bénéfiques de ces programmes dans les formes légères à modérées. Cette thérapie pourrait avoir un intérêt majeur chez les patients en échec de traitement ou ceux éprouvant des difficultés avec la PPC, comme les fuites buccales par exemple. En revanche, l'observance à la rééducation pourrait, comme pour la PPC, être une limite importante de cette prise en charge puisque les exercices doivent être réalisés de manière assidue et certainement au long cours. Des études de plus grandes envergures devront être menées pour évaluer la faisabilité et l'efficacité au long cours de ces programmes, particulièrement chez les sujets en échec de traitement conventionnel.

Box – Les points essentiels
<ul style="list-style-type: none"> • La physiopathologie du SAHOS est complexe et multifactorielle
<ul style="list-style-type: none"> • Le SAHOS est associé à une augmentation du risque de mortalité
<ul style="list-style-type: none"> • Le diagnostic du SAHOS est basé sur des critères polygraphiques et la présence de symptômes associés
<ul style="list-style-type: none"> • La Pression Positive Continue est le traitement de référence du SAHOS
<ul style="list-style-type: none"> • Le masque nasal est le masque de première intention
<ul style="list-style-type: none"> • L'activité physique et la rééducation oropharyngée peuvent bénéficier aux patients en difficulté ou en échec de traitement conventionnel

Conclusion et perspectives

L'augmentation de la prévalence du SAHOS au cours des dernières décennies, ainsi que ses conséquences sont des problématiques de santé publique importantes. Le SAHOS est particulièrement prévalent dans les sous populations de patients suivi en rééducation et ses conséquences peuvent compromettre la prise en charge fonctionnelle. Ainsi, l'ensemble des intervenants impliqués dans le suivi au long cours de ces patients, et notamment le kinésithérapeute, doivent être sensibilisés à cette pathologie.

En dépit de progrès industriels constant (masque et dispositifs de PPC) les problématiques de tolérance et d'observance à la PPC en limitent l'efficacité et l'acceptabilité. Ces difficultés soulignent l'importance du choix de l'interface et du développement de thérapies alternatives ou adjuvantes. La mise en place de programmes d'activité physique ainsi que l'émergence de programmes de rééducation oropharyngée s'inscrit dans cette dynamique et renforce le rôle du kinésithérapeute dans le champ du SAHOS. Les mécanismes en faveur de l'efficacité de l'activité physique dans le SAHOS sont probablement multiples et

imparfaitement élucidés. Ils pourraient reposer au moins en partie sur la diminution des comorbidités associés, la perte de poids, l'adaptation physiologique des muscles dilatateurs des VAS, la réduction de la réponse inflammatoire systémique et l'amélioration de la résorption des fluides au niveau des membres inférieurs. L'efficacité des thérapies de rééducation oropharyngée reposerait sur le remaniement histologique et anatomique des muscles des VAS ainsi que sur l'amélioration de la plasticité corticale.

Cependant, ces différentes techniques reposent sur des preuves scientifiques encore limitées et hétérogènes en raison des multiples programmes évalués (fréquence, durée, intensité). De plus, l'intensité et la fréquence élevée de la plupart de ces programmes nécessite une motivation importante de la part du patient. Ces limites soulignent la nécessité de mener des études complémentaires afin notamment d'homogénéiser les programmes proposés, d'étudier l'association de l'activité physique et des thérapies oropharyngées, d'établir clairement leur efficacité en thérapie isolée ou adjuvante à la PPC, et de surtout de cibler les populations de patients potentiellement concernées.

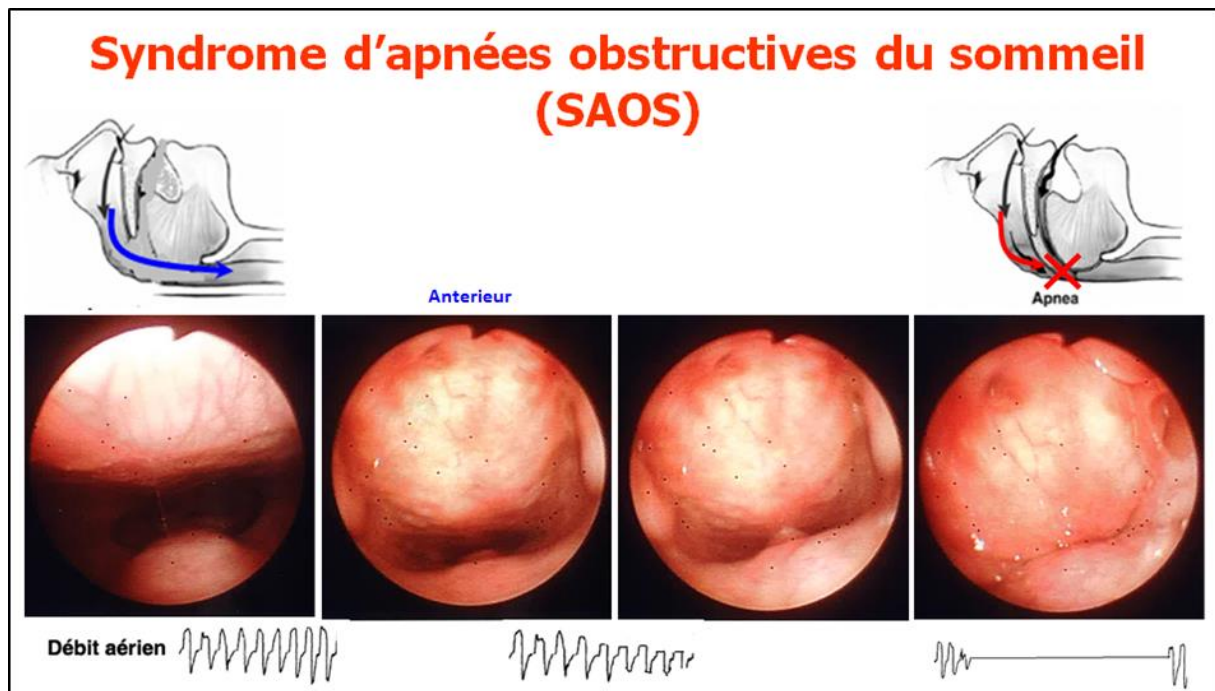


Figure 1] évolution du débit aérien lors d'une hypopnée et d'une apnée. L'obstruction pharyngée correspondante est représentée sur les clichés endoscopiques

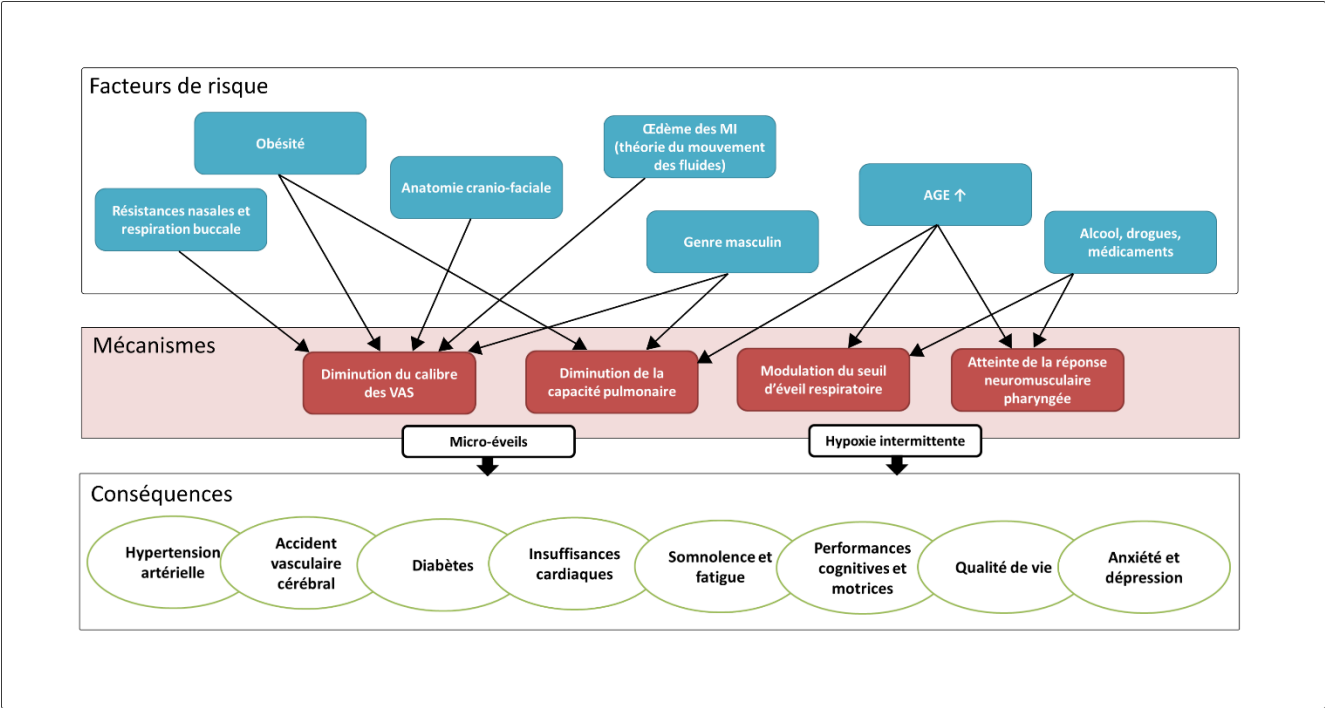


Figure 2] liens entre facteurs de risques, mécanismes et conséquences du SAOS

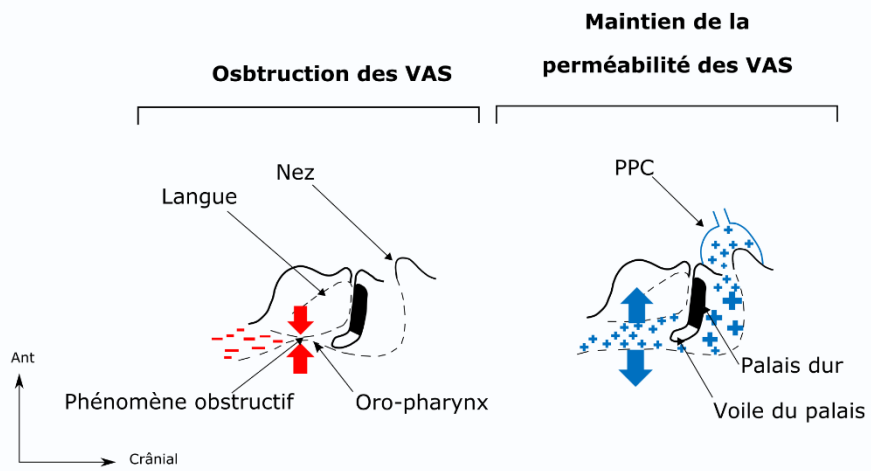


Figure 3 - obstruction complète des voies aériennes supérieures et diminution de la pression intraluminaire (image de gauche) ; le maintien d'une pression positive au sein des VAS, grâce à la PPC, permet de prévenir le collapsus pharyngé (image de droite)

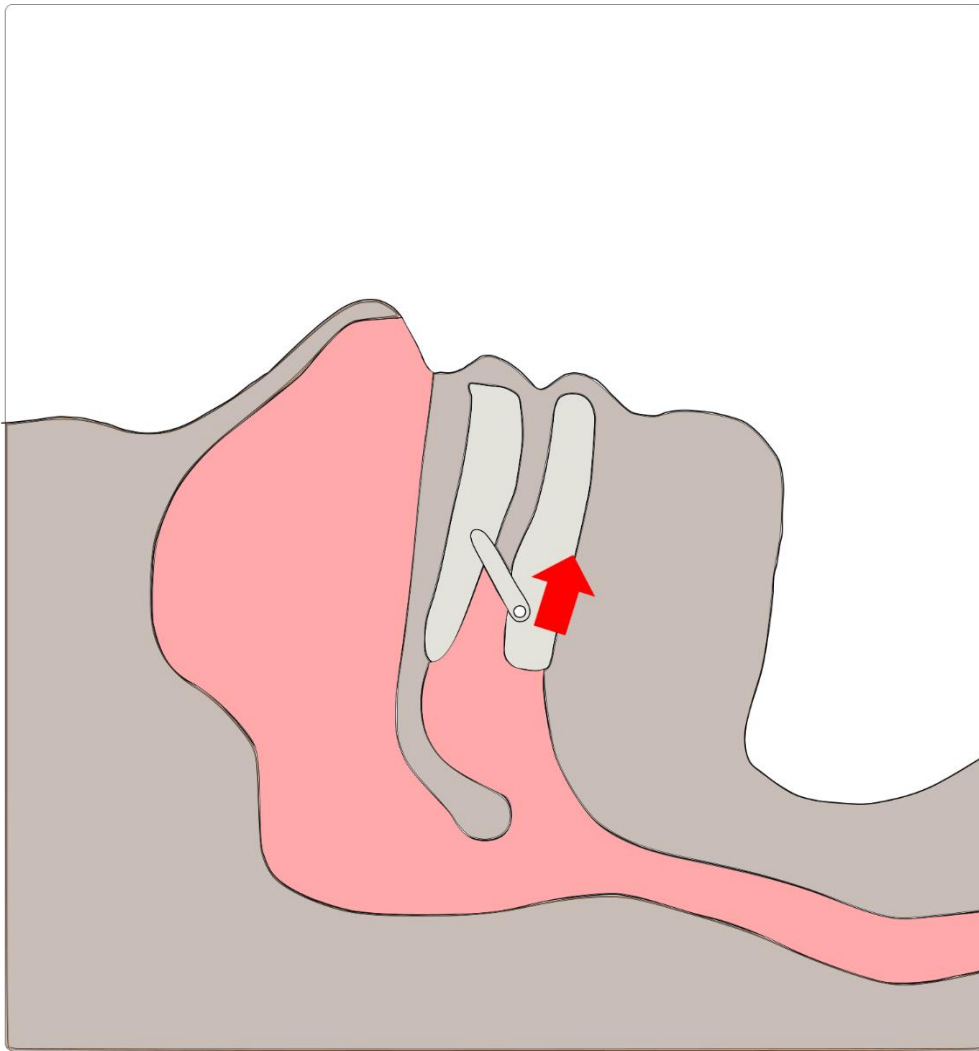


Figure 4 - prothèse d'avancement mandibulaire in situ.
En positionnant la mandibule vers l'avant, la prothèse
d'avancement permet de prévenir le collapsus pharyngé.



Figure 5 - les trois principaux types de masque.

De gauche à droite : masque nasal, masque nasobuccal et masque narinaire

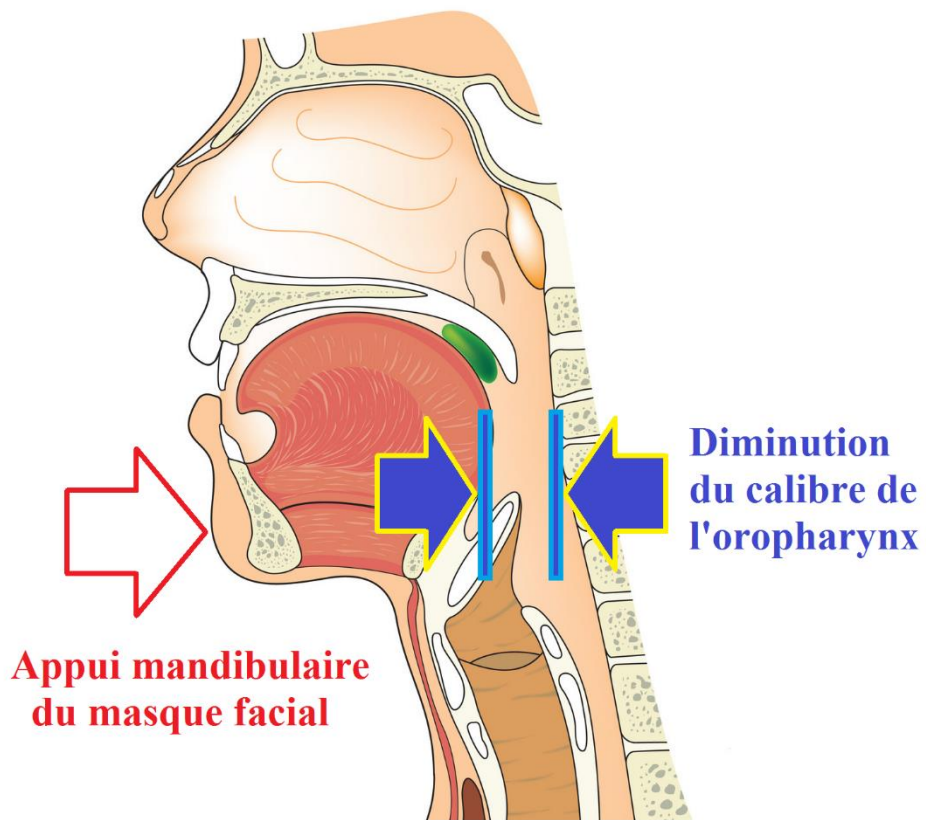


Figure6] Recule mandibulaire provoqué par le masque naso-buccal à l'origine de la diminution du calibre de l'oro-pharynx et de l'augmentation des résistances.

Tableau 1] l'Echelle de somnolence d'Epworth est un questionnaire auto-administré

Quel risque avez-vous de vous assoupir ou de vous endormir dans les situations suivantes, sans considérer les moments où vous vous sentez fatigué(e) ? Ces questions s'appliquent à vos habitudes de vie actuelles, dans des conditions habituelles. Si vous n'avez pas effectué récemment certaines activités, essayez d'imaginer comment vous auriez réagi. Utilisez l'échelle ci-dessous en choisissant le chiffre le plus approprié pour chaque situation.

0 : aucun risque de m'assoupir ou de m'endormir

1 : faible risque de m'assoupir ou de m'endormir

2 : risque modéré de m'assoupir ou de m'endormir

3 : risque élevé de m'assoupir ou de m'endormir

Situations	Score (0, 1, 2 ou 3)
Lire en position assise	
Regarder la télévision	
Etre assis(e) inactif(ve) dans un lieu public (théâtre, réunion, par exemple)	
Etre assis(e) en tant que passager(ère) dans un véhicule pour une période d'une heure sans arrête	
Etre détendu(e) l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	
Etre assis(e) en parlant à quelqu'un	
Etre assis(e) tranquille après un repas sans boisson alcoolique	
Dans une voiture arrêtée quelques minutes à un feu de circulation ou dans la circulation	

Tableau 2] Questionnaire et classification de la sévérité du score du Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) version adaptée en Français (Multiplier le résultat obtenu par 5 pour obtenir un score sur 100)

Durant le dernier mois, dans quelle mesure les circonstances suivantes ont été un problème pour vous ?				
1. Problème occasionné par la sensation de nez plein				
2. Problème occasionné par la sensation de nez bouché ou bloqué				
3. Problème occasionné par la sensation d'avoir des difficultés à respirer par le nez				
4. Problème occasionné par la sensation d'avoir des difficultés à dormir				
5. Problème occasionné par la sensation que votre nez ne vous permet pas de respirer suffisamment pendant l'exercice physique				
Réponses				
Pas de problème sévère	Problème très modéré	Problème modéré	Problème peu sévère	Problème sévère
0	1	2	3	4
Classification de la sévérité du score NOSE (0-20)				
Léger : 1-5				
Modéré : 6-10				
Sévère : 11-15				
Extrême : 16-20				

Références

- [1] American Academy of Sleep Medicine . International Classification of Sleep Disorders . 3rd ed. Darien, IL : American Academy of Sleep Medicine ; 2014.
- [2] Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310–318.
- [3] Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862–865.
- [4] Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Continuous Positive Airway Pressure Adherence Tracking Systems. The Optimal Monitoring Strategies and Outcome Measures in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 613–620.
- [5] Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136–143.
- [6] Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–1235.
- [7] Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6: e1000132.
- [8] Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1006–1014.
- [9] Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014; 383: 736–747.
- [10] Redline S, Kump K, Tishler PV, et al. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 722–726.
- [11] McNicholas WT, Bonsignore MR, B26 the MC of ECA. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29: 156–178.
- [12] Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 329–338.
- [13] Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. The genetics of obstructive sleep apnoea. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 536–542.
- [14] Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primer* 2015; 1: 15015.
- [15] Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034–2041.
- [16] Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, et al. Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2010; 137: 711–719.

- [17] Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015–3021.
- [18] Shelton KE, Woodson H, Gay S, et al. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 462–466.
- [19] Stauffer JL, Buick MK, Bixler EO, et al. Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 724–728.
- [20] Stadler DL, McEvoy RD, Sprecher KE, et al. Abdominal compression increases upper airway collapsibility during sleep in obese male obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 2009; 32: 1579–1587.
- [21] Eckert DJ, Lo YL, Saboisky JP, et al. Sensorimotor function of the upper-airway muscles and respiratory sensory processing in untreated obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2011; 111: 1644–1653.
- [22] Tamisier R, Pepin JL, Wuyam B, et al. Characterization of pharyngeal resistance during sleep in a spectrum of sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2000; 89: 120–130.
- [23] Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev* 2010; 90: 47–112.
- [24] Eckert DJ, Younes MK. Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2014; 116: 302–313.
- [25] Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 623–633.
- [26] Saboisky JP, Butler JE, Gandevia SC, et al. Functional role of neural injury in obstructive sleep apnea. *Front Neurol* 2012; 3: 95.
- [27] Svanborg E. Upper airway nerve lesions in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 187–189.
- [28] Poothrikovil RP, Al Abri MA. Snoring-induced nerve lesions in the upper airway. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2012; 12: 161–168.
- [29] Mayer P, Dematteis M, Pépin JL, et al. Peripheral neuropathy in sleep apnea. A tissue marker of the severity of nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 213–219.
- [30] Le Bret M, Arnol N, Contal O, et al. Nasal obstruction and male gender contribute to the persistence of mouth opening during sleep in CPAP-treated obstructive sleep apnoea. *Respirol Carlton Vic*. Epub ahead of print 2 July 2015. DOI: 10.1111/resp.12584.
- [31] Valipour A. The Role of the Nose in Obstructive Sleep Apnea: A Short Review. *Pneumologie* 2014; 68: 397–400.
- [32] Fitzpatrick MF, McLean H, Urton AM, et al. Effect of nasal or oral breathing route on upper airway resistance during sleep. *Eur Respir J* 2003; 22: 827–832.

- [33] Georgalas C. The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2011; 268: 1365–1373.
- [34] Meurice JC, Marc I, Carrier G, et al. Effects of mouth opening on upper airway collapsibility in normal sleeping subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 255–259.
- [35] Wong ML, Sandham A, Ang PK, et al. Craniofacial morphology, head posture, and nasal respiratory resistance in obstructive sleep apnoea: an inter-ethnic comparison. *Eur J Orthod* 2005; 27: 91–97.
- [36] Schwab RJ, Leinwand SE, Bearn CB, et al. Digital Morphometrics: A New Upper Airway Phenotyping Paradigm in OSA. *Chest* 2017; 152: 330–342.
- [37] White LH, Motwani S, Kasai T, et al. Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2014; 192: 17–22.
- [38] Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008; 118: 1080–1111.
- [39] Lévy P, Pépin J-L, Arnaud C, et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J* 2008; 32: 1082–1095.
- [40] Foster GE, Poulin MJ, Hanly PJ. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea. *Exp Physiol* 2007; 92: 51–65.
- [41] Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev* 2015; 20: 27–45.
- [42] Wang X, Ouyang Y, Wang Z, et al. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2013; 169: 207–214.
- [43] Bianchi MT, Eiseman NA, Cash SS, et al. Probabilistic sleep architecture models in patients with and without sleep apnea. *J Sleep Res* 2012; 21: 330–341.
- [44] Jouvet M. Neurophysiology of the states of sleep. *Physiol Rev* 1967; 47: 117–177.
- [45] Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA* 2000; 284: 861–868.
- [46] Bianchi MT, Cash SS, Mietus J, et al. Obstructive sleep apnea alters sleep stage transition dynamics. *PloS One* 2010; 5: e11356.
- [47] Martin SE, Engleman HM, Deary IJ, et al. The effect of sleep fragmentation on daytime function. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1328–1332.

- [48] Monasterio C, Vidal S, Duran J, et al. Effectiveness of Continuous Positive Airway Pressure in Mild Sleep Apnea–Hypopnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 939–943.
- [49] Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993; 103: 30–36.
- [50] Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, et al. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986; 9: 519–524.
- [51] Lemarié E, Valeyre D, Housset B, et al. [Sleep apnea syndrome: clinical practice guidelines]. *Rev Mal Respir* 2010; 27: 804–805.
- [52] Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 887–895.
- [53] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540–545.
- [54] Koutsourelakis I, Perraki E, Bonakis A, et al. Determinants of subjective sleepiness in suspected obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*; 17: 437–443.
- [55] Fulda S, Schulz H. Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2001; 5: 423–445.
- [56] Veasey SC, Davis CW, Fenik P, et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep* 2004; 27: 194–201.
- [57] Wolf J, Lewicka J, Narkiewicz K. Obstructive sleep apnea: an update on mechanisms and cardiovascular consequences. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD* 2007; 17: 233–240.
- [58] Terán-Santos J, Jiménez-Gómez 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: 847–851.
- [59] Ulfberg J, Carter N, Talbäck M, et al. Excessive daytime sleepiness at work and subjective work performance in the general population and among heavy snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1996; 110: 659–663.
- [60] Povitz M, Hanly PJ, Pendharkar SR, et al. Treatment of Sleep Disordered Breathing Liberates Obese Hypoxemic Patients from Oxygen. *PLOS ONE* 2015; 10: e0140135.
- [61] Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667–689.
- [62] Lacasse Y, Bureau M-P, Sériès F. A new standardised and self-administered quality of life questionnaire specific to obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2004; 59: 494–499.
- [63] Weaver TE, Laizner AM, Evans LK, et al. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep* 1997; 20: 835–843.
- [64] Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients

- with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2012; 307: 2161–2168.
- [65] Yang EH, Hla KM, McHorney CA, et al. Sleep apnea and quality of life. *Sleep* 2000; 23: 535–541.
- [66] Jullian-Desayes I, Revol B, Chareyre E, et al. Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnea. *Br J Clin Pharmacol* 2016; n/a-n/a.
- [67] Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirol Carlton Vic* 2013; 18: 61–70.
- [68] Baillieux S, Wuyam B, Pépin J-L, et al. Continuous positive airway pressure improves gait control in severe obstructive sleep apnoea: A prospective study. *PloS One* 2018; 13: e0192442.
- [69] Menefee LA, Cohen MJ, Anderson WR, et al. Sleep disturbance and nonmalignant chronic pain: a comprehensive review of the literature. *Pain Med Malden Mass* 2000; 1: 156–172.
- [70] Eggel Y, Léger B. [How much pain is acceptable in rehabilitation?]. *Rev Med Suisse* 2012; 8: 1508–1512.
- [71] Medina-Mirapeix F, Escolar-Reina P, Gascón-Cánovas JJ, et al. Personal characteristics influencing patients' adherence to home exercise during chronic pain: a qualitative study. *J Rehabil Med* 2009; 41: 347–352.
- [72] Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R, et al. Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 437–444.
- [73] Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, et al. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005; 28: 472–477.
- [74] Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001106.
- [75] Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, et al. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2017; 318: 156–166.
- [76] Bratton DJ, Stradling JR, Barbé F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax* 2014; 69: 1128–1135.
- [77] Martínez-García M-A, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2407–2415.
- [78] Mehta A, Qian J, Petocz P, et al. A Randomized, Controlled Study of a Mandibular Advancement Splint for Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1457–1461.
- [79] Randerath WJ, Heise M, Hinz R, et al. An individually adjustable oral appliance vs continuous positive airway pressure in mild-to-moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122: 569–575.

- [80] Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *PloS One* 2013; 8: e64382.
- [81] Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2004; 126: 1248–1254.
- [82] Beecroft J, Zanon S, Lukic D, et al. Oral continuous positive airway pressure for sleep apnea: effectiveness, patient preference, and adherence. *Chest* 2003; 124: 2200–2208.
- [83] Lebret M, Martinot J-B, Arnol N, et al. Factors Contributing to Unintentional Leak During CPAP Treatment: A Systematic Review. *Chest* 2017; 151: 707–719.
- [84] Lebret M, Arnol N, Martinot J-B, et al. Determinants of Unintentional Leaks During CPAP Treatment in OSA. *Chest*. Epub ahead of print 26 August 2017. DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.017.
- [85] Andrade RGS, Viana FM, Nascimento JA, et al. Nasal vs Oronasal CPAP for OSA Treatment: A Meta-Analysis. *Chest* 2018; 153: 665–674.
- [86] Schorr F, Genta PR, Gregório MG, et al. Continuous positive airway pressure delivered by oronasal mask may not be effective for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012; 40: 503–505.
- [87] Borel J-C, Gakwaya S, Masse J-F, et al. Impact of CPAP interface and mandibular advancement device on upper airway mechanical properties assessed with phrenic nerve stimulation in sleep apnea patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2012; 183: 170–176.
- [88] Andrade RGS, Madeiro F, Piccin VS, et al. Impact of Acute Changes in CPAP Flow Route in Sleep Apnea Treatment. *Chest* 2016; 150: 1194–1201.
- [89] Lebret M, Arnol N, Martinot J-B, et al. Nasal Obstruction Symptom Evaluation Score to Guide Mask Selection in CPAP-Treated Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Neck Surg* 2018; 0194599818773993.
- [90] Lanza A, Mariani S, Sommariva M, et al. Continuous positive airway pressure treatment with nasal pillows in obstructive sleep apnea: long-term effectiveness and adherence. *Sleep Med* 2018; 41: 94–99.
- [91] Berry R. Best Clinical Practices for the Sleep Center Adjustment of Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) in Stable Chronic Alveolar Hypoventilation Syndromes. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2010; 6: 491–509.
- [92] Koutsourelakis I, Vagiakis E, Perraki E, et al. Nasal inflammation in sleep apnoea patients using CPAP and effect of heated humidification. *Eur Respir J* 2011; 37: 587–594.
- [93] Haniffa M, Lasserson TJ, Smith I. Interventions to improve compliance with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003531.
- [94] Mendelson M, Marillier M, Bailly S, et al. Maximal exercise capacity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*; 51. Epub ahead of print June 2018. DOI: 10.1183/13993003.02697-2017.

- [95] Mendelson M, Bailly S, Marillier M, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Objectively Measured Physical Activity and Exercise Training Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 2018; 9: 73.
- [96] Aiello KD, Caughey WG, Nelluri B, et al. Effect of exercise training on sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2016; 116: 85–92.
- [97] Mônico-Neto M, Antunes HKM, Dos Santos RVT, et al. Physical activity as a moderator for OSA and cardiometabolic risk in EPISONO study. *Eur Respir J*. Epub ahead of print 9 August 2018. DOI: 10.1183/13993003.01972-2017.
- [98] Peppard PE, Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep* 2004; 27: 480–484.
- [99] Andrade FMD de, Pedrosa RP. The role of physical exercise in obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia* 2016; 42: 457–464.
- [100] Carrera M, Barbé F, Sauleda J, et al. Patients with obstructive sleep apnea exhibit genioglossus dysfunction that is normalized after treatment with continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1960–1966.
- [101] Puhan MA, Suarez A, Lo Cascio C, et al. Didgeridoo playing as alternative treatment for obstructive sleep apnoea syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 266–270.
- [102] Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, et al. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 962–966.
- [103] Ieto V, Kayamori F, Montes MI, et al. Effects of Oropharyngeal Exercises on Snoring: A Randomized Trial. *Chest* 2015; 148: 683–691.
- [104] Camacho M, Certal V, Abdullatif J, et al. Myofunctional Therapy to Treat Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep* 2015; 38: 669–675.
- [105] Diaféria G, Santos-Silva R, Truksinas E, et al. Myofunctional therapy improves adherence to continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath Schlaf Atm* 2017; 21: 387–395.
- [106] Svensson P, Romaniello A, Wang K, et al. One hour of tongue-task training is associated with plasticity in corticomotor control of the human tongue musculature. *Exp Brain Res* 2006; 173: 165–173.
- [107] Olsen KD, Kern EB, Westbrook PR. Sleep and breathing disturbance secondary to nasal obstruction. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 1981; 89: 804–810.

Choosing the Right Mask to optimise CPAP Treatment for Obstructive Sleep Apnea

Jean Christian Borel,^{1,3} AbdelKebir Sabil, Marius Lebret,¹ Olivier Contal^{2,3} and Jean Louis Pépin³

1. Association AGIR à dom. Research and Development Departement, La Tronche, France; 2. School of Health Sciences, University of Applied Sciences Western Switzerland, Lausanne, Switzerland; 3. HP2 Laboratory, INSERM U 1042, Grenoble Alpes University, Grenoble, France

Introduction

Continuous positive airway pressure (CPAP) is the first-line treatment for obstructive sleep apnea (OSA), particularly in moderate and severe forms.¹ Its effectiveness on alertness, quality of life,² and cardiovascular³⁻⁵ consequences are now well established. Yet, 20 to 25% of patients treated with CPAP abandon treatment in the long-term.^{6,7} Adherence to treatment is crucial for improvement of symptoms⁸ and to reduce cardio metabolic consequences.⁹

Despite technological progress in the past three decades on CPAP machines (performance, miniaturisation, soundproofing) and masks (sealing, comfort, ergonomic straps), over 50% of patients treated with CPAP face at least one side effect, such as unintentional leaks (around the mask or from the mouth), nasal congestion, upper airway

dryness, skin or eye lesions.¹⁰ Unintentional leaks, especially those from the mouth, contribute to the occurrence of other side effects such as nasal congestion and/or nasopharyngeal and oral dryness. They can reduce the effectiveness of treatment in reducing the actual level of pressure applied to the airways and reduce treatment adherence.¹¹ Therefore the choice of the mask is essential, even if not sufficient, for CPAP treatment to be successful. Five types of commercial masks are available (see Figure 1):

1. nasal masks which are the most commonly used masks as the first line treatment,¹²
2. nasal pillows that offer the advantage of greatly reducing both the size and the cutaneous mask contact area,¹³
3. masks that combine nasal pillows and oral cushion,
4. oronasal masks covering the nose and mouth, that are offered either as a second choice when patients have mouth leaks during CPAP with a nasal mask or immediately, when patients report sleeping with their mouth open¹⁴ or if they



Jean-Christian Borel is the Head of the Research and Development Department at AGIR à dom, a non-profit home care provider. He has developed an expertise in the field of non-invasive ventilation, home-based training programmes and integrated care. He carried out his PhD thesis at the Hypoxia Pathophysiology Laboratory (HP2) on the clinical and cardiovascular consequences of the obesity hypoventilation syndrome, followed by a postdoctoral fellowship on the pathophysiology of the sleep apnoea syndrome in Dr Frederic Series' team at the Quebec Heart and Lung Institute.

Abdelkebir Sabil holds an MS degree from Tufts University in Signal Processing and a PhD in Biomedical Engineering from Joseph Fourier University. Currently, he works as a free lance consultant in biomedical instrumentation specialising in the development of diagnostic tools and treatment solutions for respiratory failure. He is also an adjunct faculty at the medical school of Grenoble.

M. Marius Lebret is a physiotherapist. He's currently working on the impact of the type of mask on CPAP efficacy to get his master degree in Clinical Research

Olivier Contal is professor of physiotherapy at School of Health Sciences, Department of Physiotherapy, University of Applied Sciences Western Switzerland, Lausanne, Switzerland, and has a clinical practice at the Pulmonary League of Geneva, a non-profit home care provider. He has developed an expertise in the field of non-invasive ventilation. After a PhD on the thematic of Patient-Ventilator interactions in Long-Term Non Invasive Ventilation, he is currently following his post-PhD at the Hypoxia Pathophysiology Laboratory (HP2) Grenoble France on the thematic "Combined therapies for patients with sleep apnea or chronic respiratory failure".

Jean-Louis Pépin is Professor of Clinical Physiology and Head of the Clinical Physiology, Sleep and Exercise Department at Grenoble University Hospital. He is the President of the French Sleep Research Society. His clinical and research interests are mainly on the cardiovascular consequences associated with chronic and intermittent hypoxia, chronic respiratory failure and non-invasive ventilation.

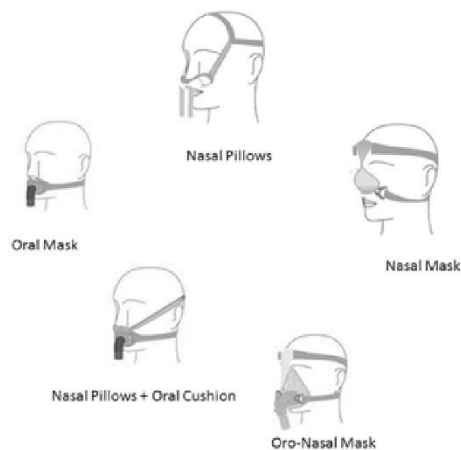


Figure 1. Type of masks.

have nasal obstruction,

- finally, oral masks that can be either intra-orally placed¹⁵ or directly placed on the mouth, may be useful in specific cases.

Despite the importance of the choice of mask, few studies have evaluated the impact of different masks on the effectiveness of and adherence to CPAP treatment. The objective of this technical note is to develop a rational choice of mask.

Mouth Opening and Breathing During Obstructive Sleep Apnea with and without Nasal CPAP Treatment

In non apneic subjects with normal nasal resistance, sleep time spent breathing through the mouth represents less than 10% of total sleep time and this time seems to be little or not influenced by the sleeping position.¹⁶ Conversely, in untreated apneic subjects, sleep time spent breathing through the mouth is of concern. For instance, Bachour *et*

al. found that 77% of apneic patients spent more than 30 % of their total sleep time breathing through their mouth.¹¹ This highlights the close link between upper airway obstruction and mouth breathing during sleep. During an obstructive respiratory event, mouth opening increases, due to the tracheal pull, as the respiratory effort increases (see Figure 2A and 2B)^{17,18} When the mandible is not fixed by the jaw closing muscles (masseter, internal pterygoid, temporalis), genioglossus and geniohyoid could accentuate this opening that in turn induces mandibular retrusion, decreases pharyngeal diameter and reduces mechanical efficiency of these pharyngeal dilator muscles¹⁹. Finally, this opening increases pharyngeal resistance and increases collapsibility of the hypopharynx.²⁰

By correcting obstructive pharyngeal events, CPAP treatment with a nasal mask reduces sleep time spent in mouth breathing¹¹ as well as the amplitude of mouth opening movements (Figure 2C).²¹ The

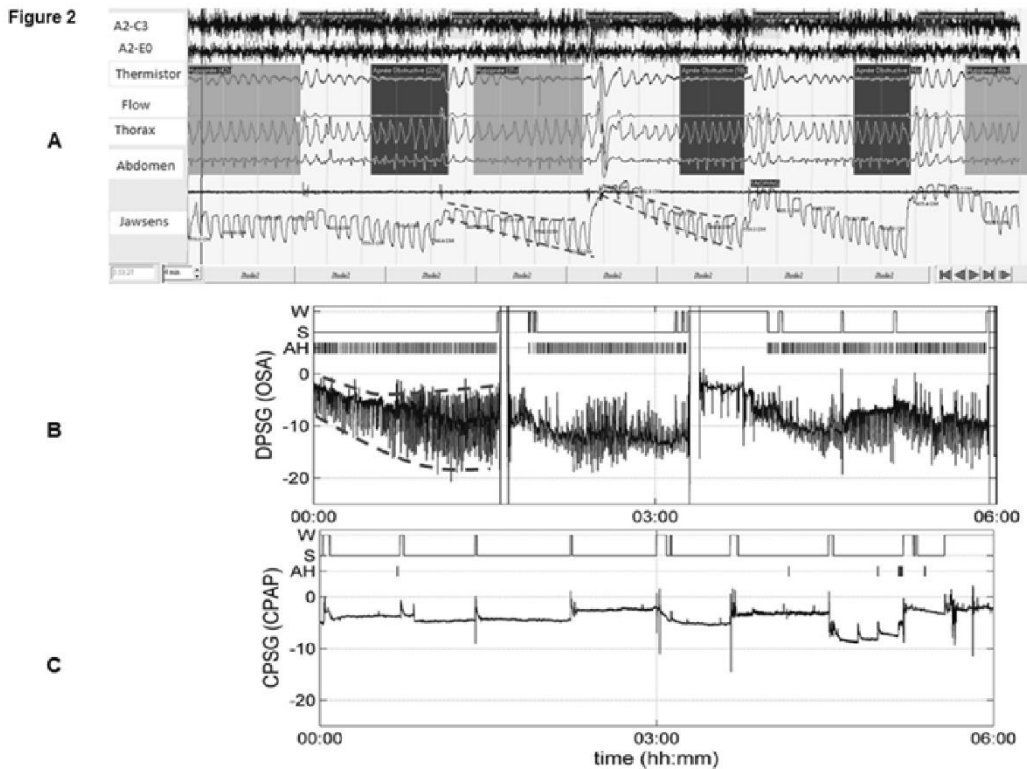


Figure 2. Polysomnography recordings showing mandibular opening and oscillations during obstructive events: A) 4 minutes epoch in Stage 2 non-REM sleep showing progressive mouth opening (Jawsens Nomics SA, Angleur, Belgium). B) Overnight OSA diagnostic recording characterised by oscillating mandible movements and a wide open mouth and C) (lower graph) the corresponding CPAP control recording where the mandible movement signal is much more stable and closer to 0, thus the mouth is less open (B and C adapted from reference 21 with authorisation).

presence of mouth breathing during a diagnostic sleep study should therefore not systematically lead to the choice of an oronasal mask for initial CPAP treatment. However, several factors could contribute to persistence of mouth opening and thus mouth leaks under nasal CPAP:

1. Conditions that lead to nasal obstruction (polyposis and anatomic variation) or temporary congestion (allergic, viral, bacterial or vasomotor rhinitis) are a key factor in the persistence of mouth breathing and mouth opening under CPAP.²²
2. Imperfect correction of pharyngeal resistance or obstructive events (hypopnea, apnea) also contributes to the persistence of mouth opening.²¹
3. Edentulism that induces anatomical changes in upper airway and modifications in posture of the tongue may also favor airway obstruction and in turn leads to mouth opening.^{23,24}
4. Sleep stage is a determinant in mandibular opening, particularly in supine position;¹⁷ the mandibular opening progressively increases as sleep deepens.
5. Lastly, the weight, particularly in obese subjects with more fatty tissue under the chin could also pull the mandible downward in supine position because of gravity.¹⁹

Which Strategies in Case of Mouth Leaks Leading to Intolerance or Ineffectiveness of CPAP Treatment?

Reduction of nasal resistance is a key factor to improve ventilation by nasal route.^{22,25} For example, a randomised study on a small group of untreated OSA patients (n=10) showed that the overnight use of a nasal dilator significantly reduced apnea/hypopnea index (AHI) in some patients.²⁶ However, while Schönhofer *et al.* showed in a larger group and in the longer term that the nasal dilator alone could not effectively treat OSA, they demonstrated that, associated with CPAP, the nasal dilator could reduce the level of therapeutic pressure.²⁷ These results highlight that anatomical and functional abnormalities as well as other disorders that increase nasal resistance should be evaluated and treated, if possible, before starting a CPAP treatment. Once CPAP treatment has been initiated, nasal resistance may be decreased by adding a heated humidifier.²⁸

The use of a chinstrap with nasal CPAP reduces mouth leak and arousals.²⁹ Associated with nasal resistance improvement, adding a chinstrap is an effective option for many patients. However, Bachour *et al.* showed that the number of mouth leak episodes and arousals could remain high despite the addition of a chinstrap and that snoring while on CPAP was increased. No details were given in this study on the use of a heated humidifier or other strategies to optimise nasal breathing. The level of therapeutic positive pressure was also found to be empirically increased by 2 cm H₂O for the subgroup of patients treated with chinstrap.²⁹ In clinical practice, testing different chinstraps should be offered to patients as they clearly communicate that one

chinstrap is easier to install than another and/or stays in place better during the night.

The use of an oronasal mask is a widely practiced strategy in case of mouth breathing and/or in case of mouth leaks. In a cohort of 2311 patients, more than a quarter of patients were using oronasal masks.³⁰ Oronasal masks reduce nasopharyngeal and mouth dryness^{31,32} suggesting some effectiveness in reducing the adverse effects of mouth leak. However, the choice of an oronasal mask should be made keeping in mind the following points:

First, even if the oronasal mask offers the opportunity to breathe orally, thereby reducing mouth leaks, overall unintentional leaks measured by the ventilation apparatus may be higher with the oronasal mask (whether it includes the chin or not) than with a nasal mask.³³ This finding, reported in the study by Bakker *et al.*, could partly explain why the oronasal mask is subjectively less well tolerated by naive subjects starting CPAP therapy.^{33,34}

The second point is that the use of oronasal mask may require a higher level of therapeutic pressure.¹² Indeed, we showed that the use of an oronasal mask significantly increases oropharyngeal resistance during CPAP use.³⁰ The most plausible hypothesis is that the headgear straps put pressure on the mandible, displacing it backwards, therefore inducing a change in the size and/or shape of the upper airway at the oropharyngeal level. The results of this study support those of several studies^{33,35} or clinical report.¹⁶ Indeed, Ebben *et al.* have recently found that in subjects with moderate and severe OSA, the therapeutic pressure could be respectively 3cmH₂O to 6cmH₂O higher³⁵ with an oronasal mask than with a nasal mask. In a randomised trial, Bakker *et al.* did not find a significant difference in the therapeutic pressure treatment; however, the residual index in fixed CPAP remained higher with the use of an oronasal mask than with a nasal mask.³³ Finally, Schorr *et al.* reported a well-documented clinical case with a pressure difference of 8 cmH₂O between the two types of masks.¹⁴ Although these studies are conducted on small numbers of patients, they suggest:

1. that the pressure difference between the two types of masks can be highly variable from one patient to another
2. in the event of a change of nasal mask for an oronasal mask (or vice versa), a reassessment of the level of therapeutic pressure is necessary.

Finally, the persistence of adverse effects despite the use of an oronasal mask, the size of this type of masks and the need for a higher pressure increasing the risk of leakage around the mask may contribute to poorer adherence compared to the use of a nasal mask. In a randomised trial, Mortimore *et al.* found that daily use

significantly decreased in patients treated for one month with CPAP using an oronasal mask compared to a nasal mask.³² This study was published in 1998 and significant technological advances have been achieved in mask design since then. These results should therefore be interpreted with caution. Indeed, Bakker *et al.* did not find a significant difference in treatment adherence in a study published with more recent masks.³³ However, this assessment was made after approximately two weeks of treatment only. Data analysis of a prospective observational French cohort showed that in 2311 OSA patients treated with CPAP for 1 to 24 months, the use of an oronasal mask was associated with an increased risk of CPAP non-adherence (at a threshold of 4 hours/night) (OR = 2.0; 95 % CI = 1.6; 2.5).³⁶ Furthermore, the proportion of patients reporting adverse events was higher in those using an oronasal mask compared to those using a nasal mask and the average therapeutic pressure was higher. Although this study is observational, its results highlight that:

1. the type of mask used (oronasal versus nasal) is a crucial determinant of adherence despite technological advances
2. patients who require an oronasal mask must be closely monitored.

Clinical Implications and Perspectives

In patients with OSA requiring CPAP treatment, anatomical and functional abnormalities and disorders that increase nasal resistance should be evaluated and treated, if possible, prior to the implementation of CPAP treatment. In the absence of such abnormalities, nasal mask should be preferred as first-line interface.³⁷ Using a heated humidifier will optimise nasal breathing. In case of a transient increase in nasal resistance (such as during allergic rhinitis), local treatments can have a beneficial effect. After optimising nasal breathing, adding a chinstrap may help the patient to keep his/her mouth closed. The nasal pillows can be used in patients who complain of congestion due to nasal masks, ocular irritation due to air leaks or skin lesions.¹³ In case of persistent mouth leaks that reduce either adherence or therapeutic efficacy (or both), the use of an oronasal mask can be tested. In this case, close monitoring should be conducted to verify therapeutic efficacy (level of required pressure) and mask tolerance (see Figure 3). Finally, the choice of mask must also take into consideration its cost, as nasal masks are less expensive than oronasal masks.

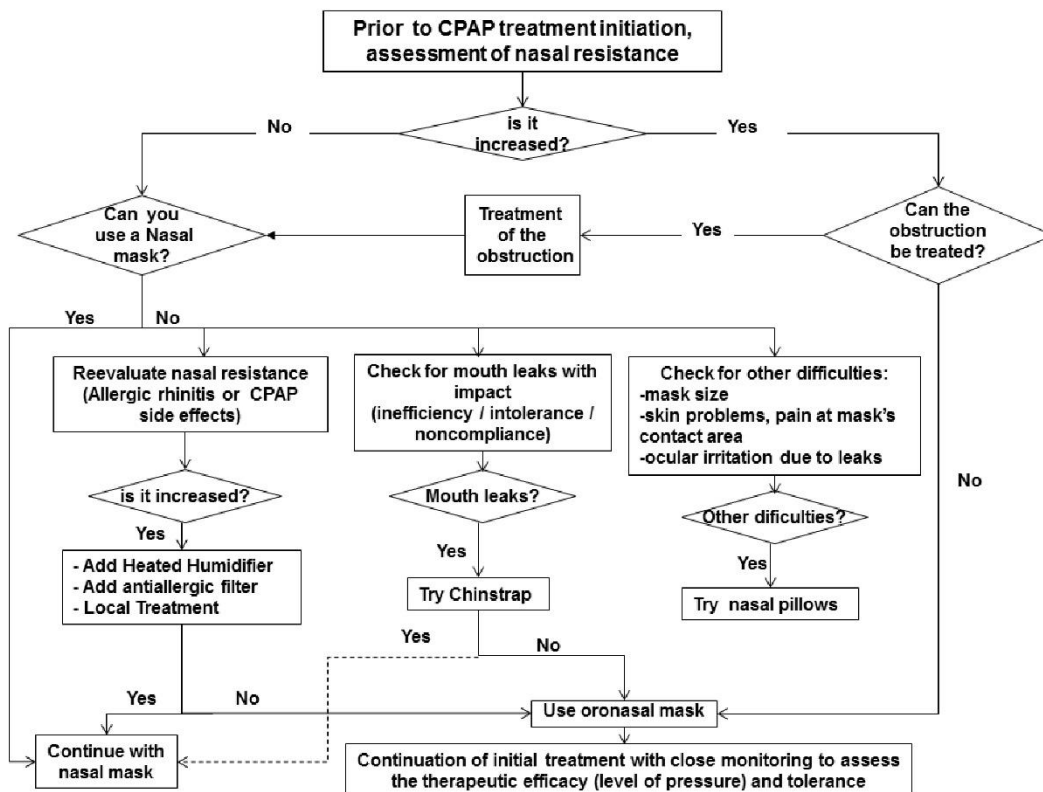


Figure 3: Decisional algorithm for choosing the right type of mask.

References

1. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, *et al.* Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* (1981),1:pp 862-5.
2. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, *et al.* Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* (2006): CD001106.
3. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, MoscarIELLO A, *et al.* The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med.* (2007),167:pp 757-64.
4. Marin JM, Agustí A, Villar I, *et al.* Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* (2012),307:pp 2169-76.
5. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, *et al.* 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:pp 1046-53.
6. Gagnadoux F, Le Vaillant M, Goupil F, *et al.* Influence of marital status and employment status on long-term adherence with continuous positive airway pressure in sleep apnea patients. *PLoS One.* (2011),6:pp e22503.
7. Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A, *et al.* Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire chronique. *Eur Respir J.* (2000),15:pp 326-31.
8. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, *et al.* Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep.* (2007),30:pp 711-9.
9. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, *et al.* Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleeping patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA.* (2012),307:pp 2161-8.
10. Pepin JL, Leger P, Veale D, *et al.* Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest.* (1995),107:pp 375-81.
11. Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest.* (2004),126:pp 1248-54.
12. Beecroft J, Zanon S, Lukic D, *et al.* Oral continuous positive airway pressure for sleep apnea: effectiveness, patient preference, and adherence. *Chest.* (2003),124:pp 2200-8.
13. Massie CA, Hart RW. Clinical outcomes related to interface type in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome who are using continuous positive airway pressure. *Chest.* (2003),123:pp 1112-8.
14. Schorr F, Genta PR, Gregório MG, *et al.* Continuous positive airway pressure delivered by oronasal mask may not be effective for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* (2012),40:pp 503-05.
15. Khanna R, Kline LR. A prospective 8 week trial of nasal interfaces vs. a novel oral interface (Oracle) for treatment of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep Med.* (2003),4:pp 333-8.
16. Fitzpatrick MF, Driver HS, Chatha N, *et al.* Partitioning of inhaled ventilation between the nasal and oral routes during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol.* (2003),94:pp 883-90.
17. Miyamoto K, Ozbek MM, Lowe AA, *et al.* Mandibular posture during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Arch Oral Biol.* (1999),44:pp 657-64.
18. Senny F, Destine J, Poirrier R. Midsagittal jaw movement analysis for the scoring of sleep apneas and hypopneas. *IEEE Trans Biomed Eng.* (2008),55:pp 87-95.
19. Hollowell DE, Suratt PM. Mandible position and activation of submental and masseter muscles during sleep. *J Appl Physiol.* (1991),71:pp 2267-73.
20. Meurice JC, Marc I, Carrier G, *et al.* Effects of mouth opening on upper airway collapsibility in normal sleeping subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* (1996),153:pp 255-9.
21. Senny F, Maury G, Cambron L, *et al.* Mandible behavior in Obstructive Sleep Apnea Patients under CPAP treatment. *The Open Sleep Journal* (2012),5:pp 1-5.
22. Georgalas C. The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* (2011),268:pp 1365-73.
23. Arisaka H, Sakuraba S, Tamaki K, *et al.* Effects of wearing complete dentures during sleep on the apnea-hypopnea index. *Int J Prosthodont.* (2009),22:pp 173-7.
24. Bucca C, Cicolin A, Brussino L, *et al.* Tooth loss and obstructive sleep apnoea. *Respir Res.* (2006),7:pp 8 doi: 10.1186/1465-9921-7-8.
25. Friedman M, Tanyeri H, Lim JW, *et al.* Effect of improved nasal breathing on obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg.* (2000),122:pp 71-4.
26. Hoijer U, Ejnell H, Hedner J, *et al.* The effects of nasal dilation on snoring and obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* (1992),118:pp 281-4.
27. Schonhofer B, Kerl J, Suchi S, *et al.* Effect of nasal valve dilation on effective CPAP level in obstructive sleep apnea. *Respir Med.* (2003),97:pp 1001-5.
28. Koutsourelakis I, Vagiakis E, Perraki E, *et al.* Nasal inflammation in sleep apnoea patients using CPAP and effect of heated humidification. *Eur Respir J.* (2011),37:pp 587-94.
29. Bachour A, Hurmerinta K, Maasilta P. Mouth closing device (chinstrap) reduces mouth leak during nasal CPAP. *Sleep Med.* (2004),5:pp 261-7.
30. Borel JC, Gakwaya S, Masse JF, *et al.* Impact of CPAP interface and mandibular advancement device on upper airway mechanical properties assessed with phrenic nerve stimulation in sleep apnea patients. *Respir Physiol Neurobiol.* (2012),183:pp 170-6.
31. Martins De Araujo MT, Vieira SB, Vasquez EC, *et al.* Heated humidification or face mask to prevent upper airway dryness during continuous positive airway pressure therapy. *Chest.* (2000),117:pp 142-7.
32. Mortimore IL, Whittle AT, Douglas NJ. Comparison of nose and face mask CPAP therapy for sleep apnoea. *Thorax.* (1998),53:pp 290-2.
33. Bakker JP, Neill AM, Campbell AJ. Nasal versus oronasal continuous positive airway pressure masks for obstructive sleep apnoea: a pilot investigation of pressure requirement, residual disease, and leak. *Sleep Breath.* (2012),16:pp 709-16.
34. Teo M, Amis T, Lee S, *et al.* Equivalence of nasal and oronasal masks during initial CPAP titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* (2011),34:pp 951-5.
35. Ebben MR, Oyegbille T, Pollak CP. The efficacy of three different mask styles on a PAP titration night. *Sleep Med.* (2012),13:pp 645-9.
36. Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, *et al.* Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *PLoS One.* (2013),8:pp e64382 doi: 10.1371/journal.pone.0064382.
37. Chai CL, Pathinathan A, Smith B. Continuous positive airway pressure delivery interfaces for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* (2006):pp CD005308.



Determinants of Unintentional Leaks During CPAP Treatment in OSA

Marius Lebret, PT, MSc; Nathalie Arnol, MSc; Jean-Benoît Martinot, MD, PhD; Loïc Lambert, MSc; Renaud Tamisier, MD, PhD; Jean-Louis Pepin, MD, PhD; and Jean-Christian Borel, PT, PhD

CHEST 2018; 153(4):834-842

Online supplements are not copyedited prior to posting and the author(s) take full responsibility for the accuracy of all data.

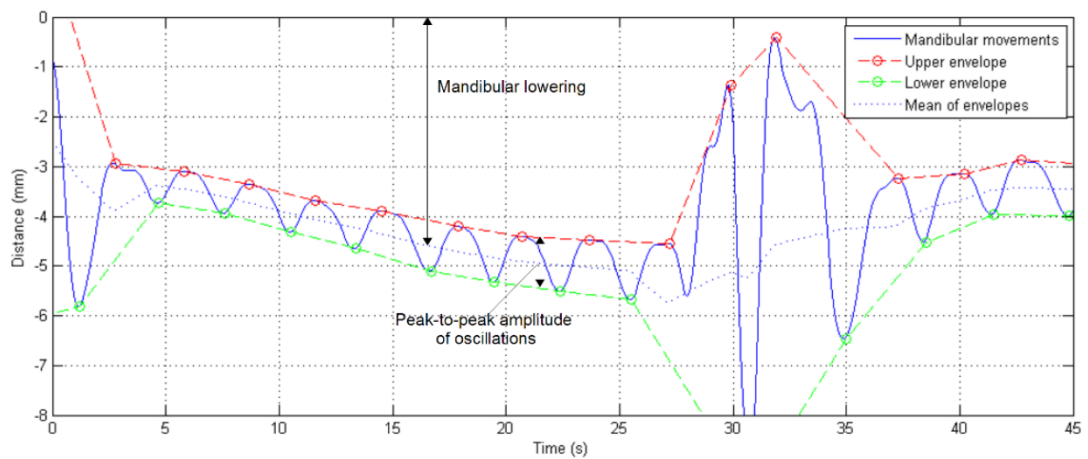
© 2018 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. Reproduction of this article is prohibited without written permission from the American College of Chest Physicians. See online for more details. DOI: j.chest.2017.08.017

Methods:

Signal processing and Data management

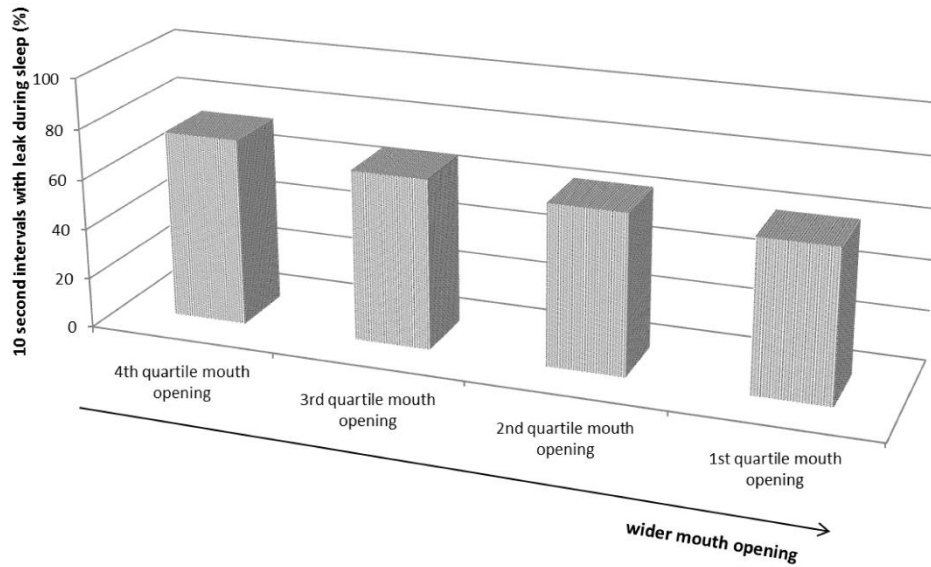
e-Figure 1: mandibular signal processing.

Peak to peak oscillation amplitude, reflecting the intensity of respiratory effort at the breathing rate. Mandibular lowering is defined as the sum of the upper and lower envelopes divided by two.



Online supplements are not copyedited prior to posting and the author(s) take full responsibility for the accuracy of all data.

e-Figure 2: Time spent with unintentional leak associated with mouth opening (expressed in quartiles). The 1st quartile represents the largest opening and the 4th quartile the smallest. (n=36; 34 nasal, 2 oro-nasal mask)



Online supplements are not copyedited prior to posting and the author(s) take full responsibility for the accuracy of all data.

Results:

e-Table 1: patient characteristics as a function of percentage sleep-time spent with UL

	All patients N=74	Patients with sleep- time with leak <53.9% of TST N= 37	Patients with sleep- time with leak ≥53.9% of TST N= 37	P-Value
Anthropometric data				
Age, years	55.8 ± 13.0	51.8 ± 10.3	59.6 ± 14.3	0.012
Gender, female %	31	27	35	0.45
BMI kg/m ²	32.9 (29.0; 38.0)	32.7 (29.0; 38.0)	33.0 (29.0; 37.7)	0.60
Current smoker or ex-smoker, %	8	7	9	0.99
Sleep apnea severity at diagnosis				
AHI (nb/h) at diagnosis	44.3 (25.9; 61.8)	44.8 (29.4; 59.3)	43.9 (24.7; 63.8)	0.93
Epworth Sleepiness Scale (1-24)	12 ± 5	12 ± 5	13 ± 5	0.51
Nasal obstruction (1-5)	2 (1; 3)	2 (1; 4)	2 (1; 3)	0.76
Mouth dryness (1-5)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0.80
Comorbidities				
Treated for Hypertension	41	39	43	0.75
Treated for Diabetes	14	18	10	0.39
Treated for hypercholesterolemia	33	32	33	0.92
Treated with inhaled pulmonary drugs	9	7	10	0.99
Treated with psychoactive drugs	24	29	20	0.45
Mask type, nasal %	81	83	78	0.63

Table legend:

53.9% is the median value of percentage sleep-time with UL for the whole group.

TST: total sleep time

The characteristics of the patients with time spent with leak <53.9% of TST versus ≥ 53.9% of TST were compared using an unpaired Student's t -test for continuous variables with a normal distribution, a Mann-Whitney U-test for other continuous variables, and a chi-squared test for discrete variables (or Fisher's exact test when expected counts were > 5).

e-Table 2: factors associated with the presence of ULs during sleep in the univariate analyses. (UL thresholds of 24L/min and 36L/min for nasal and oro-nasal mask respectively)

Predictive variables from interval T-1	OR	95% CI	P-value
Mouth opening* (mm) \leq median vs $>$ median / patient	4.07	[3.83;4.32]	<0.0001
Mean CPAP pressure (cmH2O) \geq median vs $<$ median / patient	2.55	[2.41; 2.70]	<0.0001
Body position during sleep (Other vs supine)	1.02	[0.95; 1.08]	0.64
Sleep stage (REM vs other)	3.27	[3.06; 3.49]	<0.0001
Micro-arousal (yes vs no)	0.30	[0.26; 0.34]	<0.0001
Mandibular oscillation (mm) \geq 0.3 vs $<$ 0.3	0.60	[0.56; 0.64]	<0.0001
Respiratory event (yes vs no)	2.23	[2.05; 2.42]	<0.0001

*mandibular lowering

e-Table 3: factors associated with the presence of UL during sleep in the multivariate analysis. (UL thresholds of 24L/min and 36L/min for nasal and oro-nasal mask respectively)

Predictive variables from interval T-1	OR	95% CI	P-value
Mouth opening *(mm) \leq median vs $>$ median / patient	4.00	[3.75; 4.25]	<0.0001
Mean CPAP pressure (cmH2O) \geq median vs $<$ median / patient	2.65	[2.49; 2.81]	<0.0001
Body position during sleep (other vs supine)	Non-significant in univariate		
Sleep stages (REM vs other)	2.94	[2.74; 3.15]	<0.0001
Micro-arousal (yes vs no)	0.33	[0.29; 0.38]	<0.0001
Mandibular oscillation (mm) \geq 0.3 vs $<$ 0.3	0.79	[0.73; 0.85]	<0.0001
Respiratory event (yes vs no)	1.78	[1.63; 1.95]	0.03

*mandibular lowering

170493

Online supplements are not copyedited prior to posting and the author(s) take full responsibility for the accuracy of all data.

Sealing the Leak A Step Forward in Improving CPAP Adherence



Pedro R. Genta, MD
Geraldo Lorenzi-Filho, MD
São Paulo, Brazil

Noninvasive application of nasal or oronasal CPAP requires a mask port that leaks continuously and allows the patient to expire against continuous positive pressure generated by an intelligent blower. The built-in intentional leak is variable and depends on several factors, including mask port size, CPAP level, and phase of the respiratory cycle. The blower is designed to compensate not only for the variable intentional leak but also for an additional wide range of unintentional leak. The unintentional leak originates from either the mouth or around the mask. An unintentional leak is estimated by subtracting the total leak from the intentional leak. The device built-in algorithm for such leak estimation is specific to each manufacturer and is not clearly disclosed. In addition, each CPAP manufacturer reports unintentional leak using different metrics and defines excessive leak using different criteria.¹ The lack of a standard definition of how to measure and report CPAP unintentional leak may have contributed to the lack of studies focusing on unintentional leak. Nevertheless, unintentional leak is an important complication of CPAP treatment for OSA that frequently affects patient comfort and is associated with lower adherence.^{2,3}

In the current edition of *CHEST*, Lebret et al⁴ used an innovative method to study the factors influencing

FOR RELATED ARTICLE, SEE PAGE 834

AFFILIATIONS: Pulmonary Division, Heart Institute (InCor), Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

FINANCIAL/NONFINANCIAL DISCLOSURES: The authors have reported to *CHEST* the following: G. F. L. is a shareholder in a start-up company for the diagnosis of sleep apnea. None declared (P. R. G.).

CORRESPONDENCE TO: Geraldo Lorenzi-Filho, MD, Av Dr Enéas Carvalho de Aguiar 44, São Paulo, Brazil 05403-900; e-mail: geraldo.lorenzi@gmail.com

Copyright © 2017 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.023>

unintentional leak that shed some light on the understanding of the mechanisms of air leak during CPAP. They evaluate the determinants of CPAP unintentional leak in 74 patients with OSA. Polysomnographic recordings were obtained during auto-CPAP using either a nasal or oronasal mask. Mouth leak was assumed when air leak occurred during mouth opening detected with a magnetic sensor that monitored mandibular movement. Mouth opening, high CPAP level, nonsupine body position, and rapid eye movement (REM) sleep were associated with air leak. One potential limitation was that Lebret et al⁴ used a zero threshold to define the presence of air leak. The authors argue that there is no definition for what should be considered a clinically relevant leak. However, the CPAP system is designed to deal with variable leak. Minor leak is unlikely to have any clinical significance. The device manufacturer used in the study (ResMed) suggests an arbitrary threshold of 24 or 36 L/min (nasal or oronasal mask) to define a high leak. All predictors of unintentional leak remained significant when the manufacturer thresholds were used except nonsupine body position. The clinical significance of these novel findings remains to be established. For instance, a minor leak around the mask with a nonsupine position may not represent a major problem to the patient. In contrast, we can speculate that mouth opening and high CPAP levels may contribute to poor CPAP adherence. A fascinating new finding is the association between air leak during REM sleep and mouth opening. Under these circumstances, oronasal CPAP was associated with a lower level of leak than nasal CPAP. One can only speculate about the significance of such a finding. REM-related mouth opening and air leak could help to explain why some patients pull off the CPAP mask in the middle of the night.

There is currently no evidence-based data to support the selection of nasal vs oronasal CPAP for OSA treatment. Patients with OSA frequently open the mouth during nasal CPAP,² jeopardizing patient comfort and CPAP efficacy. Although oronasal CPAP is often prescribed to patients reporting mouth breathing during sleep, oronasal CPAP is associated with poorer outcomes, including higher CPAP levels⁵ and leak,^{5,7} as well as lower adherence.⁸ We have also recently shown that oronasal CPAP may lead to airway

obstruction due to posterior displacement of the tongue.⁹ The study by Lebre et al⁴ offers a new view to unintentional leak and shows that REM-related air leak could be an indication (to be tested) for an oronasal mask. Another potential indication for oronasal CPAP is the difficulty to adapt to nasal CPAP due to mouth opening and a large oral leak. One apparent paradox is that Lebre et al⁴ failed to confirm previous studies showing that oronasal CPAP leads to higher unintentional leak compared with nasal CPAP.⁵⁻⁷ We speculate that because the study was performed in the laboratory under supervision, mask leak was minimized. Under these conditions, unintentional leak is mainly caused by mouth opening. In contrast, oronasal CPAP unintentional leak in clinical practice is most likely caused by leak around the mask. In conclusion, studies such as the one by Lebre et al⁴ open a new avenue of research that will hopefully help to individualize CPAP interface choice and determine the reasons for CPAP failure. After all, CPAP is a fantastic treatment for OSA. However, when the patient fails to use CPAP, the treatment fails.

References

1. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, et al. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(5):613-620.
2. Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest.* 2004;126(4):1248-1254.
3. Valentin A, Subramanian S, Quan SF, Berry RB, Parthasarathy S. Air leak is associated with poor adherence to autoPAP therapy. *Sleep.* 2011;34(6):801-806.
4. Lebre M, Arnol N, Martinot JB, et al. Determinants of unintentional leaks during CPAP treatment in OSA. *Chest.* 2018;153(4):834-842.
5. Ebben MR, Oyegbile T, Pollak CP. The efficacy of three different mask styles on a PAP titration night. *Sleep Med.* 2012;13(6):645-649.
6. Teo M, Amis T, Lee S, Falland K, Lambert S, Wheatley J. Equivalence of nasal and oronasal masks during initial CPAP titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2011;34(7):951-955.
7. Bakker JP, Neill AM, Campbell AJ. Nasal versus oronasal continuous positive airway pressure masks for obstructive sleep apnea: a pilot investigation of pressure requirement, residual disease, and leak. *Sleep Breath.* 2012;16(3):709-716.
8. Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *PLoS One.* 2013;8(5):e64382.
9. Andrade RG, Madeiro F, Piccin VS, et al. Impact of Acute changes in CPAP flow route in sleep apnea treatment. *Chest.* 2016;150(6):1194-1201.