



HAL
open science

Modélisations statistiques de données de cohortes de patients suivis à domicile

Marie-Caroline Rotty

► **To cite this version:**

Marie-Caroline Rotty. Modélisations statistiques de données de cohortes de patients suivis à domicile. Statistiques [math.ST]. Université Montpellier, 2019. Français. NNT : 2019MONT055 . tel-02879807

HAL Id: tel-02879807

<https://theses.hal.science/tel-02879807>

Submitted on 24 Jun 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 L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Biostatistique

École doctorale I2S

Unité de recherche IMAG

Modélisations statistiques de données de cohortes de patients suivis à domicile

Présentée par Marie-Caroline ROTTY

Le 9 décembre 2019

Sous la direction de Nicolas MOLINARI
et Dany JAFFUEL co-encadrant

Devant le jury composé de

Éric MATZNER-LOBER, Professeur des universités, Université de Rennes

Pascal CHANEZ, Professeur, Université Aix Marseille

Arnaud BOURDIN, Professeur, Université de Montpellier

Jean-Christian BOREL, Docteur, Université Grenoble Alpes

Isabelle COURT-FORTUNE, Docteur, CHU Saint Etienne

Thierry PETITJEAN, Docteur, Hôpital de la croix rousse Lyon

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examinatrice

Examineur



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER



Remerciements

Je tiens à remercier le **Pr Nicolas MOLINARI**, qui m'a encadrée tout au long de cette thèse et qui m'a fait confiance sur mon principal critère qui était la motivation de faire une thèse. Merci pour ton implication et ta gentillesse.

A **Dany Jaffuel**, pour ta disponibilité autant professionnelle que personnelle, j'ai beaucoup appris en côtoyant une personne autant perfectionniste que toi.

J'adresse tous mes remerciements au **Professeur Pascal Chanez** ainsi qu'au **Professeur Éric Matzner-Lober**, de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être rapporteurs de cette thèse.

J'exprime ma gratitude à **Jean-Christian Borel, Arnaud Bourdin, Isabelle Court-Fortune et Thierry Petitjean** qui ont accepté d'évaluer mon travail.

Je remercie tous **mes collègues du DIM** et de **l'APARD** et plus particulièrement **Christian Martinez** qui m'a soutenue, prodigué de bons conseils et surtout m'a donné le sourire.

A ma **famille**, qui, même avec la distance a été là pour me soutenir.

A mes **amis**, qui se reconnaîtront, et surtout **Régis** pour son assiduité à la salle de sport.

A **Florian**, qui partage ma vie malgré la distance et qui me pousse toujours vers le haut.

Merci





Table des matières

Remerciements	3
Liste des publications	7
Liste des abréviations	9
Liste des figures et des tableaux.....	13
I. Introduction générale	17
II. Organisation de la thèse	19
Chapitre 1 : Le mouvement mandibulaire peut-il être utilisé comme méthode de dépistage des patients candidats à une polysomnographie ?	31
État de l'art	32
1) Pourquoi est-il important d'effectuer un diagnostic ?	32
2) Évoquer le diagnostic de SAHOS avant une PV / PSG est parfois un véritable casse-tête	32
3) Les mouvements mandibulaires : une solution ?	35
<i>Publication n°1</i>	48
Chapitre 2 : L'algorithme de 2013 de l'ATS est-il utile pour gérer la non-observance chez les patients suivis au long cours par PPC ?	55
État de l'art	56
<i>Publication n°2</i>	71
Chapitre 3 : Effets secondaires des patients traités à long terme par PPC : impact sur l'observance et la qualité de vie	85
État de l'art	86
<i>Publication n°3</i>	115
Chapitre 4 : Facteurs déterminants de la fuite non-intentionnelle, rôle du mode de PPC	153
Généralités sur les fuites	154
État de l'art	156



<i>Publication n°4</i>	167
Chapitre 5 : Individualisation du traitement des fuites sous PPC.....	187
État de l’art	188
Chapitre 6 : Conclusions et Perspectives	209
Annexes	212
<i>Annexe 1</i> : Questionnaire de Berlin	212
<i>Annexe 2</i> : Questionnaire du Stop-Bang	213
<i>Annexe 3</i> : Questionnaire Epworth	214
<i>Annexe 4</i> : Forest plot de la méta-analyse d’Andrade 2018	215
<i>Annexe 5</i> : Questionnaire de l’étude InterfaceVent	216
<i>Annexe 6</i> : Questionnaire de l’étude InterfaceVent	219
Résumés	221



Liste des publications

Publication n°1 : The feasibility of a mandibular movement test as a screening tool for polysomnography candidates.

Rotty MC, Mallet JP, Borel JC, Suehs CM, Bourdin A, Molinari N, Jaffuel D. Eur Respir J. 2017 Nov 30;50(5). pii: 1701076. doi: 10.1183/13993003.01076-2017.

Publication n°2 : Is the 2013 American Thoracic Society CPAP-tracking system algorithm useful for managing non-adherence in long-term CPAP-treated patients?

Rotty MC, Mallet JP, Suehs CM, Martinez C, Borel JC, Rabec C, Bourdin A, Molinari N, Jaffuel D. Respir Res. 2019 Sep 12;20(1):209. doi: 10.1186/s12931-019-1150-7.

Publication n°3 : Interface related side-effects in long term CPAP-treated patients: impact on adherence and quality of life.

Rotty MC, Molinari N, Suehs CM, Mallet JP, Martinez C, Borel JC, Rabec C, Bourdin A, Jaffuel D. *Submitted november 2019*

Publication n°4 : Comparison of auto- and fixed- continuous positive airway pressure on air-leak in patients with obstructive sleep apnoea: data from a randomized controlled trial.

Lebret M, **Rotty MC**, Argento C, Pépin JL, Tamisier R, Arbib F, Jaffuel D, Molinari N, Borel JC. Can Respir J. 2019 Aug 7;2019:6310956. doi: 10.1155/2019/6310956.



Valorisation

Présentation d'un poster : The feasibility of a mandibular movement test as a screening tool for polysomnography candidates. SFRMS, Novembre 2017

Présentation d'un poster : Leaks and residual sleepiness in long term CPAP-treated patients. ERS, Septembre 2018

Mise sous pli pour protection d'un document : Questionnaire InterfaceVent

Newsletters : 3 Newsletters publiées en interne à l'intention du personnel de l'Apard pour présenter l'avancée des inclusions de l'étude InterfaceVent. Apard groupe adène, Juin / Juillet / Septembre 2017

Présentations orales diverses en interne : Présentation de l'étude interface et du recueil des données sur chaque secteur de la zone Occitanie, présentation des résultats de l'étude InterfaceVent. Apard groupe adène, 2017/2018



Liste des abréviations

/h : par heure

[IC 95] : Intervalle de Confiance à 95%

AASM : American Academy of Sleep Medicine

ACP : Analyse en Composantes Principales

AIC : Critère d'Information d'Akaike

ATS : American thoracic society

AUC : Aire Under Curve

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

BS : Bouche Sèche

CHU : Centre hospitalier Universitaire

CIFRE : Conventions Industrielles de Formation par la Recherche

cmH₂O : Centimètre d'eau

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CPP Comité de Protection des Personnes

d.l. : Degré de Liberté

Dim : Dimension

EEG : Electroencéphalogramme

EMG : Electromyogramme

ESRM : Effets Secondaires Rapportés à cause du Masque

ESS : Epworth Sleepiness Scale

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FC : Fuites gênantes pour le Conjoint

FI : Fuites Importantes

H₂O : Eau

HAS : Haute Autorité de Santé

HNF : Haut Niveau de Fuite

hta : Hypertension Artérielle

IAH : Index d'Apnée Hypopnée

IC : Intervalle de Confiance

ICSD : Classification Internationale des troubles du sommeil



IDO : Index de Désaturation en Oxygène
IMC : lndice de Masse Corporelle
IQ 25-75 : Intervalle de confiance à 95%
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
JORF : Journal Officiel de République Française
L/min : Litres par Minute
LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables
ME : Micro-Eveils
MM : Mouvements Mandibulaires
MML : Mouvement Mandibulaire Large
MMO : Mouvement Mandibulaire avec Ouverture
MM-RDI : Mandibular Movements Residual Disturbance Index
MMS : Mouvement Mandibulaire Soudain
MTA : Moyenne de temps en mouvement (Average Time in Movement)
N : Nombre
NA : Non Applicable
NSN : Nombre de Sujets Nécessaires
OAM : Orthèse d'Avancée Mandibulaire
OB : Ouverture Buccale
OM : Oscillation Mandibulaire
OR : Odds Ratio
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
OSA : Obstructive Sleep Apnea / Syndrome d'Apnée Obstructif
OSFP : Observatoire Sommeil de la Fédération de Pneumologie
P : P-value
PC : Praticien Cardiologue
PNC : Praticien Non Cardiologue
PPC : Pression Positive Continue
PPC-auto : Pression Positive Continue autopilotée
PPC-fixe : Pression Positive Continue fixe
PSG : Polysomnographie
PV : Polygraphie Ventilatoire



QB : Questionnaire de Berlin
R² : Coefficient de détermination
RCT : Randomized Controlled Trial
RDI : Residual Disturbance Index
Ref : Référence
RES : Residual Excessive Sleepiness
ROC : Receiver Operating Characteristic
RV : Rapport de Vraisemblance
SAHOS : Syndrome d'Apnées Hypopnées Obstructives du Sommeil
SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil
SD : Standard Deviation
Se : Sensibilité
Sp : Spécificité
SPLF : Société de Pneumologie en Langue Française
SRE : Somnolence Résiduelle Excessive
TA : Tension Artérielle
TP : Traitement Positionnel
VADS : Voies Aéro-Digestives Supérieures
VAS : Voies Aériennes Supérieures
VNI : Ventilation Non Invasive
VPN : Valeur Prédicative Négative
VPP : Valeur Prédicative Positive





Liste des figures et des tableaux

Figure 1. Schéma des traits phénotypiques qui induisent le SAOS

Figure 2. Physiopathologie du SAS obstructif

Figure 3. Schéma répertoriant les différents types de traitements et thérapies actuelles/potentielles du SAHOS

Figure 4. Les différents types d'interfaces

Figure 5. Appareillage avec Brizzy®

Figure 6. Classification des mouvements mandibulaires (MM)

Figure 7. Relation linéaire entre deux méthodes, le RDI obtenu par la PSG et le RDI obtenu par les MM (n= 92)

Figure 8. Bland-Altman illustrant la concordance entre le MM-RDI et le PSG-RDI

Figure 9. Flow chart de l'étude Brizzy®

Figure 10. Discrimination d'un test à l'aide d'une courbe ROC

Figure 11. Courbe ROC du MM-RDI avec un IDO >18.5

Figure 12. Courbe ROC de l'IDO avec un MM-RDI >13.5

Figure 13. Distribution des interfaces de PPC par type et marque

Figure 14. Flow chart de l'étude

Figures 15a, b et c. Analyse en composantes principales (ACP) des effets secondaires par type d'interface

Figure 16. Modélisation graphique de l'association entre la probabilité d'observance et deux effets secondaires rapportés par le patient

Figure 17. Facteurs contributifs potentiels associés à la fuite non intentionnelle



Figure 18. Flow chart de l'étude : patients inclus dans l'analyse

Figure 19. Polygraphe Brizzy® développé par NOMICS

Figure 20. Exemple d'un compte rendu d'analyse automatique des déterminants de fuites par le logiciel APIOS®

Figure 21. Forest plot des déterminants des fuites

Figure 22. Heat map des données individualisées

Figure 23. Heat map et consensus de prise en charge

Figures 24a et b. Arbres décisionnels aboutissant au consensus des fuites

Tableau 1. Définition consensuelle française du diagnostic de syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte

Tableau 2. Définition consensuelle française de la sévérité de la somnolence diurne

Tableau 3. Questionnaire stop-bang : chaque réponse « oui » apporte 1 point

Tableau 4. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative et odds-ratio de l'échelle d'Epworth, du questionnaire de Berlin; et du stop-bang pour un diagnostic de SAHOS avec un seuil d'IAH d'au moins 15/h en polysomnographie

Tableau 5. Questionnaire NoSAS

Tableau 6. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative du NoSAS, du questionnaire de Berlin, du stop-bang pour un diagnostic de trouble respiratoire du sommeil avec un seuil d'IAH d'au moins 15/h en polysomnographie dans la cohorte de population suisse HypnoLaus

Tableau 7. Seuils de MM-RDI, aire sous la courbe, sensibilité, spécificité, taux de faux positifs, taux de faux négatifs, rapports de vraisemblance positif et négatif et précision de la courbe ROC du MM-RDI aux différents niveaux de PSG-RDI selon la classification internationale des troubles du sommeil

Tableau 8. Analyse de régression multivariée entre l'observance et les variables à expliquer



Tableau 9. Résultats des courbes ROC

Tableau 10. Mesure des fuites des masques de PPC

Tableau 11. Caractéristiques de la population par type d'interface

Tableau 12. Prévalence des effets secondaires rapportés à cause du masque

Tableau 13. Analyse de régression linéaire multivariée de la fuite rapportée par le patient

Tableau 14. Analyse de régression multivariée avec la fuite rapportée par le patient comme variable d'intérêt

Tableau 15. Analyse de régression multivariée avec la fuite rapportée par le patient comme variable d'intérêt

Tableau 16. Analyse de régression multivariée avec la fuite rapportée par le patient comme variable d'intérêt

Tableau 17. Analyse de régression multivariée avec la fuite rapportée par le patient comme variable d'intérêt

Tableau 18. Analyse de régression multivariée avec la fuite rapportée par le patient comme variable d'intérêt

Tableau 14. Régressions multivariées, résumé des variables significatives incluant les types d'effets secondaires

Tableau 19. Modélisation de la non-observance

Tableau 20. Etudes rapportant des fuites non-intentionnelles entre la PPC fixe et autopilotée

Tableau 21. Caractéristiques des patients

Tableau 22. Analyse de régression logistique avec « fuites au-dessus de la valeur médiane » comme variable d'intérêt

Tableau 23. Comparaison entre la PPC fixe et autopilotée

Tableau 24. Caractéristiques de la population





I. Introduction générale

Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est fréquent, de l'ordre de 5.9% à 79.2% dans la population générale européenne de plus de 35 ans (BENJAFIELD ET AL., 2019; HEINZER ET AL., 2016). Le diagnostic du SAHOS repose sur la combinaison de symptômes et d'anomalies du sommeil de type apnée et/ou hypopnée constatées lors d'un enregistrement du sommeil appelé polygraphie ou polysomnographie, ces examens étant coûteux et d'accès difficile (FLEMONS ET AL., 2004; PIETZSCH ET AL., 2011). Un patient non diagnostiqué présente un surcoût pour la société de 67 % versus un patient diagnostiqué et traité (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2016). En effet, le SAHOS non traité est associé à une surmortalité et une augmentation de la morbidité (MARIN, JM ET AL., 2005; MCNICHOLAS ET AL., 2006). **Développer des moyens de diagnostic simples et peu coûteux du SAHOS est donc un enjeu de santé publique.**

La pression positive continue (PPC) est le traitement de référence du SAHOS sévère. Il consiste en l'application d'une pression positive, dans les voies aériennes supérieures du patient par le moyen d'un masque qui peut être nasal, narinaire ou facial (EPSTEIN, LAWRENCE ET KRISTO, 2009). Actuellement, plus de 900 000 patients sont traités en France. Toutefois le traitement est contraignant et près d'un patient sur quatre a abandonné son traitement avant trois mois de traitement (GAGNADOUX ET AL., 2011). Il est donc important de déterminer les causes de cette mauvaise compliance. Les effets secondaires de la PPC et en particulier les effets secondaires associés au masque (dont les fuites) sont connus pour être associés à une plus mauvaise observance (BACHOUR ET AL., 2012; BOREL ET AL., 2013). **Le matériel de PPC et les interfaces ont évolué depuis le début des années 2010 sans que l'on sache toutefois si cela a eu un impact favorable sur l'observance à la PPC.**

Au cours de cette thèse, deux problématiques seront abordées. L'une concernera le développement d'une méthode simple et peu coûteuse du diagnostic du SAHOS, l'autre concernera la compliance au traitement par PPC.





II. Organisation de la thèse

Cette thèse s'inscrit dans le cadre d'un contrat CIFRE (Conventions Industrielles de Formation par la Recherche). Elle a été réalisée au sein de l'Apard groupe Adène (association à but non lucratif loi 1901) prestataire de service pour des patients présentant un SAHOS. Cette thèse combine des sujets selon les préoccupations d'entreprise et la prise en charge des patients (effets secondaires associés aux interfaces par exemple et impact sur la compliance au traitement, qualité de vie) mais aussi des sujets sans rapport direct avec l'entreprise (développement d'une nouvelle technique de dépistage du SAHOS). Enfin, une partie des sujets de recherche abordés au cours de cette thèse l'ont été dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe HP², centre de recherche UGA - INSERM U1042 CHU de Grenoble, Université Joseph Fourier (Docteurs Jean-Christian Borel, Marius Lebret et Professeur Jean Louis Pépin). Dans le détail, après une présentation générale du SAHOS et de son traitement, la thèse comportera 5 chapitres :

- Le *premier chapitre* a pour but d'évaluer la faisabilité d'utilisation d'un nouvel outil de dépistage du SAHOS dans la population générale.
- Les autres chapitres de la thèse seront plus en rapport avec des préoccupations de l'entreprise. Le *second chapitre* permettra de vérifier si l'algorithme de 2013 de l'ATS est utile pour gérer la non-observance chez les patients appareillés par PPC depuis au moins 3 mois. Les effets secondaires étant potentiellement des facteurs d'inobservance à la PPC, le *troisième chapitre* concernera l'étude des effets secondaires associés aux interfaces chez des patients traités par PPC depuis au moins 3 mois. Les fuites associées à l'interface étant considérées comme un facteur potentiel de non-observance, le *quatrième chapitre* s'intéressera au niveau de fuites associé au mode de la PPC (constant ou autopiloté), le *cinquième chapitre* s'intéressant aux perspectives de développement de l'analyse des déterminants évolutifs des fuites avec des perspectives de traitement de ces déterminants évolutifs des fuites. Le *sixième chapitre* permettra de conclure et de proposer des perspectives.



Le syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) se caractérise par la survenue, lors du sommeil, d'épisodes d'interruption ou de réduction de la ventilation (appelés respectivement apnées et hypopnées). Le SAHOS est associé anatomiquement à un collapsus répété plus ou moins complet des voies aérodigestives supérieures (VADS). Ces épisodes d'apnées et d'hypopnées peuvent alors entraîner des conséquences ventilatoires (dont une hypoxémie) ou avoir des répercussions sur la qualité du sommeil (dont des micro-éveils).

La prévalence du SAHOS dans la population générale est imprécise, comprise entre 1 et 8 % (BENJAFIELD ET AL., 2019; HEINZER ET AL., 2016). Une étude récente rapporte ainsi une prévalence de 5 à 7% dans la population générale Européenne (SATEIA, 2014). La variabilité des définitions du SAHOS et l'hétérogénéité des méthodes diagnostiques utilisées expliquent en partie les différences observées. La Haute Autorité de santé (HAS), dans son rapport de 2014 intitulé "Évaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour la prise en charge du syndrome SAHOS", a proposé des fourchettes de prévalence du SAHOS en France. Pour un index d'apnées-hypopnées (IAH) d'au moins 15/h et une somnolence associée, la prévalence est comprise entre 3.0 et 5.5 % chez l'homme et entre 0.8 et 3 % chez la femme. En 2011, cela correspondait, au regard de la population française âgée de plus de 30 ans, à un nombre de cas modérés à sévères compris entre 1 100 000 et 2 400 000. Toutefois, moins de 50 % des patients atteints d'un SAHOS modéré à sévère rapportant une somnolence significative (KAPUR ET AL., 2017), ces fourchettes de prévalence proposées par la HAS sous-estiment la prévalence réelle de la maladie. En 2015, dans une population suisse âgée de 40 à 75 ans, Heinzer et al. (HEINZER ET AL., 2016) ont rapporté la prévalence d'un IAH d'au moins 15/h en polysomnographie (PSG) chez 49.7 % des hommes et 23.4 % des femmes. Ces données épidémiologiques imprécises ont le mérite de souligner qu'il est tout aussi difficile de poser un diagnostic de SAHOS pour un épidémiologiste que pour un clinicien au quotidien.



1) Définition

Le SAHOS est défini par l'association de symptômes cliniques et de troubles respiratoires du sommeil. La définition du SAHOS varie selon les sociétés savantes. Le [tableau 1](#) rappelle la définition consensuelle adoptée en 2010 par différentes sociétés savantes françaises dont la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (SOCIETE DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE, SOCIETE ET AL., 2010).

Le SAHOS est alors défini par la présence des critères (A et C), ou (B et C) ou (A et B et C) ([tableau 1](#)).

Critère A	Somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs
	Au moins 2 des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs :
	- ronflements sévères et quotidiens
	- sensation d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil
Critère B	- sommeil non réparateur
	- fatigue diurne
	- difficultés de concentration
	- nycturie (plus de 1 miction la nuit)
Critère C	Critère polysomnographique ou polygraphique : Index d'apnées-hypopnées $\geq 5/h$

Tableau 1. Définition consensuelle française du diagnostic de syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) de l'adulte. Le SAHOS se définit par la présence des critères A et C, B et C ou A, B et C.

2) Sévérité du SAHOS

La sévérité du SAHOS se définit à partir de l'IAH et de l'importance de la somnolence, après exclusion d'une autre cause de somnolence. La sévérité du SAHOS est définie par la composante la plus sévère des deux. On parle de SAHOS léger pour un IAH entre 5 et 15 événements par heure, de SAHOS modéré pour un IAH entre 15 à 30 événements par heure, de SAHOS sévère pour un IAH de plus de 30 événements par heure. La définition consensuelle de la sévérité de la somnolence adoptée par différentes sociétés savantes française dont la SPLF est rappelée dans le [tableau 2](#).



Somnolence légère	Somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire n'ayant qu'une faible répercussion sur la vie sociale ou professionnelle et apparaissant pendant les activités nécessitant peu d'attention (regarder la télévision, lire, être passager d'une voiture)
Somnolence modérée	Somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire ayant une répercussion modérée sur la vie sociale ou professionnelle et apparaissant pendant les activités nécessitant plus d'attention concert, réunion)
Somnolence sévère	Somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire perturbant de façon importante la vie sociale ou professionnelle et apparaissant lors d'activités de la vie quotidienne (manger, tenir une conversation, marcher, conduire)

Tableau 2. Définition consensuelle française de la sévérité de la somnolence diurne

3) Physiopathologie du SAHOS

Il existe des causes multiples qui contribuent à la pathogenèse du SAHOS. On peut les diviser en 4 selon [la figure 1](#) (CARBERRY ET AL., 2018).

Ces causes comprennent des facteurs anatomiques (collapsus des voies respiratoires) et non anatomiques comme une faible contraction des muscles des voies aériennes supérieures (VAS) à la stimulation (généoglosse en particulier), seuil d'éveil bas, réponse ventilatoire inadaptée. La contribution de ces caractères à la pathogenèse du SAHOS varie parmi les individus (CARBERRY ET AL., 2018).



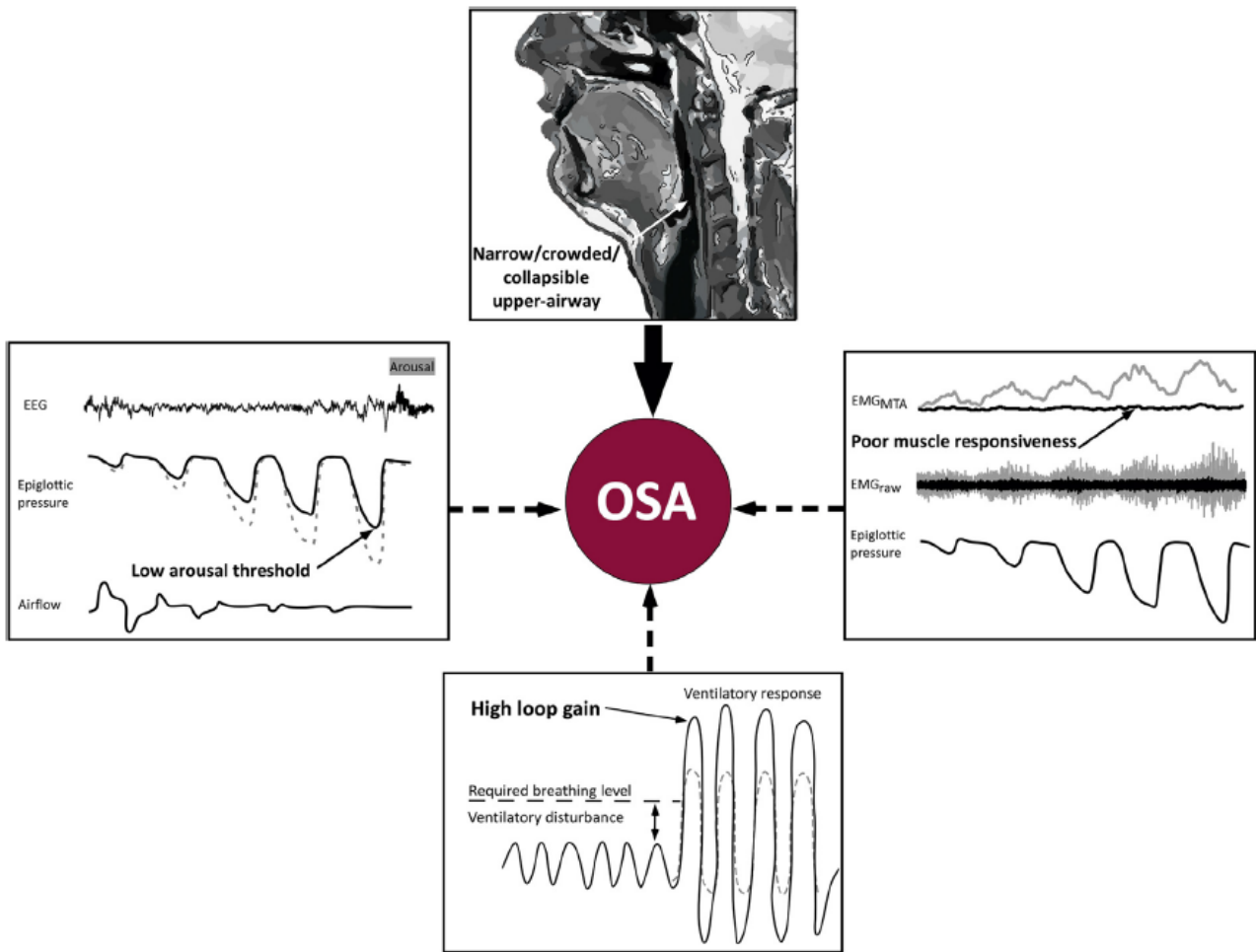


Figure 1. Schéma des traits phénotypiques qui induisent le SAOS. Un certain degré d'anatomie de la voie aérienne supérieure «altéré» est une condition préalable au SAOS (voies aériennes supérieures étroites / encombrées) représentée par une flèche épaisse en trait plein et un schéma IRM. Une altération des facteurs non anatomiques (c.-à-d. Seuil de faible éveil, faible réactivité musculaire, boucle de nouveau élevée) contribue également de manière importante à la pathogenèse du SAOS chez la majorité des patients (flèches en pointillés). Une représentation schématique de la dégradation de chacun des traits non anatomiques (lignes noires pleines avec des flèches adjacentes) est donnée ainsi qu'une réponse plus souhaitable pour chaque trait non anatomique (lignes grises). EMG = activité électromyographique du génio-glosse; MTA = moyenne de temps en mouvement (100 ms) du signal EMG rectifié.



Une étude princeps d'Eckert et al. (ECKERT ET AL., 2013) a essayé d'évaluer la contribution respective des facteurs non anatomiques « classiques » à la pathogenèse du SAHOS. Cela se résume de la façon suivante : *(figure 2)*.

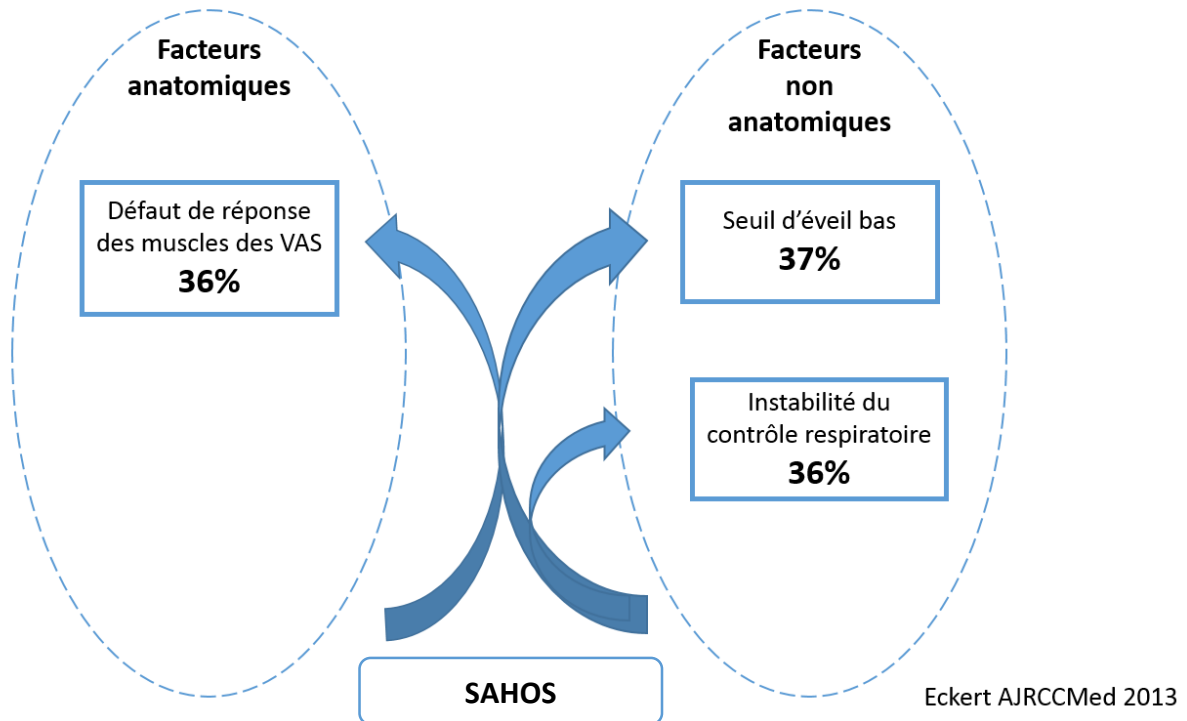


Figure 2. Physiopathologie du SAS obstructif. Les pourcentages représentent le pourcentage de patients avec le critère et atteints de SAHOS.

4) Principe du traitement du SAHOS :

La *figure 3* résume la conception moderne du traitement du SAHOS. Aux traits physiopathologiques évoqués ci-dessus vont correspondre des thérapeutiques ciblées. En pratique quotidienne, certaines thérapeutiques sont couramment proposées, d'autres sont encore du domaine de la recherche avec des travaux préliminaires encourageants. En France, seules trois thérapeutiques font l'objet aujourd'hui d'une prise en charge sous condition : la PPC, l'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) et la chirurgie de réduction bariatrique.



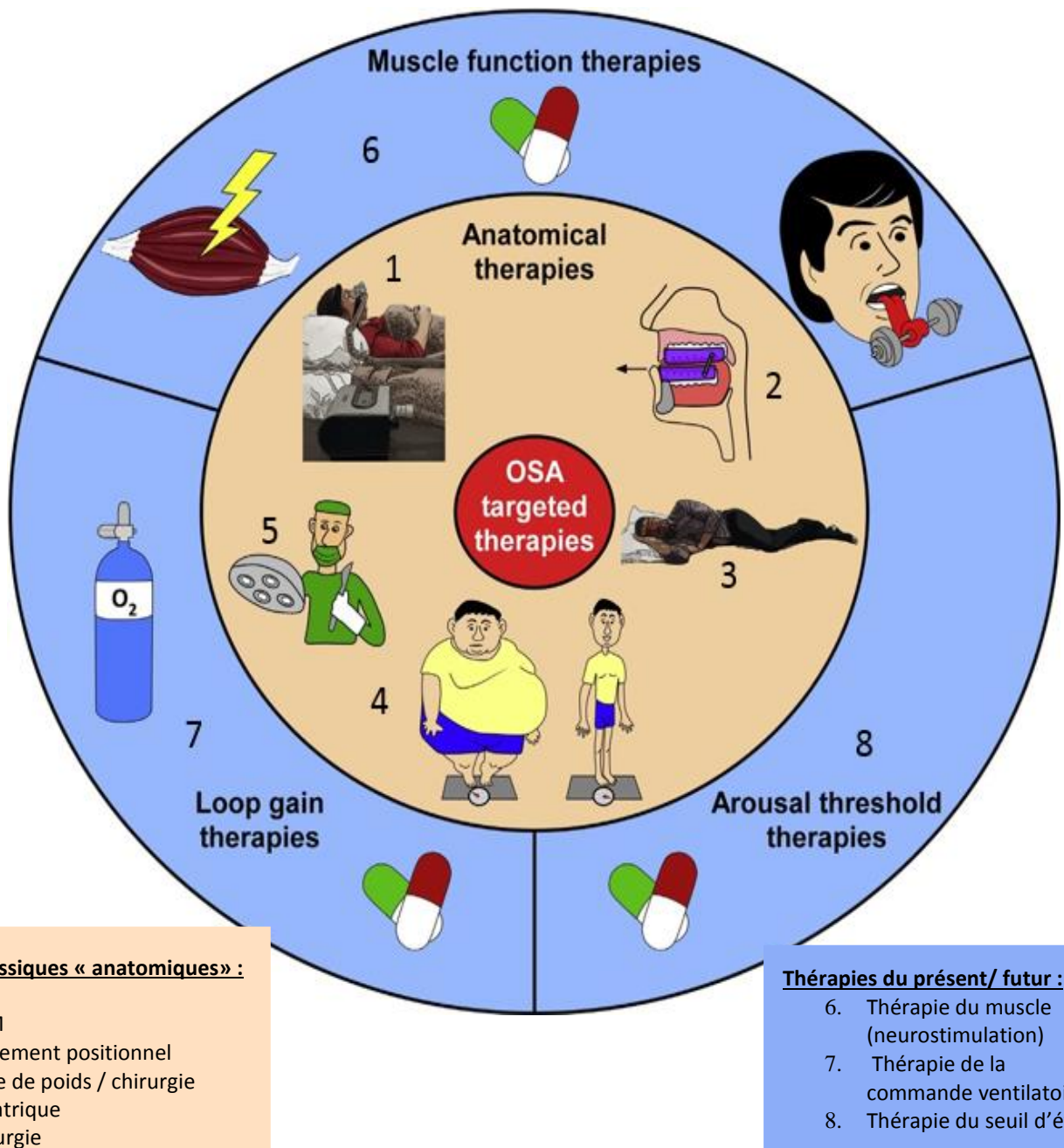


Figure 3. Schéma répertoriant les différents types de traitements et thérapies actuelles/potentielles du SAHOS

5) Pression positive continue et prise en charge

Afin de maintenir les VAS ouvertes pendant le sommeil, les pressions sont délivrées au patient par l'intermédiaire d'un masque, appelé aussi interface, appliqué sur le visage du patient. Ces interfaces sont principalement de 3 types: i) l'interface nasale (ou la pression est délivrée via un masque appliqué sur le nez) ; ii) l'interface oro-nasale encore appelée faciale (ou la pression est délivrée via un masque appliqué sur le nez et la bouche) ; iii) l'interface narinaire (ou la pression est délivrée via des embouts narinaires) *(figure 4)*.



Figure 4. Les différents types d'interfaces

La prise en charge de la PPC par l'assurance maladie obligatoire pour les patients de plus de seize ans se base sur les indications suivantes (JORF, 2017):

- le patient doit présenter des symptômes cliniques, au moins 3 parmi les suivants :
sommolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensation d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne, nycturie, céphalées matinales
- et avoir un Indice d'apnées-hypopnées (IAH) supérieur ou égal à 30 événements de type apnée-hypopnée par heure d'enregistrement à l'analyse polygraphique ou par heure de sommeil à l'analyse polysomnographique ou a) IAH supérieur ou égal à 15 et inférieur à 30 événements de type apnée/hypopnée par heure de sommeil à l'analyse polysomnographique avec somnolence diurne sévère et/ou risque accidentel pouvant entraîner un dommage corporel direct ou indirect ou b) IAH supérieur ou égal à 15 et inférieur à 30 de type apnée/hypopnée par heure d'enregistrement à l'analyse polygraphique ou par heure de sommeil à l'analyse polysomnographique chez les patients avec comorbidité cardiovasculaire ou respiratoire grave associée (hypertension artérielle récidivante, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance cardiaque symptomatique avec fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée ou conservée, maladie coronaire à haut risque, antécédent d'accident vasculaire cérébral, BPCO sévère ou asthme mal contrôlé.



Prise en charge de l'OAM

La prise en charge de l'OAM par l'assurance maladie obligatoire pour les patients de plus de seize ans se base sur les indications suivantes (JORF, 2018):

La prise en charge des orthèses d'avancée mandibulaire est assurée pour des patients ayant des apnées/hypopnées obstructives du sommeil et au moins trois des symptômes suivants : somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffements ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne, nycturie, céphalées matinales :

- lorsque que l'indice d'apnées-hypopnées est compris entre 15 et 30 évènements par heure, en l'absence de signe de gravité associée (i.e. présence d'au moins, 10 micro-éveils par heure de sommeil ou présence d'une comorbidité cardio-vasculaire grave),
- dans les situations cliniques suivantes en cas de refus ou d'intolérance au traitement par pression positive continue :
 - Indice d'apnée-hypopnée (IAH) supérieur à 30 évènements par heure ;
 - IAH compris entre 15 et 30 évènements par heure chez les patients ayant au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil, évocateurs d'un sommeil de mauvaise qualité ;
 - IAH compris entre 15 et 30 évènements de type apnée/hypopnée par heure chez les patients ayant une comorbidité cardio-vasculaire grave (hypertension artérielle résistante, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral), susceptible d'être aggravée par le SAHOS. Modalités de prescription et d'utilisation : La prescription de l'orthèse d'avancée mandibulaire par un spécialiste du sommeil est réalisée selon le schéma suivant :
 - le diagnostic d'apnée du sommeil est documentée par un examen clinique polysomnographique (ou par une polygraphie ventilatoire) ;
 - avant la réalisation de l'OAM, un spécialiste de l'appareil manducateur réalise un bilan du système manducateur pour vérifier l'absence de contre-indication à la pose d'une OAM :
 - en cas de contre-indication(s) définitive(s), le patient est informé et ré-adressé au médecin prescripteur ;
 - en cas de contre-indication(s) temporaire(s), le traitement par OAM est mis en œuvre après la réalisation des soins permettant de lever la (les) contre-indication (s) à la pose d'une OAM ;
 - en l'absence de contre-indication, l'OAM est réalisée.



La prise en charge est assurée après entente préalable remplie par le médecin prescripteur lors de la première prescription et à chaque renouvellement. La réponse de l'organisme de sécurité sociale doit être adressée dans les délais prévus à l'article r. 165-23 du code de la sécurité sociale. L'efficacité de l'orthèse doit être contrôlée dans un délai maximal de trois mois par une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie par le médecin prescripteur. Un suivi rigoureux doit être effectué au long cours par un spécialiste du sommeil. Un suivi tous les six mois de l'appareil manducateur doit être effectué.



Bibliographie

- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (2016). HIDDEN HEALTH CRISIS COSTING AMERICA BILLIONS.
- BACHOUR, A., VITIKAINEN, P., VIRKKULA, P., AND MAASILTA, P. (2012). CPAP INTERFACE: SATISFACTION AND SIDE EFFECTS. *SLEEP AND BREATHING* 17, 667–672.
- BENJAFIELD, A.V., AYAS, N.T., EASTWOOD, P.R., HEINZER, R., IP, M.S.M., MORRELL, M.J., NUNEZ, C.M., PATEL, S.R., PENZEL, T., PÉPIN, J.-L., ET AL. (2019). ESTIMATION OF THE GLOBAL PREVALENCE AND BURDEN OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA: A LITERATURE-BASED ANALYSIS. *THE LANCET RESPIRATORY MEDICINE* 7, 687–698.
- BOREL, J.C., TAMISIER, R., DIAS-DOMINGOS, S., SAPENE, M., MARTIN, F., STACH, B., GRILLET, Y., MUIR, J.F., LEVY, P., SERIES, F., ET AL. (2013). TYPE OF MASK MAY IMPACT ON CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE ADHERENCE IN APNEIC PATIENTS. *PLOS ONE* 8, E64382.
- CARBERRY, J.C., AMATOURY, J., AND ECKERT, D.J. (2018). PERSONALIZED MANAGEMENT APPROACH FOR OSA. *CHEST* 153, 744–755.
- ECKERT, D.J., WHITE, D.P., JORDAN, A.S., MALHOTRA, A., AND WELLMAN, A. (2013). DEFINING PHENOTYPIC CAUSES OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA. IDENTIFICATION OF NOVEL THERAPEUTIC TARGETS. *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE* 188, 996–1004.
- EPSTEIN, LAWRENCE J., AND KRISTO D. (2009). CLINICAL GUIDELINE FOR THE EVALUATION, MANAGEMENT AND LONG-TERM CARE OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN ADULTS. *JCSM* 5, 263–276.
- FLEMONS, W.W., DOUGLAS, N.J., KUNA, S.T., RODENSTEIN, D.O., AND WHEATLEY, J. (2004). ACCESS TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH SUSPECTED SLEEP APNEA. *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE* 169, 668–672.
- GAGNADOUX, F., LE VAILLANT, M., GOUPIL, F., PIGEANNE, T., CHOLLET, S., MASSON, P., HUMEAU, M.-P., BIZIEUX-THAMINY, A., MESLIER, N., AND THE IRSR SLEEP COHORT GROUP (2011). INFLUENCE OF MARITAL STATUS AND EMPLOYMENT STATUS ON LONG-TERM ADHERENCE WITH CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE IN SLEEP APNEA PATIENTS. *PLOS ONE* 6, E22503.
- HAS (2014). ÉVALUATION CLINIQUE ET ECONOMIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET PRESTATIONS ASSOCIEES POUR LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME D'APNEES HYPOPNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL (SAHOS).
- HEINZER, R., MARTI-SOLER, H., AND HABA-RUBIO, J. (2016). PREVALENCE OF SLEEP APNOEA SYNDROME IN THE MIDDLE TO OLD AGE GENERAL POPULATION. *THE LANCET RESPIRATORY MEDICINE* 4, E5–E6.
- JORF (2017). ARRETE DU 13 DECEMBRE 2017 MODIFIANT LA PROCEDURE D'INSCRIPTION ET LES CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE DU DISPOSITIF MEDICAL A PRESSION POSITIVE CONTINUE POUR TRAITEMENT DE L'APNEE DU SOMMEIL ET PRESTATIONS ASSOCIEES AU PARAGRAPHE 4 DE LA SOUS-SECTION 2, SECTION 1, CHAPITRE 1ER, TITRE IER DE LA LISTE PREVUE A L'ARTICLE L. 165-1 (LPPR) DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE.
- JORF (2018). ARRETE DU 14 MARS 2018 PORTANT MODIFICATION DES CONDITIONS D'INSCRIPTION DE CERTAINES ORTHESES D'AVANCEE MANDIBULAIRE INSCRITES AU TITRE II DE LA LISTE DES PRODUITS ET PRESTATIONS REMBOURSABLES PREVUE A L'ARTICLE L. 165-1 DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE.
- KAPUR, V.K., AUCKLEY, D.H., CHOWDHURI, S., KUHLMANN, D.C., MEHRA, R., RAMAR, K., AND HARROD, C.G. (2017). CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIAGNOSTIC TESTING FOR ADULT OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: AN AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. *JOURNAL OF CLINICAL SLEEP MEDICINE* 13, 479–504.



MARIN, J M, CARRIZO, S.J., VICENTE, E., AND AGUSTI, A.G.N. (2005). LONG-TERM CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN MEN WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA-HYPOPNOEA WITH OR WITHOUT TREATMENT WITH CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE: AN OBSERVATIONAL STUDY. *365*, 8.

MCNICHOLAS, W.T., BONSIGNORE, M.R., AND ON BEHALF OF THE MANAGEMENT COMMITTEE OF EU COST ACTION B26 (2006). SLEEP APNOEA AS AN INDEPENDENT RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASE: CURRENT EVIDENCE, BASIC MECHANISMS AND RESEARCH PRIORITIES. *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL* 29, 156–178.

PIETZSCH, J.B., GARNER, A., CIPRIANO, L.E., AND LINEHAN, J.H. (2011). AN INTEGRATED HEALTH-ECONOMIC ANALYSIS OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC STRATEGIES IN THE TREATMENT OF MODERATE-TO-SEVERE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA. *SLEEP* 34, 695–709.

SATEIA, M.J. (2014). INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDERS-THIRD EDITION. *CHEST* 146, 1387–1394.

SOCIETE DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE, SOCIETE, FRANÇAISE D'ANESTHESIE-REANIMATION, SOCIETE FRANÇAISE DE, CARDIOLOGIE, SOCIETE FRANÇAISE DE MEDECINE DU TRAVAIL, SOCIETE, FRANÇAISE D'ORL, SOCIETE DE PHYSIOLOGIE, SOCIETE FRANÇAISE, DE RECHERCHE ET DE MEDECINE DU SOMMEIL. RECOMMANDATIONS, POUR LA PRATIQUE CLINIQUE : SYNDROME D'APNEES HYPOPNEES, AND OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL DE L'ADULTE. (2010). RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE : SYNDROME D'APNEES HYPOPNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL DE L'ADULTE. *REV MAL RESPIR* 27, 806-33.



Chapitre 1 :

Le mouvement mandibulaire peut-il être utilisé comme méthode de dépistage des patients candidats à une polysomnographie ?



État de l'art

1) Pourquoi est-il important d'effectuer un diagnostic ?

Un patient non diagnostiqué présente un surcoût pour la société de 67 % versus un patient diagnostiqué et traité (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2016). Le SAHOS non traité est associé à une surmortalité et une augmentation de la morbidité cardiovasculaire (MARIN, JM ET AL., 2005; MCNICHOLAS ET AL., 2006). Le SAHOS peut causer une somnolence diurne et induire un impact négatif sur les performances motrices et neurocognitives (ENGLEMAN ET DOUGLAS, 2004; SATEIA, 2003), induire des troubles de l'humeur qui peuvent conduire à la dépression. Ce risque est multiplié par 2.6 lorsque l'IAH est supérieur ou égal à 15/h (SAUNAMÄKI ET JEKONEN, 2007). Il augmente la fréquence (ELLEN ET AL., 2006; GEORGE, 2007) et la gravité des accidents de la route causant davantage de blessures corporelles (MULGREW ET AL., 2008).

Malgré la fréquence du SAHOS qui peut atteindre 5.9% à 79.2% dans la population générale européenne de plus de 35 ans, en fonction des symptômes cliniques et des critères de cotation des apnées et hypopnées utilisés (BENJAFIELD ET AL., 2019; HEINZER ET AL., 2016) et le fait que ce soit un facteur de risque de multiples maladies connues, il reste néanmoins sous diagnostiqué.

2) Évoquer le diagnostic de SAHOS avant une PV/PSG est parfois un véritable casse-tête

L'interrogatoire du patient s'attache à retrouver la présence des symptômes compatibles avec un SAHOS et un temps essentiel est également consacré à chercher des signes évocateurs d'autres troubles du sommeil (conditions, horaires et durée du sommeil, médicaments susceptibles d'induire une somnolence, douleurs chroniques ou troubles mictionnels, insomnies, syndrome dépressif et parasomnies, signes évocateurs d'un syndrome des jambes sans repos, de narcolepsie et autres hypersomnies). La recherche des comorbidités cardiovasculaires et respiratoires est également primordiale : insuffisance coronaire, insuffisance cardiaque, diabète, accident insuffisance respiratoire, asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive. L'examen clinique du patient suspect de SAHOS va rechercher plus particulièrement un surpoids, une augmentation du périmètre cervical, des anomalies morphologiques ORL (micro- ou rétrognathisme, score de Mallampati, etc.).



Toutefois, l'impression globale du praticien, basée sur l'évaluation des symptômes et des signes cliniques, a une sensibilité de $58.9 \pm 4.2 \%$ et une spécificité de $65.6 \pm 4.8 \%$ pour un seuil d'IAH de 10/h en PSG (ROSS ET AL., 2000). Pour essayer de pallier aux insuffisances diagnostiques de l'interrogatoire et de l'examen clinique, des auto-questionnaires ont été développés. Celui d'Epworth est sans aucun doute encore aujourd'hui le plus utilisé, malgré des limites évidentes soulignées dès la publication originale (corrélation de seulement 0.55 entre le score de l'échelle d'Epworth et l'index d'événements respiratoires des patients présentant un SAHOS) (JOHNS, 1991). Ce questionnaire reste utile pour l'évaluation subjective de la somnolence diurne. Ses items permettent, en outre, de déterminer la sévérité de la somnolence ressentie. L'auto-questionnaire de Berlin (QB) et le STOP-Bang sont plus généralistes, non limités à la seule somnolence (*voir annexes 1 et 2*). Le STOP-Bang a été développé initialement pour la sélection des patients nécessitant une anesthésie (*tableau 3*).

STOP (Snoring – Tiredness – Observed Apnea - Pressure	
Ronflements	Ronflez-vous suffisamment fort pour être entendu à travers une porte ou gêner votre voisin de lit ?
Fatigue	Ressentez-vous une fatigue anormale dans la journée ou vous vous endormez facilement ?
Apnée objectivée	Votre voisin de lit a-t-il observé des arrêts dans votre respiration la nuit ?
Pression	Avez-vous une hypertension artérielle traitée ou non traitée ?
Bang (Body Mass Index – Age – Neck – Gender)	
IMC	Votre indice de masse corporelle est-il supérieur à 35kg/m^2 ?
Age	Êtes-vous âgé de plus de 50 ans ?
Cou	Votre tour de cou est-il supérieur à 43 cm (si vous êtes un homme) ou à 41 cm (si vous êtes une femme) ? (Mesure au niveau de la pomme d'Adam)
Sexe	Êtes-vous un homme ?

Tableau 3. Questionnaire STOP-Bang : chaque réponse « oui » apporte 1 point

Dans une étude incluant 1 853 patients consultant dans un centre du sommeil (PATAKA ET AL., 2014), la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) de l'échelle de somnolence d'Epworth (*annexe 3*), du QB et du STOP-Bang ont été évaluées (*tableau 4*).



	Échelle d'Epworth	Questionnaire de Berlin	STOP-Bang
Sensibilité (%)	54.0	87.0	97.6
Spécificité (%)	67.0	32.6	12.7
Valeur prédictive positive (%)	77.5	73.4	70.6
Valeur prédictive négative (%)	41.2	54.1	71.0
Odds-ratio [IC 95]	2.4 [1.96 ; 3.0]	3.3 [2.5 ; 4.2]	5.9 [3.6 ; 9.5]

Tableau 4. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative et odds-ratio de l'échelle d'Epworth (score ≥ 10), du questionnaire de Berlin (HTA ou obésité associée à 2 signes cliniques de type ronflement, somnolence, fatigue au moins 3 fois par semaine) ; et du STOP-Bang (score ≥ 3) pour un diagnostic de SAHOS avec un seuil d'IAH d'au moins 15/h en polysomnographie (critères recommandés de l'American Academy of Sleep Medicine de 2007) (PATAKA ET AL., 2014).

La combinaison des 3 n'améliore pas de façon significative la VPP ni la VPN. Le STOP-Bang, qui semble le test le plus performant pour éliminer le diagnostic de SAHOS dans la population étudiée, n'a toutefois en PSG qu'une VPN de 71 % pour un seuil d'IAH d'au moins 15/h et de 88 % pour un seuil d'IAH d'au moins 30/h. Plus récemment, un nouvel auto-questionnaire, appelé NoSAS ([tableau 5](#)), développé pour la population générale, a fait l'objet d'une évaluation comparative avec le QB et le STOP Bang dans 2 cohortes : l'une, suisse (HypnoLaus) ; l'autre, brésilienne (EPISONO) ([tableau 6](#)) (MARTI-SOLER ET AL., 2016) .

	Nombre de points
Circonférence du cou >40 cm	4
Obésité :	
25 kg/m ² \leq IMC < 30 kg/m ²	3
IMC \geq 30 kg/m ²	5
Ronflements	2
Age >55 ans	4
Sexe masculin	2

Tableau 5. Questionnaire NoSAS. La probabilité de trouble respiratoire du sommeil est élevée en cas de score NoSAS supérieur ou égal à 8 (MARTI-SOLER ET AL., 2016).



	NoSAS	Questionnaire de Berlin	STOP-Bang
Sensibilité (%)	73	45	91
Spécificité (%)	63	80	43
Valeur prédictive positive (%)	61	56	46
Valeur prédictive négative (%)	83	72	89

Tableau 6. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative du NoSAS, du questionnaire de Berlin, du STOP-Bang (score ≥ 3) pour un diagnostic de trouble respiratoire du sommeil avec un seuil d'IAH d'au moins 15/h en polysomnographie (critères recommandés de l'American Academy of Sleep Medicine de 2007) dans la cohorte de population suisse HypnoLaus (MARTI-SOLER ET AL., 2016).

Toutes ces études ne sont malheureusement pas comparables, en raison de critères diagnostiques différents.

Il faut donc développer des outils optimisant la probabilité de SAHOS en amont de la polygraphie ou la polysomnographie car ni l'examen clinique ni les auto-questionnaires actuellement développés ne sont satisfaisants.

3) Les mouvements mandibulaires : une solution ?

La problématique quotidienne à laquelle est confronté le praticien est d'évaluer la nécessité du recours à l'examen PV ou PSG.

L'utilisation d'auto-questionnaires de screening n'apporte que peu de valeur ajoutée.

On s'oriente donc de plus en plus vers une combinaison de moyens (examen clinique, auto-questionnaire et solution technologique simple et peu onéreuse de dépistage) pour optimiser la probabilité pré-test d'examen et obtenir ce seuil de 80% permettant d'avoir un coût efficacité comparable entre une simple PV en ambulatoire par exemple et une PSG hospitalisée avec surveillance permanente qui reste le gold standard (GRAY ET BARNES, 2017; PIETZSCH ET AL., 2011).

Le système Brizzy® est un système diagnostic simplifié comportant de base deux capteurs l'un sur le front, l'autre sur le menton, ces deux capteurs permettant la mesure des mouvements mandibulaires (MM) (figure 5).



Le système peut être couplé ou non à un oxymètre de pouls. L'hypothèse de cette recherche est que Brizzy® puisse être utilisé dans le cadre du dépistage de masse du SAS compte tenu de la simplicité de mise en place du dispositif et de l'étude très favorable comparant le RDI d'une PSG avec le MM-RDI du Brizzy®.



Figure 5. Appareillage avec Brizzy®

Dans une étude publiée en 2017 et comparant chez 87 patients les résultats synchrones d'une PSG et d'un score d'événements associés aux seuls mouvements mandibulaires : Mandibular Movements Respiratory Disturbance Index (MM-RDI), pas de mesure de l'oxymétrie sur cette version du Brizzy®), les auteurs concluent à l'utilisation potentielle du Brizzy® dans le dépistage des patients à probabilité moyenne ou forte de SAS (MARTINOT ET AL., 2017).

Le MMS correspond à une fermeture de bouche qui, accompagné d'un MML et/ou MMO, va permettre le calcul du mouvement mandibulaire associé à des événements respiratoires (MM-RDI) (*figure 6*).

Classification des mouvements mandibulaires permettant le calcul du mandibular movements respiratory disturbance index (MM-RDI) :

MMO : mouvement mandibulaire avec ouverture de la bouche >0.3 mm sur au moins 2 cycles respiratoires ou sur au moins 10s en présence ou absence d'un MML ou d'un MMS.

MML : mouvement mandibulaire important (large) correspondant à une période ≥ 10 s durant laquelle les mouvements ont une amplitude ≥ 0.3 mm de pic à pic.

MMS : mouvement mandibulaire soudain d'une amplitude >1 mm avec modification du rythme respiratoire.



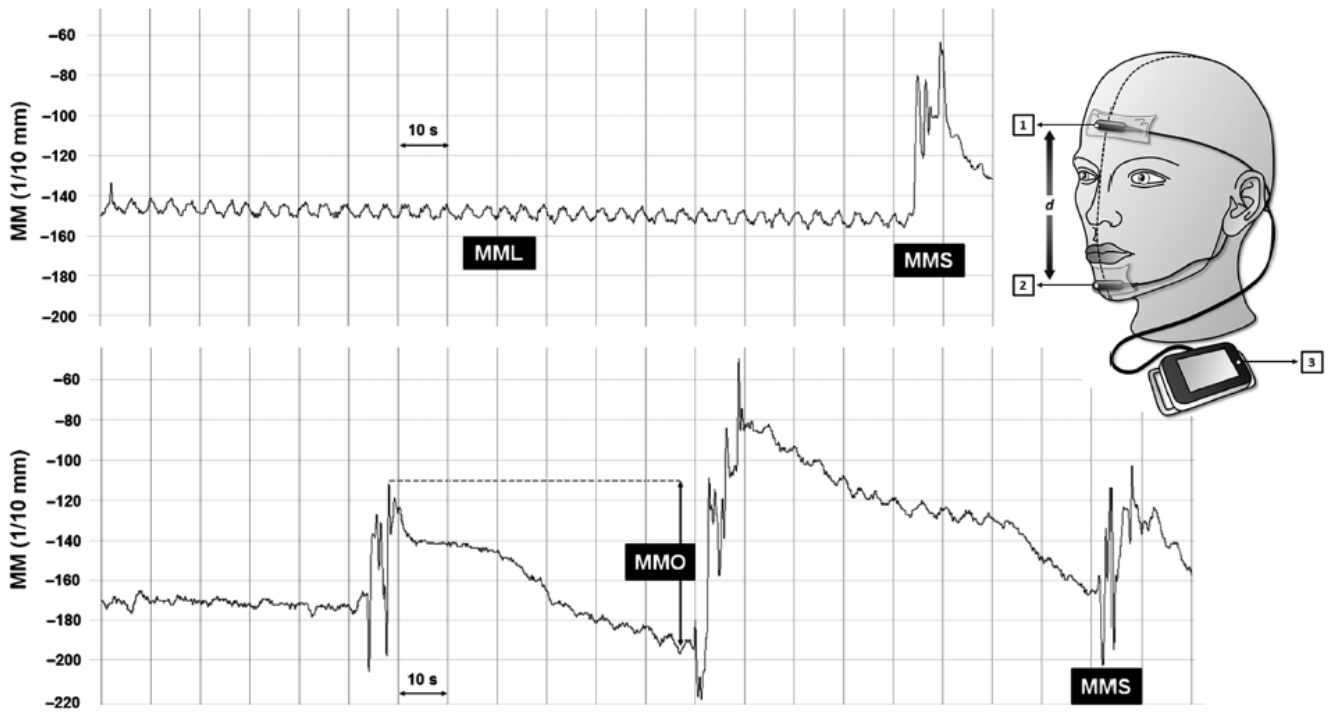


Figure 6. Classification des mouvements mandibulaires (MM). 1 : capteur frontal; 2 : capteur de menton; 3 : unité de traitement du signal



La **figure 7** du papier de Martinot (MARTINOT ET AL., 2017) rapporte la corrélation entre le MM-RDI obtenu par le Brizzy® et le RDI obtenu par PSG avec une forte concordance temporelle entre les évènements ($r^2 = 0.906$; $p < 0.001$).

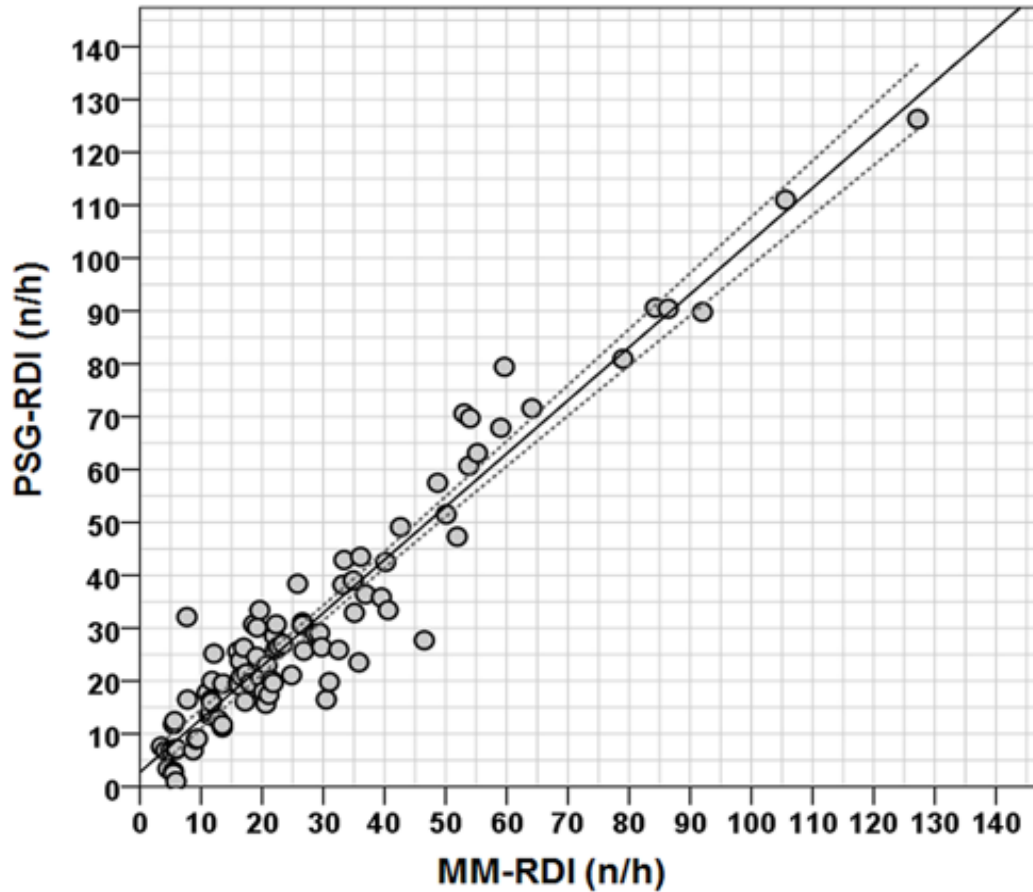


Figure 7. Relation linéaire entre deux méthodes, le RDI obtenu par la PSG et le RDI obtenu par les MM (n= 92). La ligne continue correspond à la moyenne prédite, les lignes en pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 95%.



Le **tableau 7** nous apporte les performances diagnostiques (données de courbe ROC) entre le MM-RDI obtenu par le Brizzy® et les seuils de RDI de la PSG (MARTINOT ET AL., 2017).

	Pour détecter un seuil PSG-RDI ≥ 5	Pour détecter un seuil PSG-RDI ≥ 15	Pour détecter un seuil PSG-RDI ≥ 30
Meilleur seuil de Cut-off ¹	> 5.9	> 13.5	> 32.5
AUC	0.96 [0.89 ; 0.99]	0.97 [0.91 ; 0.99]	0.91 [0.84 ; 0.96]
Index de Youden ²	0.93 [0.83 ; 0.96]	0.92 [0.83 ; 0.97]	0.71 [0.50 ; 0.80]
Sensibilité	93.2 [86.77 ; 97.04]	89.0 [79.83 ; 94.31]	74.29 [57.67 ; 85.92]
Spécificité	100 [51.01 ; 100]	100 [83.18 ; 100]	96.49 [87.23 ; 99.65]
Taux de faux positifs (%)	6.82 [3.16 ; 14.09]	9.59 [4.72 ; 18.49]	25.71 [14.16 ; 42.07]
Taux de faux négatifs (%)	0.0 [0.0 ; 48.99]	0.0 [0.0 ; 16.82]	3.51 [0.97 ; 11.92]
RV+	3.73 [2.7 ; 20.4]	8.46 [2.3 ; 31.5]	21.17 [5.35 ; 83.76]
RV-	0.07 [0.03 ; 0.15]	0.11 [0.06 ; 0.21]	0.27 [0.15 ; 0.47]
Précision	0.93 [0.86 ; 0.97]	0.91 [0.84 ; 0.95]	0.88 [0.80 ; 0.93]
¹ Meilleur cut-off déterminé en utilisant l'index de Youden, l'intervalle de confiance à 95% a été déterminé à l'aide de bootstrap. ² Index de Youden = Sensibilité + spécificité – 1 ; AUC : aire sous la courbe ; RV+ : rapport de vraisemblance positif ; RV- : rapport de vraisemblance négatif ; PSG : polysomnographie ; RDI : residual disturbance index.			

Tableau 7. Seuils de MM-RDI, Aire sous la courbe (AUC), Sensibilité, Spécificité, taux de faux positifs, taux de faux négatifs, rapports de vraisemblance positif et négatif et précision de la courbe ROC du MM-RDI aux différents niveaux de PSG-RDI selon la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-3). Ici, pour un seuil de PSG ≥ 5, on retrouve un seuil de MM-RDI de 5.9.

Martinot et al. ont retrouvé une sensibilité et une spécificité excellente pour détecter les seuils de PSG par le Brizzy® (93.2 [86.77 ; 97.04] et 100 [51.01 ; 100] respectivement).



La **figure 8** nous apporte la concordance (Bland-Altman) entre le MM-RDI obtenu par le Brizzy® et le RDI de la PSG (MARTINOT ET AL., 2017).

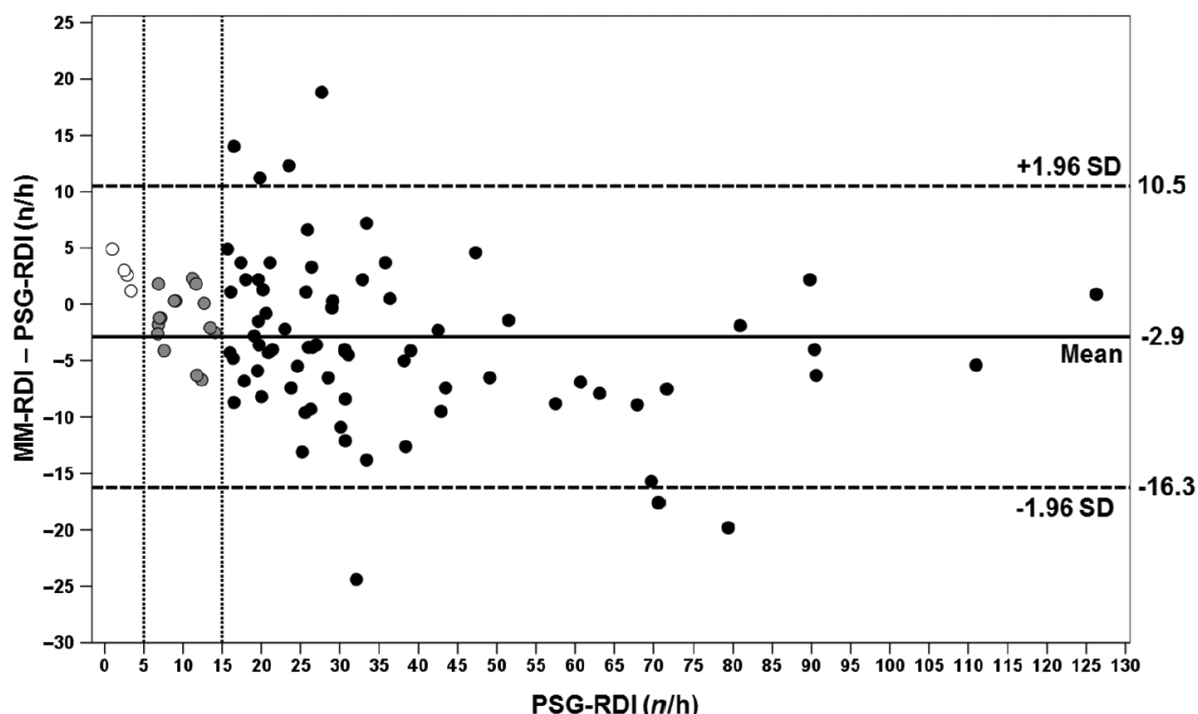


Figure 8. Bland-Altman illustrant la concordance entre le MM-RDI et le PSG-RDI. La différence (MM-RDI – PSG-RDI) est représentée par une ligne horizontale pleine, les deux lignes en pointillés correspondent aux limites calculées (1.96 x déviation standard (SD)). Les deux lignes verticales correspondent aux seuils minimums d’apnée légère et modérée.

a) Objectifs de l’étude

L’objet de cette recherche est donc d’évaluer la faisabilité d’un dépistage du SAS par Brizzy® dans la population étudiée. 4231 patients ayant déjà fait l’objet d’un dépistage par Brizzy® vont être rétrospectivement analysés. Le critère principal de jugement de la recherche est le nombre d’examen exploitables rapporté au nombre d’examen réalisés. Les critères secondaires sont l’identification des raisons pour lesquelles l’enregistrement est inexploitable, l’impact de l’âge sur le MM-RDI et sur le taux d’échec du dépistage, l’impact de l’origine cardiologique versus médecine générale sur le taux d’échec du dépistage, l’impact de l’origine «hospitalisation» ou cabinet de ville sur le taux d’échec du dépistage et la proportion de patients avec un MM-RDI >13.5/h



b) Matériel et méthodes

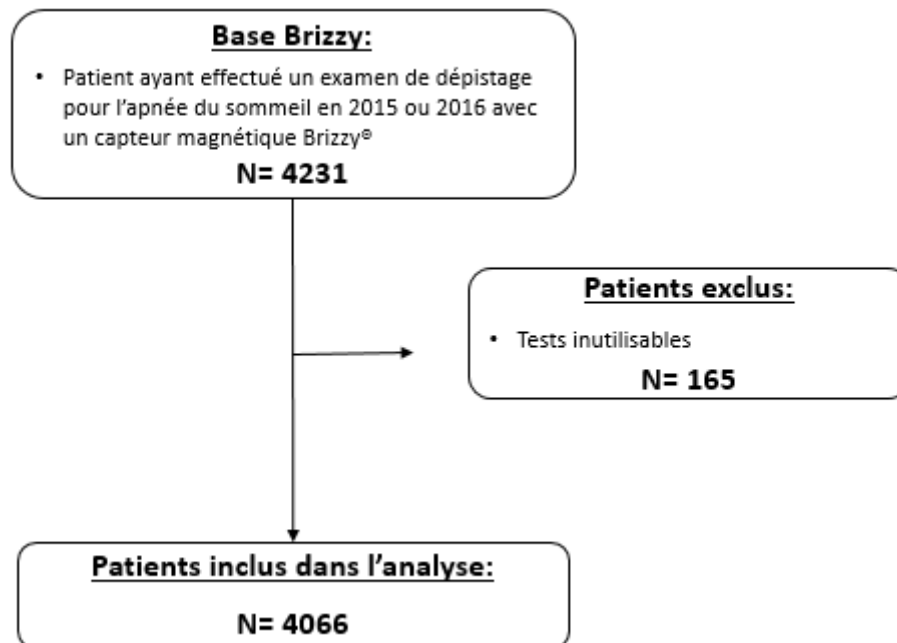


Figure 9. Flow chart de l'étude Brizzy®

En 2015-2016, les données de 4231 patients belges qui ont effectué un examen de dépistage pour l'apnée du sommeil ont été collectées. Ce dépistage a été réalisé à l'aide du capteur magnétique Brizzy® (Nomics, Liège, Belgique) pendant une nuit d'enregistrement dans des conditions ambulatoires. Pour déterminer si à l'issue du dépistage, un patient nécessitait une polysomnographie, nous avons utilisé le seuil précédemment rapporté de 13.5/h. En dessous de ce seuil et avec un temps de sommeil suffisant (au moins 4 heures de sommeil) le test s'avérait négatif. Si le temps de sommeil n'était pas suffisant, le test n'était pas exploitable. Au-dessus de 13.5/h, le patient se voyait proposer une PSG car considéré comme positif quelle que soit la durée de sommeil. Un test d'oxymétrie a été aussi réalisé chez certains patients ce qui nous a permis de faire des courbes ROC afin de déterminer l'utilité de coupler les deux tests lors du dépistage. Des tests de Mann-Whitney Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les données quantitatives puis des courbes ROC ont permis de déterminer des seuils entre le MM-RDI et l'oxymétrie.



Courbe ROC

La courbe ROC (receiver operating characteristic) est un outil graphique permettant de représenter la capacité d'un test à discriminer entre la population des malades et des non-malades. La courbe représente en ordonnée la proportion de tests positifs parmi la population malade (la sensibilité) en fonction de la proportion de tests positifs parmi la population non-malade (complément de la spécificité ou $1 - \text{spécificité}$, en abscisse) pour toutes les valeurs-seuils envisageables du test. Pour un test qui discriminerait parfaitement entre malades et non-malades, il est possible de trouver une valeur seuil ayant une sensibilité et une spécificité de 100%, qui correspond au coin supérieur gauche du graphique (*figure 10*). Dans ce cas la courbe ROC longe l'axe des ordonnées et le haut du graphique. En revanche, si un test à une capacité de discrimination nulle, la proportion de positifs parmi les malades sera égale à la proportion de positifs parmi les non-malades, quelle que soit la valeur-seuil. Dans ce cas la courbe ROC est la proportion de positifs parmi les non-malades, quelle que soit la valeur-seuil. Dans ce cas la courbe ROC est la courbe d'identité, à 45 degrés. La plupart des tests se trouvent entre ces deux extrêmes. Un test est d'autant meilleure que sa courbe ROC se rapproche du coin supérieur gauche du graphique.

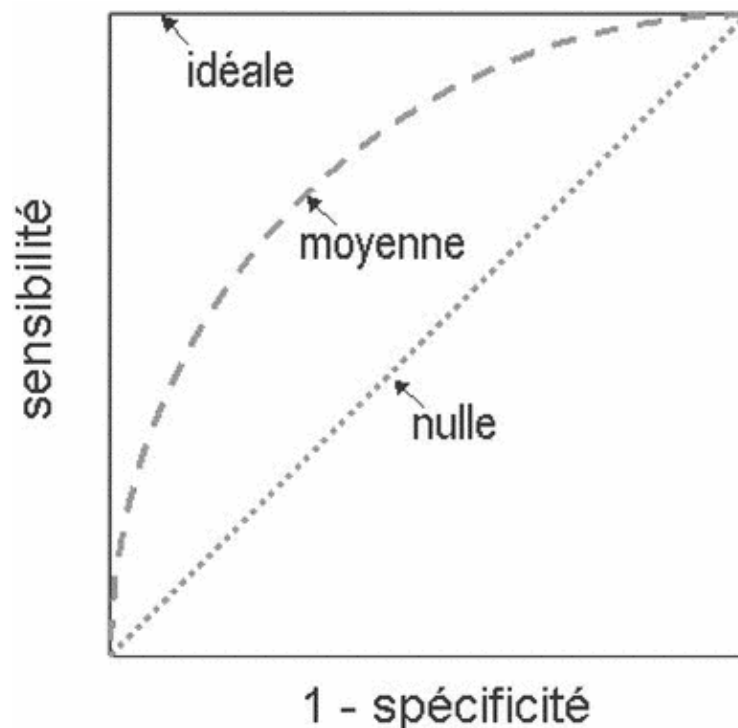


Figure 10. Discrimination d'un test à l'aide d'une courbe ROC



Aire sous la courbe

Pour établir la performance d'un test avec un index simple et quantitatif, on utilise l'aire sous la courbe ROC. Pour un test parfait, l'aire sous la courbe vaut 1. Pour un test sans valeur discriminante, l'aire sous la courbe vaut 0,5.

L'aire sous la courbe se calcule selon la formule suivante :

$$AUC = \frac{W_1 - \frac{n_1 \cdot (n_1 + 1)}{2}}{n_1 \cdot n_0}$$

Avec W_1 la valeur de Wilcoxon (correspondant à la somme des rangs des personnes malades), n_1 le nombre de personnes malades et n_0 le nombre de personnes non-malades

Résultats

La plupart des prescripteurs étaient des cardiologues (80.9% des cas), les autres étaient des médecins généralistes (6.59% des cas), des ORL (4.62%), des pneumologues (3.89%), des orthodontistes (3.59%) et d'autres spécialités (0.52%). Parmi les 4231 patients, 165 tests étaient inutilisables. Les 4066 patients restants ont réalisé le dépistage. 67.5% des patients ont été déclarés directement nécessitant une polysomnographie et 29.5% directement ne la nécessitant pas. Seulement 3.25% des patients ont été classés comme « inclassable » car ceux-ci avaient un MM-RDI < 13.5 mais n'avaient pas le temps de sommeil total de 4 heures nécessaire. Les résultats diffèrent selon le type de prescripteur, en effet, seulement 25% des patients prescrits par un cardiologue (PC) avaient un test négatif tandis que les patients autres que ceux d'un cardiologue (PNC) avaient un test négatif dans 48.14% des cas. Cette différence était significativement différente ($p < 0.0001$). Ceci se justifie par un âge plus élevé des patients consultant un cardiologue que ceux consultant un praticien non cardiologue (méd. [Q1 ; Q3] : 58 [50 ; 67] versus 44 [28 ; 57]). Les autres données cliniques des patients n'étaient pas disponibles pour mettre, statistiquement, en évidence une autre raison clinique. Toutefois, on peut rappeler que le SAS induit des problèmes cardiovasculaires tels que l'hypertension artérielle, des arythmies ou encore un risque accru d'AVC. Il semble de ce fait logique que les patients consultant un praticien cardiologue soient plus souvent sujets aux apnées du sommeil.



918 patients ont bénéficié d'un dépistage par Brizzy® et un oxymètre de pouls simultanément. Le seuil de l'indice de désaturation en oxygène (IDO) a été déterminé à 18.5 car celui-ci a été démontré comme présentant une sensibilité de 85.1% versus le résultat obtenu par la PSG pour un IAH >15/h (SCHLOTTHAUER ET AL., 2014). L'oxymétrie est en faveur d'une PSG chez 17.6% des PC et 6.9% des PNC chez les patients précédemment classés comme ne nécessitant pas de PSG par le Brizzy®. A l'inverse, les patients ayant eu un diagnostic les orientant vers une PSG avec le Brizzy® ont été 48.7% de PC et 63.4% des PNC à avoir un IDO orientant un dépistage négatif.

Afin de mieux comparer les résultats du Brizzy® et de l'oxymètre, et en particulier la manière additive des deux tests, nous avons créé des courbes ROC pour les PC, PNC et la population entière.

Les aires sous la courbe de MM-RDI nécessitant une PSG avec un IDO de >18.5/h étaient respectivement de 0.78 (IC 95% 0.75-0.81), 0.77 (IC 95% 0.74-0.81) et 0.79 (IC 95% 0.68-0.90).

Les aires sous la courbe d'IDO nécessitant une PSG avec un MM-RDI de >13.5/h étaient respectivement de 0.77 (IC 95% 0.74-0.80), 0.77 (IC 95% 0.74-0.80) et 0.77 (IC 95% 0.69-0.85).

Les **figures 11 et 12 ci-dessous** présentent les courbes ROC des deux populations entières.

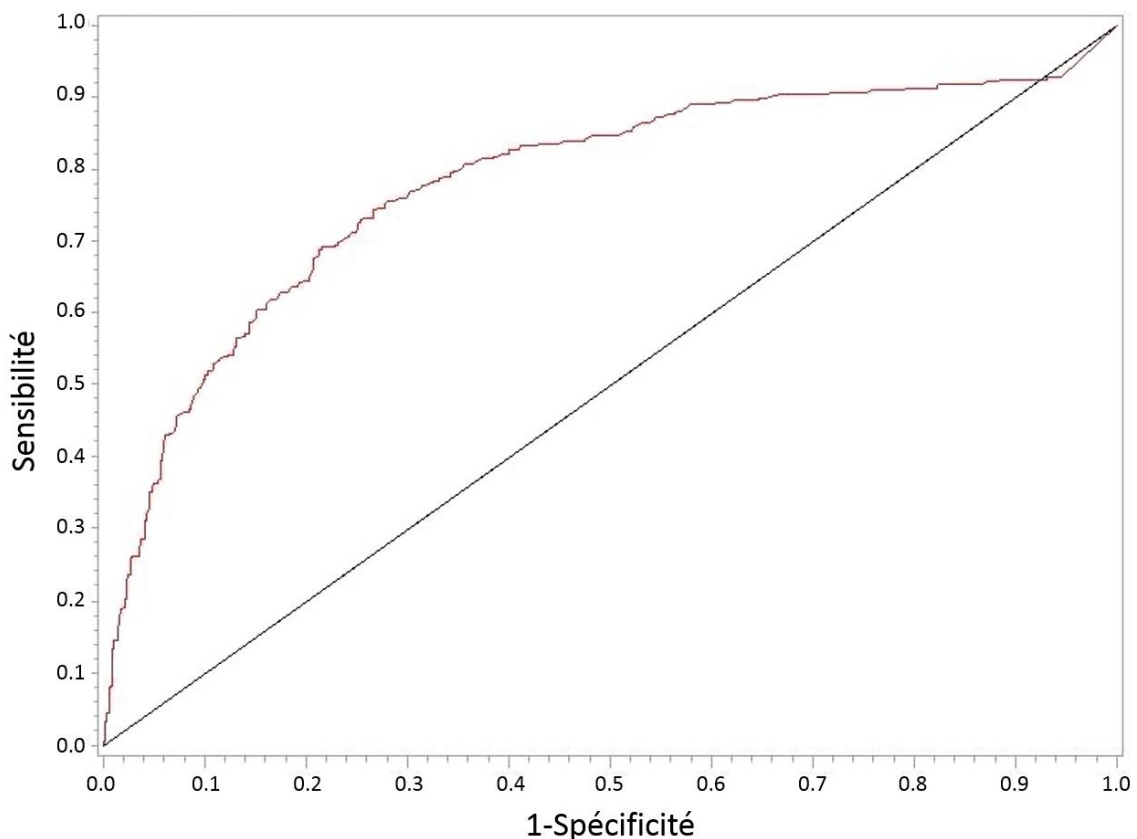


Figure 11. Courbe ROC du MM-RDI avec un IDO >18.5. AUC = 0.78 [0.75 ; 0.81]



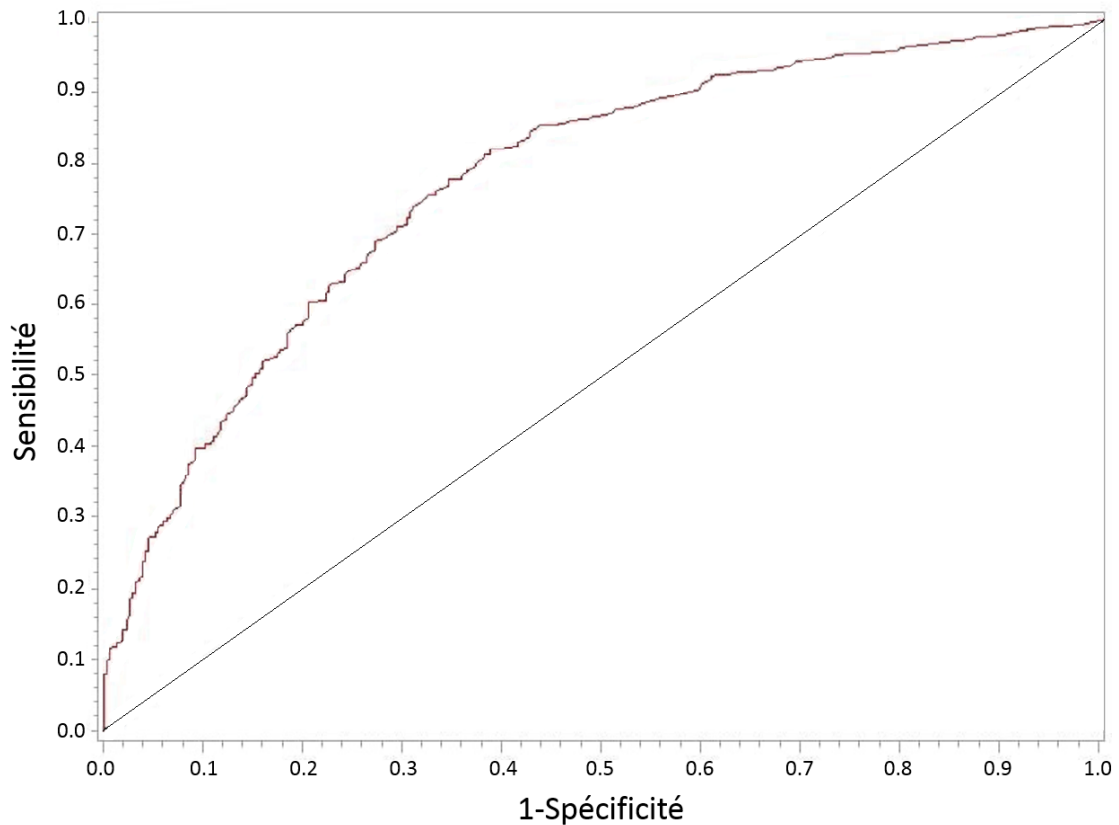


Figure 12. Courbe ROC de l'IDO avec un MM-RDI >13.5. AUC = 0.77 [0.74 ; 0.80]

Au vu de ces deux aires sous la courbe de plus de 0.70, on peut dire que ces courbes ROC confirment l'utilité de coupler les deux tests.

c) Discussion des résultats et perspectives

La performance d'un test de dépistage s'évalue en deux temps, l'une étant la qualité diagnostic du test (valeur prédictive positive et négative, rapport de vraisemblance positif et négatif), l'autre temps étant celui de la validité des signaux enregistrés (un signal non valide conduisant à un échec du test). Il est important aussi que le test ait un fort taux d'utilisabilité pour éviter d'engendrer des couts et pratiques supplémentaires induits par le renouvellement du test.

Dans une analyse économique comparant le diagnostic par PSG (nuit complète ou split-night) et par polygraphe portable, un taux de défaillance technique de 9% a été rapporté (plage de 7 à 12%) (PIETZSCH ET AL., 2011).

Notre évaluation préliminaire du MM-RDI en tant que test de dépistage nous a permis d'obtenir un taux global d'échec de 7.1% constitué par un taux de défaillance technique de 3.9% et un taux de test non concluants de 3.2%. Ce taux global de 7.1% est donc satisfaisant. De plus, l'équipe de Martinot (MARTINOT ET AL., 2017) a rapporté l'association entre le MM-RDI et un rapport de vraisemblance positif de 8.46, un rapport de vraisemblance négatif de 0.11 pour un RDI de 15 par heure, respectant ainsi les critères d'évaluation des dispositifs de diagnostic du SAS (COLLOP ET AL., 2011). Un rapport de vraisemblance positif compris entre 5 et 10 et un rapport de vraisemblance négatif compris entre 0.1 et 0.2 sont considérés comme un apport diagnostique fort selon la communauté scientifique.

La question de savoir s'il faut ou non effectuer un dépistage systématique du patient est une question non résolue, en particulier chez les patients cardiaques et surtout s'ils ne présentent aucun symptôme lié au SAS (AURORA ET QUAN, 2016; DE BATLLE ET AL., 2017; EPSTEIN, LAWRENCE J. ET KRISTO D., 2009; US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE ET AL., 2017). Bien sûr, le coût du diagnostic est l'un des points clé du débat et les procédures de réduction des coûts doivent être développées. À cet égard, le coût estimé du diagnostic du SAS en 2016 aurait été de 229 millions de dollars aux États-Unis (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2016). En 2012, la Haute L'Autorité de la Santé a indiqué que le remboursement pour le diagnostic des troubles du sommeil en France était de 31.8 millions d'euros (HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012). D'après nos données préliminaires, en ne réalisant une PSG qu'aux seuls patients avec un MM-RDI >13.5/h, le gain économique serait d'environ 25% de ces coûts de PSG diagnostiques pour les patients cardiaques et environ 48.1% pour les patients non cardiaques. En contrepartie, le coût du test MM pour chaque patient serait d'environ 2.20 €, ce qui correspond au prix du capteur magnétique et son renouvellement (utilisable pour 50 patients). Lorsque le test MM est couplé à l'oxymétrie, le coût serait majoré de 0.3 €, surcoût qui correspond à l'utilisation quotidienne du même capteur d'oxymétrie pendant la période de garantie associée. Compte tenu des conditions ambulatoires et l'automatisation, seules les mises en place du matériel et les interprétations du test représenteraient des coûts supplémentaires aux 2.5 € de coût de matériel.

Cette étude préliminaire présente plusieurs limites, la principale étant que des données cliniques complémentaires et que les résultats de la PSG étaient indisponibles, rendant impossible l'étude d'autres facteurs pouvant aider à sélectionner les candidats à la PSG.



Bien que de nature préliminaire, cette étude confirme que le MM-RDI a un potentiel en tant qu'outil de sélection simple pour les candidats à la PSG. Nos résultats suggèrent en outre la synergie entre l'oxymétrie et le test MM-RDI. L'utilité du MM-RDI, en plus des questionnaires de dépistage et des polygraphies, nécessite également une enquête plus approfondie. En augmentant la probabilité pré-test du SAS par l'incorporation de tests MM-RDI, le traitement par PPC pourrait devenir une stratégie plus rentable que le gold standard actuel d'une PSG nocturne surveillée avec titration de PPC (PIETZSCH ET AL., 2011).

Le mouvement mandibulaire pourrait être utilisé comme méthode de dépistage des patients candidats à une polysomnographie compte tenu de nos résultats encourageants et des avantages de ce dispositif :

- Pour le patient : qui bénéficie d'un délai de prise en charge beaucoup plus court par rapport à une polysomnographie
- Pour la sécurité sociale : une économie non négligeable quand on considère le prix négligeable d'un dépistage par Brizzy® par rapport à celui d'un enregistrement polysomnographique
- Pour les patients dont le remboursement de la PSG n'est pas pris en charge et qui pourraient accéder à un dépistage beaucoup moins coûteux

Cependant, des études complémentaires sont nécessaires en ajoutant des données cliniques et un recueil polysomnographique pour aider à la sélection des candidats à la polysomnographie.





CrossMark

The feasibility of a mandibular movement test as a screening tool for polysomnography candidates

To the Editor:

Sleep apnoea syndrome (SAS) is a common sleep disorder with a prevalence ranging from 5.9% to 79.2% in the European general population over 40 years of age, depending on the clinical symptoms and apnoea hypopnoea scoring criteria used [1]. Despite its frequency, the fact that it is a significant risk factor for many common diseases, and a recent meta-analysis demonstrating that available treatments are effective [2], SAS remains underdiagnosed.

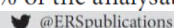
Indeed, patients with sleep apnoea presenting with concomitant cardiovascular diseases often have no typical presentation pointing towards obstructive SAS [3]. In various locations around the world, suspected SAS patients may find that accessing diagnostic examinations can be challenging. The average waiting time for a sleep study can vary from 2 to 48 months in industrialised countries [4]. Nevertheless, in-lab full-night polysomnography (PSG) remains the 'gold-standard' for the diagnosis of SAS, despite the fact that it is time consuming, expensive and often not widely available [5]. In certain countries, PSG is obligatory in the diagnostic work-up for SAS. Thus, targeting the patient population that is most likely to benefit from PSG would help to optimise the limited resources at hand.

Recent studies have suggested that mandibular movements (MM) can be considered a surrogate for the measurement of respiratory effort during sleep and can estimate total sleep time (eTST), as well as sleep fragmentation. Thus, MM can be used to identify sleep-disordered breathing [6, 7]. In their study, MARTINOT *et al.* [7] compared the respiratory disturbance index measured by MM (MM-RDI) and the usual respiratory disturbance index measured by PSG (PSG-RDI). They reported that the MM-RDI is highly concordant with the PSG-RDI: in patients with a moderate-to-high pre-test probability for obstructive SAS, a MM-RDI >13.5 per h has a false positive rate of 4.72–18.49% (95% CI) when detecting a PSG-RDI \geq 15 per h, and a false negative rate of 0.0–16.82% (95% CI).

Our objective was therefore to assess the feasibility of use of the MM-RDI as a screening tool in an ambulatory setting for PSG candidates. In order to address this question, we report herein the results of a preliminary study based on the retrospective analysis of a large, anonymous patient database in Belgium (clinicaltrials.gov identifier number NCT03129984).

From 2015–2016, data were collected for 4231 Belgian patients (figure 1), on whom automated MM tracking was performed (as prescribed by their practitioner), by the attachment of a type IV sleep monitor that included a MM magnetic sensor (Brizzy, Nomics, Liege, Belgium), under ambulatory conditions. In order to determine whether or not a given patient required PSG, we used the previously reported MM-RDI cut-off at >13.5 per h and a minimal eTST of over 4 h, if MM-RDI \leq 13.5 per h [7].

The prescriber was a cardiologist in 80.9% of the cases (the cardiologist prescribers (CP) group in figure 1), and in 19.1% of the cases (the non-cardiologist prescribers (NCP) group), the prescribers comprised other types of practitioners (a general practitioner in 6.59%, an otorhinolaryngologist in 4.62%, a pulmonologist in 3.89%, an orthodontist in 3.59%, or another type of practitioner in 0.52% of cases). Out of 4231 tests, 165 (3.9%) were unusable because of a major technical failure (damaged sensor, incorrectly positioned sensor, battery not recharged, too-short monitoring time or other technical/electronic problems). Of the 4066 remaining patients, only 9.4% of the analysable population had an estimated total sleep time below 4 h.



@ERSpublications

Mandibular movement tests have demonstrated potential as screening tools for polysomnography candidates <http://ow.ly/jiu2430fZk2u>

Cite this article as: Rotty M-C, Mallet J-P, Borel J-C, *et al.* The feasibility of a mandibular movement test as a screening tool for polysomnography candidates. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701076 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01076-2017>].



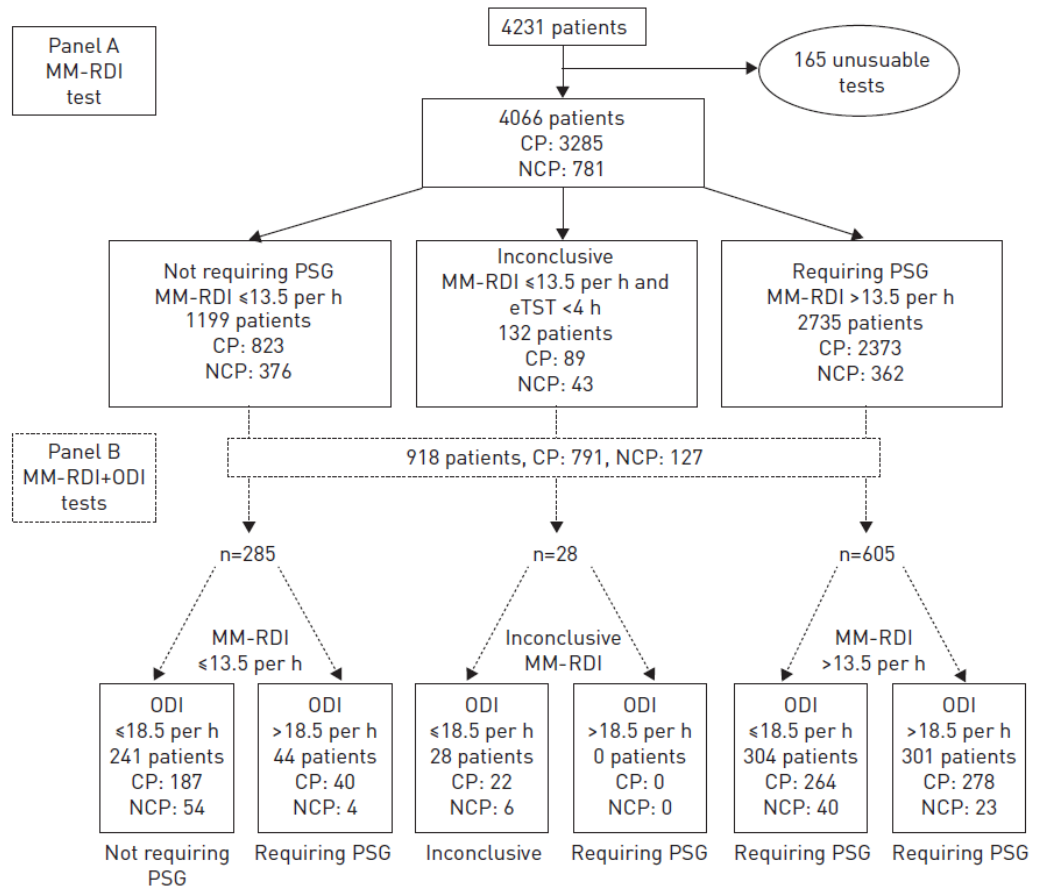


FIGURE 1 Flow chart demonstrating (in panel A) the total number of patients who performed a mandibular movement respiratory disturbance index (MM-RDI) test, the number of unusable tests and the final number of patients entering analysis. The latter were classified into three groups: patients classified as "not requiring polysomnography (PSG)" (left) with an MM-RDI ≤ 13.5 per h and an estimated total sleep time (eTST) of at least 4 h; patients classified as having "inconclusive" tests (centre) with an MM-RDI ≤ 13.5 per h and an eTST < 4 h; and patients classified as "requiring PSG" (right) with an MM-RDI > 13.5 per h. Inconclusive MM-RDI tests should be repeated. A significantly higher percentage of patients "requiring PSG" was found among those who had cardiologist prescribers (CP) versus those who had non-cardiologist prescribers (NCP) (Chi-squared test, $p < 0.001$). Panel B extends the flow chart to the 918 patients in panel A who had simultaneous oximetry in addition to mandibular movement tracking. The three groups in panel A are thus further subdivided, according to a 3% oxygen desaturation index (ODI) $>$ or ≤ 18.5 per h (requiring and not requiring PSG, respectively). In this panel, the final classification "requiring PSG" is conditioned by a MM-RDI > 13.5 per h and/or an ODI > 18.5 per h. Oximetry provided additive diagnostic value in favour of the need for PSG among patients with an initially negative MM-RDI in 17.6% and 6.9% of CP and NCP patients, respectively (Chi-squared test, $p = 0.069$).

Among the 4066 usable patient data-points, 67.3% and 29.5% were classified as 'requiring' and 'not requiring' PSG, respectively. Only a small percentage (3.25%) of cases were classified as 'inconclusive' because of a MM-RDI ≤ 13.5 per h, combined with less than 4 h of eTST (figure 1, panel A). These preliminary results differed further, according to the type of prescriber; 25% of those patients whose prescribing practitioner was a cardiologist (panel A) were classified as 'not requiring' PSG versus 48.14% (Chi-squared test, $p < 0.001$) of patients under the care of other types of prescribers (panel A).

We performed a complementary analysis in the subgroup of 918 patients who had a MM-RDI test with simultaneous oximetry incorporated into the MM magnetic sensor device. We used an oxygen desaturation index (ODI) cut-off at > 18.5 per h (oxygen desaturation $> 3\%$), a threshold demonstrated to be associated with a PSG apnoea hypopnoea index (AHI) > 15 per h, with a sensibility of 85.1% and specificity of 85.3% in a patient population from a previous sleep heart health study [8]. Oximetry provided additive diagnostic value in favour of the need for PSG among initially negative MM-RDI patients for 17.6% and 6.9% of the CP and NCP groups, respectively (Chi-squared test, $p = 0.069$). On the other hand, 48.7% of CP patients and 63.4% of NCP patients with a positive MM-RDI test had a negative ODI (Chi-squared test, $p = 0.026$; see figure 1, panel B). Furthermore, 53%, 55% and 40% of the whole,

CP and non-CP populations, respectively, who had an ODI ≤ 18.5 per h (that was not in favour of the need for PSG), had a value of MM-RDI >13.5 per h, in favour of PSG.

In order to fully compare the results of MM-RDI and ODI, and in particular, the manner in which the addition of the MM test to oximetry, or oximetry to the MM test enhances the need for PSG, we generated receiver operating curves (ROC) for the whole, CP and non-CP populations. Concerning the latter populations, the areas under the ROC for MM-RDI with a need for PSG, with the ODI pre-specified cut-off >18.5 per h, were 0.78 (95% CI 0.75–0.81), 0.77 (95% CI 0.74–0.81) and 0.79 (95% CI 0.68–0.9), respectively. The areas under the ROC for the ODI with a need for PSG with the MM-RDI pre-specified cut-off >13.5 per h were 0.77 (95% CI 0.74–0.80), 0.77 (95% CI 0.74–0.8) and 0.77 (95% CI 0.69–0.85), respectively. These ROC analyses support the coupling of MM-RDI and oximetry data when screening for PSG candidates.

When considering the feasibility and design of future studies, a screening test for SAS needs to be associated with a low rate of unusable test results. In the model developed by PIETZSCH *et al.* [5], a technical failure rate of 9% (range 7–12%) was used. In this preliminary evaluation of MM-RDI as a screening test, we observed a technical failure rate of 3.9% and an inconclusive test rate of 3.2%, suggesting that this parameter does not pre-empt future MM-RDI studies. In addition, MARTINOT *et al.* [7] reported that MM-RDI is associated with a positive likelihood ratio of 8.46 and a sensitivity of 89% for an RDI of 15 per h, demonstrating concordance with evaluation criteria for obstructive sleep apnoea devices, as reviewed by COLLOP *et al.* [9].

The question of whether or not to perform systematic patient screening is an unresolved issue, particularly in cardiac patients, even if they have no sleep-related symptoms [10–13]. Of course, the cost of diagnosis is one of the key points of the debate and cost-sparing procedures need to be developed. In this regard, the estimated cost of SAS diagnosis in 2016 was reportedly \$229 million in the US [14]. In 2012, the Haute Autorité de la Santé reported that the reimbursed cost for sleep disorder diagnosis in France was €31.8 million [15]. Considering our preliminary data, the economic gain would be around 25% of these diagnostic costs for cardiac patients and around 48.1% for non-cardiac patients. In contrast, the cost of the MM test for each patient is less than €2.20 (\$2.61), corresponding to the price of the magnetic sensor and its renewal, after every 50 patients. Coupled with oximetry, the cost is raised to €0.3 (\$0.36), corresponding to the utilisation of the same sensor during the associated warranty period. Given ambulatory conditions and automation, only material deployment and final interpretations represent further costs in addition to the €2.5 for necessary material.

This preliminary study has several limitations, the main one being that further clinical data and PSG results were unavailable, making it impossible to study other factors that might help to select PSG candidates. Although this study is preliminary in nature, it confirms that MM-RDI has potential as a simple screening tool for PSG candidates. Our results further suggest the synergy between oximetry and the MM-RDI test. The utility of MM-RDI, in addition to screening questionnaires and portable polygraphy, also requires further investigation. Even more important, by increasing the pre-test probability of SAS through the incorporation of MM-RDI tests, empirical continuous positive airway pressure (CPAP) treatment could become a more cost-effective strategy than the actual gold-standard of a full-night PSG with CPAP titration [5].

Marie-Caroline Rotty^{1,2}, Jean-Pierre Mallet^{2,3}, Jean-Christian Borel⁴, Carey M. Suehs^{3,5}, Arnaud Bourdin^{2,3,6}, Nicolas Molinari^{1,2,5} and Dany Jaffuel^{2,3,7}

¹Institut Montpellierain Alexander Grothendieck, CNRS, Université de Montpellier, Montpellier, France. ²Association pour l'Assistance et la Réhabilitation à Domicile (APARD), Montpellier, France. ³Dept of Respiratory Diseases, Montpellier University Hospital, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France. ⁴AGIR à dom, Meylan, France. ⁵Dept of Medical Information, Montpellier University Hospital, Hôpital La Colombière, Montpellier, France. ⁶PhyMedExp (INSERM U 1046, CNRS UMR9214), Université de Montpellier, Montpellier, France. ⁷Pulmonary Disorders and Respiratory Sleep Disorders Unit, Polyclinic Saint-Privat, Boujan sur Libron, France.

Correspondence: Dany Jaffuel, Dept of Respiratory Diseases, CHRU Montpellier, 371, Avenue Doyen Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France. E-mail: dany.jaffuel@wanadoo.fr

Received: May 27 2017 | Accepted after revision: Sept 06 2017

Clinical trial: This study is registered at clinicaltrials.gov with identifier number NCT03129984.

Conflict of interest: None declared.

Acknowledgements: Data were provided by the Brizzy registry (Nomics, Belgium). However, Nomics was in no way involved in this analysis, nor did they provide any kind of incentive to any of the authors.

References

- 1 Heinzer R, Marti-Soler H, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the middle to old age general population. *Lancet Respir Med* 2016; 4: e5–e6.
- 2 Sharples LD, Clutterbuck-James AL, Glover MJ, *et al.* Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep Med Rev* 2016; 27: 108–124.
- 3 Arzt M, Hetzenecker A, Lévy P. Obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome: the invisible threat? *Eur Respir J* 2017; 49: 1602539.
- 4 Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, *et al.* Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 668–672.
- 5 Pietzsch JB, Garner A, Cipriano LE, *et al.* An integrated health-economic analysis of diagnostic and therapeutic strategies in the treatment of moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Sleep* 2011; 34: 695–709.
- 6 Gray EL, Barnes DJ. Beyond the thermistor: novel technology for the ambulatory diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Respirology* 2017; 22: 418–419.
- 7 Martinot J-B, Borel J-C, Cuthbert V, *et al.* Mandibular position and movements: suitability for diagnosis of sleep apnoea. *Respirology* 2017; 22: 567–574.
- 8 Schlotthauer G, Di Persia LE, Larrateguy LD, *et al.* Screening of obstructive sleep apnea with empirical mode decomposition of pulse oximetry. *Med Eng Phys* 2014; 36: 1074–1080.
- 9 Collop NA, Tracy SL, Kapur V, *et al.* Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 531–548.
- 10 US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, *et al.* Screening for obstructive sleep apnea in adults: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2017; 317: 407–414.
- 11 Aurora RN, Quan SF. Quality measure for screening for adult obstructive sleep apnea by primary care physicians. *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 1185–1187.
- 12 Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, *et al.* Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263–276.
- 13 de Batlle J, Turino C, Sánchez-de-la-Torre A, *et al.* Predictors of obstructive sleep apnoea in patients admitted for acute coronary syndrome. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600550.
- 14 American Academy of Sleep Medicine. Hidden health crisis costing America billions: underdiagnosing and undertreating obstructive sleep apnea draining healthcare system. Darien, American Academy of Sleep Medicine, 2016. <https://aasm.org/economic-burden-of-undiagnosed-sleep-apnea-in-u-s-is-nearly-150b-per-year/> Date last accessed: October 31, 2017. Date last updated: August 08, 2016.
- 15 Haute Autorité de santé. Place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil – Rapport d'évaluation [The place of and conditions for carrying out polysomnography and respiratory polygraphy in sleep disorders – Brief]. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1056842/fr/place-et-conditions-de-realisation-de-la-polysomnographie-et-de-la-polygraphie-respiratoire-dans-les-troubles-du-sommeil-rapport-d-evaluation Date last accessed: October 31, 2017. Date last updated: May 2012.

Copyright ©ERS 2017

Bibliographie

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (2016). HIDDEN HEALTH CRISIS COSTING AMERICA BILLIONS.

AURORA, R.N., AND QUAN, S.F. (2016). QUALITY MEASURE FOR SCREENING FOR ADULT OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA BY PRIMARY CARE PHYSICIANS. *J CLIN SLEEP MED* 12, 1185–1187.

DE BATLLE, J., TURINO, C., SANCHEZ-DE-LA-TORRE, A., ABAD, J., DURAN-CANTOLLA, J., MCEVOY, R.D., ANTIC, N.A., MEDIANO, O., CABRIADA, V., MASDEU, M.J., ET AL. (2017). PREDICTORS OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA IN PATIENTS ADMITTED FOR ACUTE CORONARY SYNDROME. *EUR. RESPIR. J.* 49.

BENJAFIELD, A.V., AYAS, N.T., EASTWOOD, P.R., HEINZER, R., IP, M.S.M., MORRELL, M.J., NUNEZ, C.M., PATEL, S.R., PENZEL, T., PÉPIN, J.-L., ET AL. (2019). ESTIMATION OF THE GLOBAL PREVALENCE AND BURDEN OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA: A LITERATURE-BASED ANALYSIS. *THE LANCET RESPIRATORY MEDICINE* 7, 687–698.

COLLOP, N.A., TRACY, S.L., KAPUR, V., MEHRA, R., KUHLMANN, D., FLEISHMAN, S.A., AND OJILE, J.M. (2011). OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA DEVICES FOR OUT-OF-CENTER (OOC) TESTING: TECHNOLOGY EVALUATION. *J CLIN SLEEP MED* 7, 531–548.

ELLEN, R.L.B., MARSHALL, S.C., PALAYEW, M., MOLNAR, F.J., WILSON, K.G., AND MAN-SON-HING, M. (2006). SYSTEMATIC REVIEW OF MOTOR VEHICLE CRASH RISK IN PERSONS WITH SLEEP APNEA. *J CLIN SLEEP MED* 2, 193–200.

ENGLEMAN, H.M., AND DOUGLAS, N.J. (2004). SLEEP. 4: SLEEPINESS, COGNITIVE FUNCTION, AND QUALITY OF LIFE IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA/HYPOPNOEA SYNDROME. *THORAX* 59, 618–622.

EPSTEIN, LAWRENCE J., AND KRISTO D. (2009). CLINICAL GUIDELINE FOR THE EVALUATION, MANAGEMENT AND LONG-TERM CARE OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN ADULTS. *JCSM* 5, 263–276.

FLEMONS, W.W., DOUGLAS, N.J., KUNA, S.T., RODENSTEIN, D.O., AND WHEATLEY, J. (2004). ACCESS TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH SUSPECTED SLEEP APNEA. *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE* 169, 668–672.

GEORGE, C.F.P. (2007). SLEEP APNEA, ALERTNESS, AND MOTOR VEHICLE CRASHES. *AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED.* 176, 954–956.

GRAY, E.L., AND BARNES, D.J. (2017). BEYOND THE THERMISTOR: NOVEL TECHNOLOGY FOR THE AMBULATORY DIAGNOSIS OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA. *RESPIROLOGY* 22, 418–419.

HAUTE AUTORITE DE SANTE (2012). PLACE ET CONDITIONS DE REALISATION DE LA POLYSOMNOGRAPHIE ET DE LA POLYGRAPHIE RESPIRATOIRE DANS LES TROUBLES DU SOMMEIL.

HEINZER, R., MARTI-SOLER, H., AND HABA-RUBIO, J. (2016). PREVALENCE OF SLEEP APNOEA SYNDROME IN THE MIDDLE TO OLD AGE GENERAL POPULATION. *THE LANCET RESPIRATORY MEDICINE* 4, E5–E6.

JOHNS, M.W. (1991). A NEW METHOD FOR MEASURING DAYTIME SLEEPINESS: THE EPWORTH SLEEPINESS SCALE. *SLEEP* 14, 540–545.

MARIN, J M, CARRIZO, S.J., VICENTE, E., AND AGUSTI, A.G.N. (2005). LONG-TERM CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN MEN WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA-HYPOPNOEA WITH OR WITHOUT TREATMENT WITH CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE: AN OBSERVATIONAL STUDY. 365, 8.



MARTINOT, J.-B., BOREL, J.-C., CUTHBERT, V., GUÉNARD, H.J.-P., DENISON, S., SILKOFF, P.E., GOZAL, D., AND PEPIN, J.-L. (2017). MANDIBULAR POSITION AND MOVEMENTS: SUITABILITY FOR DIAGNOSIS OF SLEEP APNOEA. *RESPIROLOGY* 22, 567–574.

MARTI-SOLER, H., HIROTSU, C., MARQUES-VIDAL, P., VOLLENWEIDER, P., WAEBER, G., PREISIG, M., TAFTI, M., TUFIK, S.B., BITTENCOURT, L., TUFIK, S., ET AL. (2016). THE NOSAS SCORE FOR SCREENING OF SLEEP-DISORDERED BREATHING: A DERIVATION AND VALIDATION STUDY. *THE LANCET RESPIRATORY MEDICINE* 4, 742–748.

MCNICHOLAS, W.T., BONSIGNORE, M.R., AND ON BEHALF OF THE MANAGEMENT COMMITTEE OF EU COST ACTION B26 (2006). SLEEP APNOEA AS AN INDEPENDENT RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASE: CURRENT EVIDENCE, BASIC MECHANISMS AND RESEARCH PRIORITIES. *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL* 29, 156–178.

MULGREW, A.T., NASVADI, G., BUTT, A., CHEEMA, R., FOX, N., FLEETHAM, J.A., RYAN, C.F., COOPER, P., AND AYAS, N.T. (2008). RISK AND SEVERITY OF MOTOR VEHICLE CRASHES IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA/HYPOPNOEA. *THORAX* 63, 536–541.

PATAKA, A., DASKALOPOULOU, E., KALAMARAS, G., FEKETE PASSA, K., AND ARGYROPOULOU, P. (2014). EVALUATION OF FIVE DIFFERENT QUESTIONNAIRES FOR ASSESSING SLEEP APNEA SYNDROME IN A SLEEP CLINIC. *SLEEP MED.* 15, 776–781.

PIETZSCH, J.B., GARNER, A., CIPRIANO, L.E., AND LINEHAN, J.H. (2011). AN INTEGRATED HEALTH-ECONOMIC ANALYSIS OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC STRATEGIES IN THE TREATMENT OF MODERATE-TO-SEVERE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA. *SLEEP* 34, 695–709.

ROSS, S.D., SHEINHAIT, I.A., HARRISON, K.J., KVASZ, M., CONNELLY, J.E., SHEA, S.A., AND ALLEN, I.E. (2000). SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF THE LITERATURE REGARDING THE DIAGNOSIS OF SLEEP APNEA. *SLEEP* 23, 519–532.

SATEIA, M.J. (2003). NEUROPSYCHOLOGICAL IMPAIRMENT AND QUALITY OF LIFE IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA. *CLIN. CHEST MED.* 24, 249–259.

SAUNAMÄKI, T., AND JEKONEN, M. (2007). DEPRESSION AND ANXIETY IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME: A REVIEW. *ACTA NEUROL. SCAND.* 116, 277–288.

SCHLOTTHAUER, G., DI PERSIA, L.E., LARRATEGUY, L.D., AND MILONE, D.H. (2014). SCREENING OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA WITH EMPIRICAL MODE DECOMPOSITION OF PULSE OXIMETRY. *MED ENG PHYS* 36, 1074–1080.

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, BIBBINS-DOMINGO, K., GROSSMAN, D.C., CURRY, S.J., DAVIDSON, K.W., EPLING, J.W., GARCÍA, F.A.R., HERZSTEIN, J., KEMPER, A.R., KRIST, A.H., ET AL. (2017). SCREENING FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN ADULTS: US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE RECOMMENDATION STATEMENT. *JAMA* 317, 407–414.





Chapitre 2 :

L'algorithme de 2013 de l'ATS est-il utile pour gérer la non-observance chez les patients suivis au long cours par PPC ?



État de l'art

La PPC est considérée comme le traitement de référence contre l'apnée obstructive du sommeil. De nombreuses études ont suggéré des associations entre l'observance à la PPC, les effets secondaires et l'efficacité clinique du traitement (YU ET AL., 2017). Les machines actuelles de PPC permettent de suivre l'observance, les fuites du masque et l'indice résiduel d'apnée hypopnée (IAH_{machine}). Les systèmes de télésuivi semblent utiles mais il y a peu de données qui démontrent le bénéfice du télésuivi (HWANG ET AL., 2018) en dehors de la donnée « observance ». En particulier, la signification clinique des fuites signalées par le dispositif ou l'IAH signalé par la machine. Comme souligné dans le consensus de 2013 de l'American thoracic society (ATS), il a été supposé que les hauts niveaux de fuites (HNF) et un IAH élevé pourraient affecter l'adhésion à la PPC. Ainsi, les HNF et IAH_{machine} rapportés par les fabricants ont été inclus avec précaution dans l'algorithme clinique ATS 2013 pour l'utilisation des systèmes de suivi d'observance à la PPC (SCHWAB ET AL., 2013). Ce consensus est le seul disponible pour les cliniciens et, malgré l'utilisation croissante de la télémédecine sur le terrain, aussi surprenant que cela puisse paraître, l'algorithme généré par les experts n'a jamais fait l'objet d'une évaluation clinique (alors que ces mêmes experts soulignaient la nécessité de cette évaluation).

a) Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact des hauts niveaux de fuites et d'un IAH élevé sur l'observance des patients traités à long terme par PPC dans des conditions réelles, l'algorithme utilisé étant celui du consensus de l'ATS 2013.

b) Matériel et méthodes

Cette analyse a concerné les patients de la cohorte InterfaceVent (NCT03013283 ; voir chapitre suivant) pour lesquels l'utilisation de l'algorithme du consensus ATS 2013 était possible. Brièvement, l'étude InterfaceVent est une étude prospective, de vie réelle réalisée sur une cohorte de patients adultes traités depuis plus de 3 mois par PPC pour un SAS défini selon les critères de prise en charge par la CPAM (1) IAH \geq 30/h (ou IAH \geq 15/h et plus de 10 micro-éveils (ME) associés à des événements respiratoires, 2) au moins 3 symptômes parmi somnolence, ronflements, céphalées, HTA, troubles de la libido, nycturie).



Après une prescription par l'un des 336 praticiens de la région Occitanie ayant participé à l'étude, ces patients étaient pris en charge par un prestataire de soin à domicile (APARD groupe ADENE). L'inclusion dans l'étude était réalisée lors du passage de l'un des 32 techniciens au domicile du patient.

Le protocole a été validé par le CPP (Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée 1; référence : RO-2016/50). Les seuils d'IAH_{machine} et de fuites choisis sont ceux proposés dans l'algorithme ATS 2013 (IAH_{machine} >10/h, HNF au 95^{ème} percentile >24L/min pour les machines ResMed® avec un masque nasal ResMed®, HNF au 95^{ème} percentile >36l/min pour les machines ResMed® avec un masque facial ResMed®, HNF >1h de fuites importantes pour les machines Philips® et HNF >60l/min pour les machines Fisher & Paykel® quel que soit le type et la marque de l'interface. L'observance a également été définie selon l'algorithme de 2013 (utilisation de la PPC >4h/jour pendant au moins 70% des jours). Les données démographiques, cliniques, et les données de masques ont été recueillies. Les questionnaires d'Epworth et le questionnaire de qualité de vie EQ-5D-3L ont été recueillis. Les perceptions des fuites par le patient et de la sécheresse buccale ont été mesurées à l'aide d'échelles visuelles analogiques à 11 points (allant de l'absence d'inconfort 0 à une perception très inconfortable 10). Des analyses de régressions logistiques multivariées ont été utilisées pour étudier les associations entre la non-observance (définie ci-dessus) et les données collectées.

Données manquantes

Les données manquantes ont été récupérées quand cela était possible. Les données non récupérables correspondaient aux questions non remplies par le patient.

Compte tenu du faible taux de données manquantes (environ 10% au maximum), nous n'avons pas appliqué de méthode d'imputation pour les données manquantes.

Compte tenu d'une part du nombre important de variables (plusieurs dizaines) et d'autre part pour se conformer à la littérature, les covariables avec une valeur de $p < 0.15$ en modèles univariés ont été introduites dans les analyses multivariées. Les rapports de cotes avec leur intervalle de confiance à 95% ont été calculés selon la méthode de Woolf, avec un risque alpha de 0.05. La qualité d'ajustement du modèle a été évaluée à l'aide du test de Hosmer-Lemeshow. Des courbes ROC ont été créés pour déterminer des seuils d'IAH_{machine} et de fuites par maximisation du critère de Youden.



c) Les modèles de régressions classiques (d'après ROUVIERE)

1) Introduction

Notations :

- $X = (1, \mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_p)'$: vecteur aléatoire de dimension $p + 1$, les marginales \mathbf{X}_j sont les variables explicatives. On note également $x = (1, \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_p)'$ une réalisation de X ;
- Y variable (univariée) à expliquer.
- $(X_1, Y_1), \dots, (X_n, Y_n)$: un n-échantillon aléatoire (i.i.d. et de même loi que le couple (X, Y)), tel que $X_i = (1, X_{i1}, \dots, X_{ip})'$;
- $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$ une réalisation de $(X_1, Y_1), \dots, (X_n, Y_n)$.
- \mathbf{X} : la matrice des observations :
$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & \dots & x_{1p} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_{n1} & \dots & x_{np} \end{pmatrix}.$$

2) Rappels sur le modèle linéaire

Contexte : Nous cherchons à expliquer une variable Y par p variables $X = (1, \mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_p)'$.

Pour se faire, on dispose de n réalisations $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$ du couple (X, Y) . Le but est de modéliser la dépendance de la variable Y sur les variables explicatives $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_p$.

Plusieurs raisons peuvent motiver cette modélisation :

- La description : on veut un modèle qui permette de décrire la relation entre Y et X ;
- L'évaluation des contributions relatives de chaque prédicteur pour expliquer Y ;
- La prédiction : prévoir la valeur de Y pour des nouvelles valeurs des variables explicatives.

On rappelle que le modèle linéaire s'écrit :

$$Y = X' \beta + \varepsilon = \beta_0 + \beta_1 \mathbf{X}_1 + \dots + \beta_p \mathbf{X}_p + \varepsilon, \quad (1)$$

Avec $\beta = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p)' \in \mathbb{R}^{p+1}$ et $\varepsilon \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$.



On distingue alors deux cas :

- Les variables X_i sont déterministes (non aléatoires) :

$$Y \sim \mathcal{N}(X'\beta, \sigma^2), \quad E[Y] = X'\beta ;$$

- Les variables X_i sont aléatoires :

$$(Y|X) \sim \mathcal{N}(X'\beta, \sigma^2), \quad E[Y|X] = X'\beta.$$

Plaçons nous maintenant dans le cas où la variables à expliquer Y est qualitative (sexe, couleur, présence ou absence de maladie...) et possède un nombre fini de modalités g_1, \dots, g_m . Le problème consiste alors à expliquer l'appartenance d'un individu à un groupe à partir des p variables explicatives, on parlera de *discrimination* au lieu de régression.

Il est bien entendu impossible de modéliser directement la variable Y par une relation linéaire (imaginons que Y soit le sexe d'une personne ou la couleur de ses cheveux). Afin de pallier cette difficulté, on va s'intéresser aux probabilités $\mathbf{P}(Y = g_k|X = x)$. Supposons pour simplifier que la variable Y prenne uniquement deux valeurs : 0 (« groupe 0 ») ou 1 (« groupe 1 »). La connaissance de $\mathbf{P}(Y = 1|X = x)$ implique celle de $\mathbf{P}(Y = 0|X = x)$: il suffit par conséquent de modéliser la probabilité $p(x) = \mathbf{P}(Y = 1|X = x)$. On peut par exemple envisager une relation de la forme :

$$p_\beta(x) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p + \varepsilon = x'\beta + \varepsilon.$$

Cette approche possède plusieurs inconvénients :

- Remarquons tout d'abord que la variance $Y|X = x$ vaut $p_\beta(x)(1 - p_\beta(x))$. Contrairement au modèle linéaire traditionnel, cette variance n'est pas constante et par conséquent l'hypothèse d'homoscédasticité des résidus ne sera pas vérifiée.



- Le fait qu'aucune restriction ne soit effectuée sur les β implique que $x'\beta$ peut prendre n'importe quelle valeur dans \mathbb{R} . Ce fait est gênant pour l'estimation d'une probabilité (imaginons une estimation du genre $\mathbf{P}_\beta(Y = 1|X = x) = -1297.56$!).

Pour ces raisons, nous devons étendre le modèle linéaire classique aux cas où :

- Y peut être une variable qualitative (présence ou absence d'une maladie, appartenance à une catégorie...);
- Les erreurs peuvent ne pas avoir la même variance (s'affranchir de l'hypothèse d'homoscédasticité).

Estimation des paramètres :

Dans un modèle de régression linéaire classique : l'estimation va se faire par la méthode des moindres carrés ordinaires (MCO).

$$\min \sum_{i=1}^n (e_i)^2 = \min \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 = \min \sum_{i=1}^n (y_i - (X'\beta))$$

Avec

- e l'écart entre y_i et \hat{y}_i
- y_i les valeurs individuelles observées de la variable Y et \hat{y}_i les valeurs individuelles théoriques (correspondant au point de la droite de régression)

3) La régression logistique

Nous nous plaçons dans un contexte de classification binaire, c'est à dire que nous supposons qu'il existe seulement deux groupes à discriminer.

Définition : Soit Y une variable à valeurs dans $\{0, 1\}$ à expliquer par p variables explicatives $X = (1, \mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_p)'$. Le modèle logistique propose une modélisation de la loi $Y|X = x$ par une loi de Bernoulli de paramètre $p_\beta(x) = \mathbf{P}_\beta(Y = 1|X = x)$ telle que :

$$\log \frac{p_\beta(x)}{1-p_\beta(x)} = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p = x'\beta, \quad (2)$$

ou encore $\text{logit } p_\beta(x) = x'\beta,$



logit désignant la fonction bijective et dérivable de $]0,1[$ dans $\mathbb{R} : p \mapsto \log(p/(1-p))$.

L'égalité (2) peut également s'écrire

$$p_{\beta}(x) = \mathbf{P}_{\beta} [Y = 1 | X = x] = \frac{\exp(x' \beta)}{1 + \exp(x' \beta)}$$

3.1 Analyse discriminante logistique

Nous rappelons que Y désigne une variable à exprimer binaire et $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_p$ désignent p variables explicatives. On souhaite :

- expliquer la variable Y à l'aide de p variables explicatives $X = (1, \mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_p)'$;
- étant donnée une nouvelle mesure x des p variables explicatives, prédire le label y associé à cette nouvelle observation.

Nous avons vu précédemment que le modèle logistique est défini par

$$\text{logit } p_{\beta}(x) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p = x' \beta \tag{2.1}$$

où $\beta = (\beta_0, \dots, \beta_p)'$ et $x = (1, \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_p)'$. Nous nous posons maintenant le problème de l'estimation des paramètres β à partir d'un échantillon $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$.

3.2 Estimateur du maximum de vraisemblance

La vraisemblance

On se place dans le cas de données individuelles. La vraisemblance du modèle (identifiable)

\mathcal{M}_n est définie par :

$$L_n : \{0, 1\}^n \times \mathbb{R}^{p+1} \rightarrow \mathbb{R}^+$$

$$(y_1, \dots, y_n, \beta) \mapsto \mathbf{B} \left(p_{\beta}(x_1) \right) \otimes \dots \otimes \mathbf{B} \left(p_{\beta}(x_n) \right) (\{y_1, \dots, y_n\}).$$

Lorsqu'il n'y aura pas de confusion possible, on commettra l'abus de notation $L_n(y_1, \dots, y_n, \beta) = L_n(\beta)$. Calculons la vraisemblance. On a

$$L_n(\beta) = \prod_{i=1}^n P_\beta(Y = y_i | X = x_i) = \prod_{i=1}^n p_\beta(x_i)^{y_i} (1 - p_\beta(x_i))^{1-y_i}.$$

En passant au log nous obtenons

$$\begin{aligned} \log L_n(\beta) &= \mathcal{L}_n(\beta) = \sum_{i=1}^n \{y_i \log(p_\beta(x_i)) + (1 - y_i) \log(1 - p_\beta(x_i))\} \\ &= \sum_{i=1}^n \left\{ y_i \log \left(\frac{p_\beta(x_i)}{1 - p_\beta(x_i)} \right) + \log(1 - p_\beta(x_i)) \right\}, \end{aligned}$$

Ou encore d'après (2.1)

$$\mathcal{L}_n(\beta) = \sum_{i=1}^n \{y_i x_i' \beta - \log(1 + \exp(x_i' \beta))\}. \quad (2.2)$$

Le vecteur gradient au point β défini par $\nabla \mathcal{L}_n(\beta) = \left[\frac{\partial \mathcal{L}_n}{\partial \beta_0}(\beta), \dots, \frac{\partial \mathcal{L}_n}{\partial \beta_p}(\beta) \right]'$

s'obtient par dérivation

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{L}_n}{\partial \beta_j}(\beta) &= \sum_{i=1}^n \left[y_i x_{ij} - \frac{x_{ij} \exp(x_i' \beta)}{1 + \exp(x_i' \beta)} \right] \\ &= \sum_{i=1}^n [x_{ij} (y_i - p_\beta(x_i))]. \end{aligned}$$

Ce qui donne en écriture matricielle

$$\nabla \mathcal{L}_n(\beta) = \sum_{i=1}^n [x_i (y_i - p_\beta(x_i))] = \mathbf{X}'(\mathbb{Y} - P_\beta)$$

Ou $\mathbb{Y} = (y_1, \dots, y_n)'$ et $P_\beta = (p_\beta(x_1), \dots, p_\beta(x_n))'$.



L'estimateur du maximum de vraisemblance (si il existe) est solution de l'équation (appelée équation du score) :

$$S(\beta) = \nabla \mathcal{L}_n(\beta) = \mathbf{X}'(\mathbb{Y} - P_\beta) = 0.$$

On rappelle que si cette équation admet une solution en β notée $g(y_1, \dots, y_n)$ (et que cette solution est un maximum de $\mathcal{L}_n(\beta)$) alors l'estimateur du maximum de vraisemblance est $\hat{\beta} = g(Y_1, \dots, Y_n)$.

Trouver explicitement $\hat{\beta}$ n'est pas possible. On a donc recours à des méthodes numériques.

Interprétation des coefficients

Odds ratio (ou encore rapport de cotes ou risque relatif rapproché)

C'est une mesure exprimant le degré de dépendance entre des variables aléatoires qualitatives. Il se définit comme le rapport de la cote d'un évènement arrivant à un groupe A d'individus avec celle du même évènement arrivant à un groupe B d'individus.

Si la probabilité qu'un évènement arrive dans le groupe A est p et q dans le groupe B, le rapport de cote est :

$$\frac{p/(1-p)}{q/(1-q)} = \frac{p/(1-q)}{q/(1-p)}$$

L'odds ratio est toujours supérieur ou égal à 0

- proche de 1 : l'évènement est indépendant du groupe
- supérieur à 1 : l'évènement est plus fréquent dans le groupe A que dans le groupe B
- bien supérieur à 1 : l'évènement est beaucoup plus fréquent dans le groupe A que dans le groupe B
- inférieur à 1 : l'évènement est moins fréquent dans le groupe A que dans le groupe B
- proche de 0 : l'évènement est beaucoup moins fréquent dans le groupe A que dans le groupe B



$$\text{logit} \left(p_{\beta}(x) \right) = x' \beta = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p \quad 2.1$$

Si on pose $x_1 = (1, \dots, 0)$ et $x_2 = (1, \dots, 1)$

$$\text{logit} \left(p_{\beta}(x_1) \right) = \beta_0$$

$$\text{logit} \left(p_{\beta}(x_2) \right) = \beta$$

$$\text{logit} \left(p_{\beta}(x_1) \right) - \text{logit} \left(p_{\beta}(x_2) \right) = \beta$$

$$\text{logit} \frac{p_{\beta}(x_1)}{p_{\beta}(x_2)} = \log \underbrace{\left[\frac{\frac{p_{\beta}(x_1)}{1-p_{\beta}(x_1)}}{\frac{p_{\beta}(x_2)}{1-p_{\beta}(x_2)}} \right]}_{\text{OR}} = \beta$$

On en déduit que : $\text{OR} = e^{\beta}$

L'exponentiel du coefficient peut être interprété comme un odds-ratio

d) Résultats

Sur les 650 patients analysés, 155 avaient une PPC et un masque nasal de marque ResMed®, 131 avaient une PPC et un masque facial de marque ResMed®, 356 avaient une machine Philips® quel que soit la marque du masque et 8 avaient une machine de marque Fisher & Paykel®. Une régression logistique a été réalisée pour mettre en évidence une association entre l'observance et les variables d'intérêt.

La réalisation d'un modèle intégrant toutes les variables n'a pas montré de différence de résultat avec un modèle multivarié créé à partir des variables présentant un $p < 0.15$ en analyse univariée, du coup, pour se conformer à la littérature, nous avons conservé le second modèle. La référence des variables retenue est l'absence d'évènement ou de problème.

La formule de la régression logistique multivariée (2) est précisée en page 60 de ce manuscrit.



Nous avons retrouvé une association entre le seuil d'observance de 4h/70% du temps donné par l'ATS et l'IMC ainsi qu'avec le fait d'être en couple. Ces deux facteurs contribuent à une meilleure observance (au-delà du seuil de 4h/70% du temps) (*tableau 8*). En revanche, nous n'avons pas retrouvé d'association entre la non-observance et les seuils de fuites ou d'IAH machine proposés par l'ATS.



	Population entière	Non- observant N = 100	Observant N = 550	OR non-ajusté [95% CI]	p- value	OR ajusté [95% CI]	p- value
Caractéristiques démographiques							
Age (années)	68 [61; 74]	68 [60; 75]	68 [61; 74]	1.00 [0.98; 1.02]	0.80		
Sexe, féminin (%)	173/650 (26.6)	32/100 (32.0)	141/550 (25.6)	0.73 [0.46; 1.16]	0.19		
IMC (kg/m ²)	30.8 [27.7; 34.5]	29.4 [26.5; 32.3]	31.1 [27.8; 34.9]	1.07 [1.02; 1.12]	0.003	1.07 [1.01; 1.13]	0.03
IAH initial (événements/h)	39 [31; 55]	37.9 [30.0; 52.0]	39.0 [31.0; 57.0]	1.01 [0.99; 1.02]	0.16		
Tabac actif (%)	77/637 (12.1)	13/99 (13.1)	64/538 (11.9)	0.89 [0.47; 1.69]	0.73		
Barbe (%)	75/456 (16.5)	10/64 (15.6)	65/392 (16.6)	1.05 [0.50; 2.18]	0.88		
Moustache (%)	42/456 (9.2)	7/64 (10.9)	35/392 (8.9)	0.81 [0.34; 1.92]			
Présence d'un partenaire (%)	457/640 (71.4)	61/96 (63.5)	396/544 (72.8)	1.54 [0.97; 2.42]	0.07	2.03 [1.18; 3.50]	0.011
A un emploi (%)	130/632 (20.6)	20/95 (21.1)	110/537 (20.5)	0.97 [0.57 ; 1.65]	0.90		
ESS (0-24 score)	5 [3; 8]	6 [3; 8]	5 [3; 9]	0.99 [0.95; 1.05]	0.87		
EQ-5D-3L							
Problèmes de mobilité (%)	157/623 (25.2)	25/94 (26.6)	132/529 (26.6)	0.92 [0.58; 1.51]	0.74		
Problèmes d'autonomie (%)	38/617 (6.2)	6/94 (6.38)	32/523 (6.12)	0.96 [0.39; 2.35]	0.92		
Problèmes d'activités courantes (%)	124/620 (20.0)	20/96 (20.8)	104/524 (19.9)	0.94 [0.55; 1.61]	0.82		
Présence de douleur/gêne (%)	347/623 (55.7)	54/96 (56.3)	293/527 (55.6)	0.97 [0.63; 1.51]	0.91		
Présence d'anxiété/dépression (%)	240/624 (38.5)	41/96 (42.7)	199/528 (37.9)	0.81 [0.52; 1.26]	0.35		
EQ-5D-3L santé (score EVA)	69.8 [50.2; 80.1]	69.2 [49.4; 80.0]	69.9 [50.4; 80.2]	1.01 [0.99; 1.02]	0.17		
Matériel							
Durée de traitement (années)	4.9 [2.1; 9.8]	3.8 [1.3; 8.1]	5.1 [2.3; 10.2]	1.06 [1.01; 1.11]	0.02		
Pression fixe (%)	91/650 (14.0)	12/100 (12.0)	79/550 (14.4)	1.23 [0.64; 2.35]	0.53		
Pression au 90/95 ^{ème} percentile (cmH ₂ O)	10.0 [8.30; 11.8]	9.9 [8.0; 11.5]	10.0 [8.3; 11.8]	1.10 [0.99; 1.21]	0.09		
Faciale (%)	216/650 (33.2)	43/100 (43.0)	173/550 (31.5)	0.58 [0.37; 0.91]	0.07		
Narinaire (%)	59/650 (9.1)	10/100 (10.0)	49/550 (8.91)	0.70 [0.33; 1.48]			
Humidificateur chauffant (%)	386/650 (59.4)	66/100 (66.0)	320/550 (58.2)	0.72 [0.46; 1.12]	0.14		
Circuit chauffant (%)	22/650 (3.4)	3/100 (3.0)	19/550 (3.5)	1.16 [0.34; 3.99]	0.82		
Seuils testés du consensus de l'ATS de 2013							
IAH actuel (>10)	23/650 (3.4)	5/100 (5.0)	17/550 (3.1)	0.61 [0.22; 1.68]	0.34		
FI ResMed® Nasal (95 th >24L)	53/154 (34.4)	10/22 (45.5)	43/132 (32.6)	0.58 [0.23; 1.45]	0.24		
FI ResMed® Facial (95 th >36L)	28/131 (21.4)	8/23 (34.8)	20/108 (18.5)	0.43 [0.16; 1.14]	0.09		
Fuites Philips® (>1h de FI)	11/356 (3.1)	1/55 (1.82)	10/301 (3.32)	1.86 [0.23; 14.8]	0.56		
Fuites Fisher & Paykel® (>60L/min)	8/8 (100)	0/8 (0)	8/8 (100)	NA			
Effets secondaires perçus par le patient (scores EVA)							
Fuites du masque	3 [1; 5]	3.0 [1.0; 6.0]	3.0 [0.0; 5.0]	0.97 [0.91; 1.05]	0.48		
Bouche sèche	3 [0; 7]	5 [1; 8]	3 [0; 7]	0.93 [0.88; 0.99]	0.019		

IAH : indice d'apnée hypopnée ; IMC : indice de massa corporelle ; ESS : échelle de somnolence d'Epworth ; FI : fuites importantes. La référence des variables est l'absence d'évènement ou de problème.

Tableau 8. Analyse de régression multivariée entre l'observance (>4 h / 70% des jours) et les variables à expliquer.



Afin de réévaluer les seuils d'IAH_{machine} et de hauts niveaux de fuite (HNF) associés à la non-observance, nous avons généré des courbes ROC. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant (*tableau 9*).

Marque	Critère	AUC	Seuil	Se	Sp	VPP	VPN
ResMed®	IAH	0.53 [0.44 ; 0.62]	13.3	0.04	0.99	0.50	0.85
Philips®	IAH	0.51 [0.43 ; 0.60]	1.4	0.87	0.21	0.17	0.90
ResMed® Nasale	Fuite 95 ^{ème} percentile	0.62 [0.49 ; 0.75]	18	0.77	0.45	0.19	0.92
ResMed® Faciale	Fuite 95 ^{ème} percentile	0.58 [0.45 ; 0.72]	15.6	0.65	0.51	0.22	0.87
Philips®	HNF	Test Hosmer et Lemeshow positif					
Fisher & Paykel®	Effectif trop petit						

Tableau 9. Résultats des courbes ROC

Les seuils de fuites n'étant pas associés à l'observance, nous avons cherché de nouveaux seuils associés à cette non-observance (<4h/70% du temps). Nous avons trouvé un seuil de 18L pour un masque nasal ResMed® et un seuil de 15.6L pour un masque facial ResMed®, malheureusement la VPP associée aux deux seuils était très faible, 0.19 et 0.22 respectivement. Compte tenu de la positivité du test d'Hosmer et Lemeshow pour Philips®, nous n'avons pas pu déterminer de seuil. Nous n'avons pas généré de courbes ROC d'IAH_{machine} et de HNF pour les 8 patients observants traités avec des appareils Fisher & Paykel®.

e) Discussion des résultats et limites de l'étude

La recommandation de 2013 de l'American Thoracic Society (SCHWAB ET AL., 2013) sur les systèmes de suivi des dispositifs PPC soulignait l'absence de normes pour la qualification des signaux de flux ou la mesure des fuites de masques, ainsi que l'absence de normes sur la manière d'utiliser ces données pour améliorer les résultats. Notre analyse suggère que, chez les patients traités à long terme par PPC, les seuils proposés par l'ATS pour les hauts niveaux de fuite et l'IAH_{machine} ne sont pas associés à la non-observance. De plus, nous n'avons pas trouvé de seuils d'IAH_{machine} et de fuites importantes statistiquement satisfaisants pour prédire la non-observance.



Seuils d'IAH_{machine}

Comme souligné dans la déclaration ATS de 2013, l'IAH_{machine} n'est pas un véritable substitut d'IAH mesuré par polysomnographie. En effet, des études antérieures avaient montré que l'IAH_{machine} n'était pas toujours corrélé ou concordant avec l'IAH de la PSG et qu'il existait des différences majeures entre les définitions des fabricants pour les événements résiduels (HUANG ET AL., 2012; REITER ET AL., 2016). De ce fait, des seuils différents d'IAH_{machine} déterminés par analyse de courbe ROC ont été trouvés pour les différentes machines (comme on pouvait s'y attendre, étant donné que les fabricants d'appareils utilisent tous des définitions d'événement différentes (SCHWAB ET AL., 2013). De même, chez les patients traités à court terme, Valentin et al. ont montré que l'IAH_{machine} mesuré par les machines Philips® au cours de la première semaine de traitement était associé à une observance moindre au traitement par PPC à 5 semaines de traitement, mais les auteurs n'étaient pas en mesure de proposer un nouveau seuil d'IAH_{machine} (VALENTIN ET AL., 2011).

Seuils de fuite

Chaque constructeur dispose de sa propre mesure de fuite et définition du seuil de haut niveau de fuite ([tableau 10](#)). Les données de fuites (>1h de fuite importante pour Philips®, >24l/min pour les machines ResMed® avec une interface ResMed® nasale et >36l/min pour les machines ResMed® avec une interface ResMed® faciale) et la donnée d'IAH_{machine} >10/h ont été proposées comme valeurs seuil dans l'arbre décisionnel visant à expliquer la non-observance.

Fabricant de PPC	Mesure de la fuite	Seuil de haute fuite
Philips® Respironics	Fuite non-intentionnelle soustraite de la fuite totale	Condition de fuite si le niveau de fuite dépasse un seuil de courbe « flux versus pression » (la fuite moyenne à travers le masque pour différentes pressions)
ResMed®	Fuite non-intentionnelle (fuite intentionnelle de la machine) + fuite buccale	Fuite au 95 ^{ème} percentile (<24L/min avec une interface nasale et <36L/min avec une interface faciale)
Fisher & Paykel®	Fuite totale, incluant les fuites du masque et les fuites autour du masque	Valeur de fuite >60L/min
Devilbiss® Healthcare IntelliPAP	Enregistrement comme des hauts niveaux de fuites correspondant au pourcentage de temps passé au-dessus de 95L/min	Valeur de fuite >95L/min

PPC : pression positive continue

Tableau 10. Mesure des fuites des masques de PPC

Il a été spéculé que les hauts niveaux de fuites et un IAH_{machine} élevé pouvaient affecter l'observance. Notre étude à long terme est en accord avec deux autres études à court terme axées sur les fuites. Valentin et al. ont démontré que les fuites rapportées par le dispositif au cours de la première semaine de traitement étaient statistiquement associées à une adhésion moindre au traitement par PPC à 5 semaines de traitement (un niveau de fuite ajusté au seuil de 4.9 L / min / cm H₂O était associé à une sensibilité de seulement 0.62 et spécificité de 0.65 pour différencier les patients adhérents des non-adhérents) (VALENTIN ET AL., 2011). Baltzan et al. ont rapporté que le quartile le plus élevé en pourcentage de temps dans les fuites continues pouvait être lié à l'adhérence au cours de la première 3 mois de traitement (mais la relation n'atteignait pas le seuil statistique significatif) (BALTZAN ET AL., 2009). L'étiologie des fuites est également une question importante et une plus grande attention devrait être accordée aux fuites buccales, comme recommandé dans le consensus de l'ATS de 2013 (SCHWAB ET AL., 2013). Bachour et al. ont signalé que les patients respirant par la bouche étaient moins adhérents au traitement par PPC à 3 mois (BACHOUR ET MAASILTA, 2004). À cet égard, le fait que la présente étude indique que le score d'EVA de sécheresse buccale est associé à une adhérence inférieure au cours de l'analyse univariée est très intéressant. La sécheresse buccale peut potentiellement être la conséquence de fuites buccales, bien que nous ne puissions pas mettre en évidence les autres facteurs de confusion de notre étude (prescriptions médicales et comorbidités) (RAKOTONANAHARY ET AL., 2001) qui aident à expliquer l'absence de signification en analyse multivariée. Un score d'EVA n'est pas suffisant pour une évaluation précise de l'ouverture de la bouche et de nouveaux outils sont nécessaires. Récemment, l'aptitude d'un capteur de mouvement mandibulaire à évaluer les effets de l'ouverture de la bouche sur les fuites non intentionnelles a été démontrée (LEBRET ET AL., 2018) et peut répondre à ce besoin .

Limites de l'étude

Au-delà de ces résultats négatifs, il est important de rappeler que notre population a été traitée à long terme et que nos conclusions pourraient ne pas s'appliquer à des situations à court terme. Pour les patients à long terme, contrairement aux seuils de valeur absolue, le pourcentage de variation peut présenter un intérêt plus important (BOREL ET AL., 2015). Cependant, notre plan d'étude ne nous a pas permis de tester cette hypothèse.



f) Conclusion

Six ans après la déclaration de l'ATS de 2013 et à un moment où la télémédecine se développe, nos données suggèrent qu'avant de poursuivre les initiatives de surveillance à distance, il est nécessaire de valider le diagnostic potentiel des données générées par les systèmes de suivi PPC avant leur implication dans une prise de décision.



Publication n°2

Title

Is the 2013 American Thoracic Society CPAP-tracking system algorithm useful for managing non-adherence in long-term CPAP-treated patients?

Authors

Marie-Caroline Rotty, BSc^{1,2}, Dr Jean-Pierre Mallet, MD³, Dr Carey M. Suehs, PhD^{3,4}, Christian Martinez ², Dr Jean Christian Borel, PhD⁵, Dr Claudio Rabec, MD⁶, Pr Arnaud Bourdin, MD, PhD^{3,7}, Pr Nicolas Molinari, PhD^{1,4} and Dr Dany Jaffuel, MD, PhD^{3,8}

Affiliations

¹ IMAG, CNRS, Montpellier University, Montpellier University Hospital, Montpellier, France.

² Apard groupe Adène, Montpellier, France.

³ Department of Respiratory Diseases, Montpellier University Hospital, Arnaud de Villeneuve Hospital, Montpellier, France.

⁴ Department of Medical Information, Montpellier University Hospital, Montpellier, France.

⁵ Grenoble Alps University, Inserm U1042, HP2 (Hypoxia PhysioPathology) Laboratory, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, France.

⁶ Pulmonary Department and Respiratory Critical Care Unit, University Hospital Dijon, Dijon, France.

⁷ PhyMedExp (INSERM U 1046, CNRS UMR9214), Montpellier University, France.

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

Correspondence:

Jaffuel Dany, Department of Respiratory Diseases, CHRU Montpellier, 371, Avenue Doyen Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France. E-mail: dany.jaffuel@wanadoo.fr

Number of tables: 1

Number of figures: 1

Abstract

Background: Whereas telemedicine usage is growing, the only clinical algorithm for Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) adherence management is that stipulated by the 2013 American Thoracic Society (ATS). The capacity of the latter to predict non-adherence in long-term CPAP-treated patients has not been validated.

Methods: Patients from the prospective real-life InterfaceVent study (NCT03013283, study conducted in an adult cohort undergoing at least 3 months of CPAP) and eligible for ATS algorithm usage were analysed. The residual device Apnea–Hypopnea-Index (AHI_{flow}) and High Large Leak (HLL) thresholds proposed in the ATS algorithm were evaluated for predicting adherence (i.e. $AHI_{flow} >10/h$, HLLs 95th>24L/min for ResMed® devices and ResMed® nasal mask, HLLs 95th>36l/min for ResMed® devices and ResMed® oronasal masks, HLLs >1h for Philips® devices and HLLs >60l/min for Fisher & Paykel® devices). Adherence was defined according to the 2013 ATS algorithm (i.e. CPAP use >4h/j for at least 70% of days).

Results: 650/1484 patients eligible for ATS algorithm usage were analysed (15.38% non-adherent, 74% male with a median (IQ₂₅₋₇₅) age of 68 (61-77) years, a body mass index of 30.8 (27.7-34.5) kg/m², an initial AHI of 39 (31-55) events/h, and CPAP-treatment-duration of 5.1 (2.2-7.8) years). Logistic regression analysis demonstrated no significant relationship between the ATS proposed AHI_{flow} or HLL thresholds and non-adherence. Complementary ROC curve analysis failed to determine satisfactory AHI_{flow} and HLL thresholds.

Conclusion: When managing non-adherence in long-term CPAP-treated patients, our data do not validate absolute AHI_{flow} or HLL thresholds in general.

Key words: CPAP, Leaks, Apnea-Hypopnea Index, Telemedicine

Trial registration: the INTERFACE-VENT study is registered on ClinicalTrials.gov (Identifier: study (NCT03013283)).



Background

Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) is the cornerstone of obstructive sleep apnea treatment. Previous studies have reported a correlation between patient adherence and treatment outcomes [1]. CPAP devices can track adherence, but also leaks and residual Apnea–Hypopnea-Index (AHI_{flow}) values. CPAP tracking systems intuitively seem useful, but there are few data demonstrating the benefit of such systems in improving CPAP adherence [2]. In particular, the clinical significance of device-reported leaks or device reported AHI_{flow} is unknown. As underlined in the 2013 American Thoracic Society (ATS) statement, it was speculated that High Large Leaks (HLLs) and high AHI_{flow} may affect CPAP adherence. Thus, HLLs and AHI_{flow} reported by manufacturers were cautiously included in the 2013 ATS clinical algorithm for using CPAP adherence tracking systems [3]. This statement is the only one available to clinicians, and despite increasing telemedicine usage in the field, it remains untested. In this context, the aim of this study is to assess the impact of HLLs and high AHI_{flow} on the adherence of long-term CPAP-treated patients in real-life conditions.

Methods

Study design

The InterfaceVent study is a prospective real-life study conducted in an adult cohort undergoing at least 3 months of CPAP for sleep apnea syndrome (SAS), defined according to the French Social Security system criteria: 1) Apnea Hypopnea Index (AHI) $\geq 30/h$ (or AHI $\geq 15/h$ and more than 10/h respiratory-effort-related arousal), and 2) associated with sleepiness and >3 symptoms from among snoring, headaches, hypertension, reduced vigilance, libido disorders, nycturia). Following an initial prescription by one of the 336 device-prescribing physicians in the *Occitanie* region of France, these patients were provided care by the association “Apard”, ADENE group, a non-profit home-care provider. Patient inclusions were performed during a home-visit by one of the 32 Apard technicians. Patients included in the analysis are those for whom it is possible to apply the 2013 ATS clinical algorithm for using CPAP adherence tracking systems (figure 1).



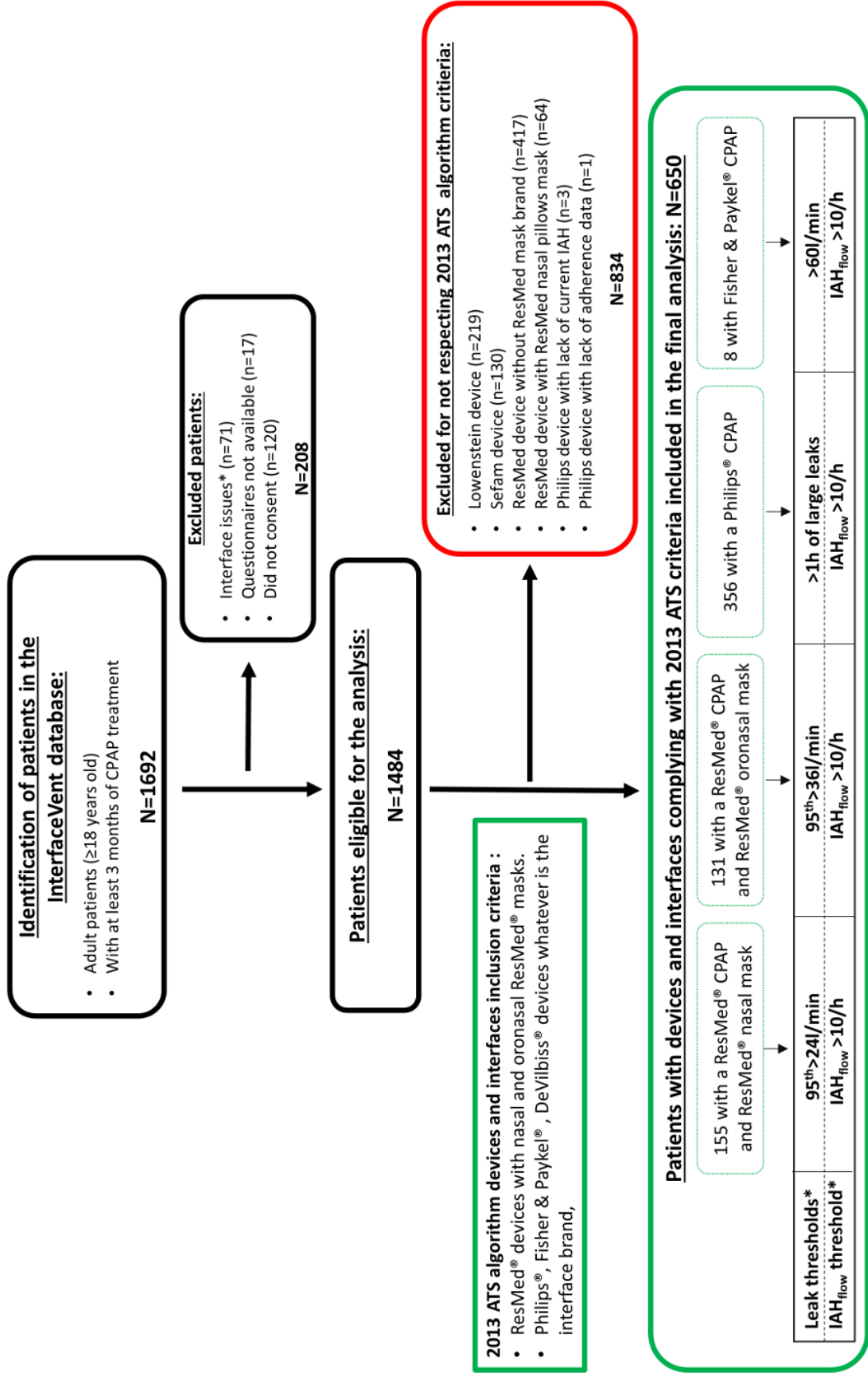


Figure 1. The study flow chart. Patients in the InterfaceVent study (NCT03013283) meeting 2013 ATS algorithm criteria and lacking interface or data availability problems were included in the final analysis. The four subgroups correspond to different device-mask combinations and their associated thresholds* as foreseen in the ATS criteria.

ATS algorithm thresholds

The AHI_{flow} threshold and HLLs thresholds chosen in the present paper are those proposed in the 2013 ATS algorithm (i.e. $AHI_{flow} > 10/h$, $HLL_{95^{th}} > 24L/min$ for ResMed® devices and ResMed® nasal mask, $HLL_{95^{th}} > 36l/min$ for ResMed® devices and ResMed® oronasal masks, $HLL > 1h$ of large leaks for Philips® devices and $HLL > 60l/min$ for Fisher & Paykel® devices whatever the type and brand of the interface). Adherence was also defined according to the 2013 algorithm (CPAP use $> 4h/j$ at least 70% of days).

Collected data

In addition to demographic/clinical data and the mask/device data, the response to the Epworth Sleepiness Scale (ESS) and the Euroqol 5 Dimensions 3 level version (EQ-5D-3L) questionnaires were also collected. Patient perceptions of leaks and mouth dryness were assessed using an 11-point visual analogue scale (VAS) (ranging from no discomfort (0) to very uncomfortable (10)).

Statistical analyses

Multivariable logistic regression analyses were used to study associations between adherence and collected data. Using forward-stepwise selection, covariates with a univariable p-value < 0.15 were fed into multivariable analyses. Odds-ratios with their 95% CI were calculated according to Woolf's method, with an alpha risk of 0.05. Model goodness-of-fit was assessed using the Hosmer-Lemeshow test. Receiver operating curves (ROC) were created to determine AHI_{flow} and HLL thresholds predictive of non-adherence, as determined by maximizing the Youden index.



Results

650 patients were analysed: 155 with a ResMed® CPAP and ResMed® nasal mask, 131 with a ResMed® device and ResMed® oronasal mask, 356 with a Philips® device regardless of the interface used and 8 with Fisher & Paykel Device. The results of the logistic regression analysis with adherence as the dependent variable are summarized in Table 1.



TABLE 1. Logistic regression analysis with adherence (>4h /day, 70% of the days) as the dependent variable.

	Whole population	Non adherent N = 100	Adherent N = 550	Crude OR [95% CI]	p-value	Adjusted OR [95% CI]	p-value
Demographics							
Age (yrs)	68 [61; 74]	68 [60; 75]	68 [61; 74]	1.00 [0.98; 1.02]	0.80		
Gender, female (%)	173/650 (26.6)	32/100 (32.0)	141/550 (25.6)	0.73 [0.46; 1.16]	0.19		
BMI (kg/m ²)	30.8 [27.7; 34.5]	29.4 [26.5; 32.3]	31.1 [27.8; 34.9]	1.07 [1.02; 1.12]	0.003	1.07 [1.01; 1.13]	0.03
Initial AHI (event/h)	39 [31; 55]	37.9 [30.0; 52.0]	39.0 [31.0; 57.0]	1.01 [0.99; 1.02]	0.16		
Active smokers (%)	77/637 (12.1)	13/99 (13.1)	64/538 (11.9)	0.89 [0.47; 1.69]	0.73		
Beard (%)	75/456 (16.5)	10/64 (15.6)	65/392 (16.6)	1.05 [0.50; 2.18]	0.70		
Mustache (%)	42/456 (9.2)	7/64 (10.9)	35/392 (8.9)	0.81 [0.34; 1.92]	0.60		
No mustache no beard (%)	339/456 (74.3)	47/64 (73.4)	292/392 (74.5)	Ref	0.88		
Presence of partner	457/640 (71.4)	61/96 (63.5)	396/544 (72.8)	1.54 [0.97; 2.42]	0.07	2.03 [1.18; 3.50]	0.011
Active workers	130/632 (20.6)	20/95 (21.1)	110/537 (20.5)	0.97 [0.57; 1.65]	0.90		
ESS (VAS score)	5 [3; 8]	6 [3; 8]	5 [3; 9]	0.99 [0.95; 1.05]	0.87		
EQ-5D-3L							
Problems with mobility (%)	157/623 (25.2)	25/94 (26.6)	132/529 (26.6)	0.92 [0.58; 1.51]	0.74		
Problems with self-care (%)	38/617 (6.2)	6/94 (6.38)	32/523 (6.12)	0.96 [0.39; 2.35]	0.92		
Problems with usual activities (%)	124/620 (20.0)	20/96 (20.8)	104/524 (19.9)	0.94 [0.55; 1.61]	0.82		
Problems of pain/discomfort (%)	347/623 (55.7)	54/96 (56.3)	293/527 (55.6)	0.97 [0.63; 1.51]	0.91		
Problems of anxiety/depression (%)	240/624 (38.5)	41/96 (42.7)	199/528 (37.9)	0.81 [0.52; 1.26]	0.35		
EQ-5D-3L Health (VAS score)	69.8 [50.2; 80.1]	69.2 [49.4; 80.0]	69.9 [50.4; 80.2]	1.01 [0.99; 1.02]	0.17		
Device							
Treatment duration (yrs)	4.9 [2.1; 9.8]	3.8 [1.3; 8.1]	5.1 [2.3; 10.2]	1.06 [1.01; 1.11]	0.02		
Fixed pressure (%)	91/650 (14.0)	12/100 (12.0)	79/550 (14.4)	1.23 [0.64; 2.35]	0.53		
90 th /95 th Pressure (cmH ₂ O)	10.0 [8.30; 11.8]	9.9 [8.0; 11.5]	10.0 [8.3; 11.8]	1.10 [0.99; 1.21]	0.09		
Oronasal (%)	216/650 (33.2)	43/100 (43.0)	173/550 (31.5)	0.58 [0.37; 0.91]	0.14		
Nasal (%)	375/650 (57.7)	47/100 (47.0)	328/550 (59.6)	Ref	0.07		
Nasal pillows (%)	59/650 (9.1)	10/100 (10.0)	49/550 (8.91)	0.70 [0.33; 1.48]	0.83		
Heated humidifier	386/650 (59.4)	66/100 (66.0)	320/550 (58.2)	0.72 [0.46; 1.12]	0.14		
Heated breathing tube	22/650 (3.4)	3/100 (3.0)	19/550 (3.5)	1.16 [0.34; 3.99]	0.82		
2013 ATS statement tested thresholds							
Current AHI _{flow} (>10)	23/650 (3.4)	5/100 (5.0)	17/550 (3.1)	0.61 [0.22; 1.68]	0.34		
ResMed Nasal large leaks (95 th >24L)	53/154 (34.4)	10/22 (45.5)	43/132 (32.6)	0.58 [0.23; 1.45]	0.24		
ResMed Facial large leaks (95 th >36L)	28/131 (21.4)	8/23 (34.8)	20/108 (18.5)	0.43 [0.16; 1.14]	0.09		
Philips leaks (>1h of large leaks)	11/356 (3.1)	1/55 (1.82)	10/301 (3.32)	1.86 [0.23; 14.8]	0.56		
Fisher Paykel leaks (> 60L/min)	8/8 (100)	0/8 (0)	8/8 (100)	NA			
VAS scores							
Patient perceived leaks (VAS score)	3 [1; 5]	3.0 [1.0; 6.0]	3.0 [0.0; 5.0]	0.97 [0.91; 1.05]	0.48		
Patient perceived mouth dryness	3 [0; 7]	5 [1; 8]	3 [0; 7]	0.93 [0.88; 0.99]	0.019		

Univariable analysis failed to demonstrate a significant HLL or AHI_{flow} effect on adherence (Table 1). Interestingly, the VAS for leaks was not associated with non-adherence in the univariable analysis, whereas mouth dryness was ($p=0.019$). Finally, multivariable logistic regression demonstrated that increased body mass index or the presence of a partner was significantly positively associated with adherence.

In order to re-evaluate AHI_{flow} and HLL thresholds associated with non-adherence, we generated ROCs curves. For ResMed®-reported AHI_{flow} , accuracy was low (area under curve (AUC) of 0.53 [0.44-0.62]) for a threshold of 13.3/h (sensitivity was 0.04 and specificity was 0.99, positive predictive value (PPV) was 0.50 and negative predictive value (NPV) was 0.85). For Philips®-reported AHI_{flow} , accuracy was low (AUC of 0.51 [0.43-0.60]) for a threshold of 1.4/h (sensitivity was 0.87 and specificity was 0.21, PPV was 0.17 and NPV) was 0.90. For 95th ResMed® nasal leaks, accuracy was low with an AUC of 0.62 [0.49-0.75] for a threshold of 18L/min (sensitivity was 0.77 and specificity was 0.45, PPV was 0.19 and NPV was 0.92). For 95th ResMed® oronasal leaks, accuracy was low (AUC of 0.58 [0.45-0.72]) for a threshold of 15.6L/min (sensitivity was 0.65 and specificity was 0.51, PPV was 0.22 and NPV was 0.87). The HLL Philips® ROC curve could not be created because of a Hosmer and Lemeshow positive test, indicating invalid (ROC) values. We did not generate AHI_{flow} and HLL ROC curves for the 8 adherent patients treated with Fisher & Paykel® devices.

Discussion

The 2013 American Thoracic Society statement [3] on the CPAP device tracking systems underlined the absence of standards for scoring flow signals, or measuring mask leaks, as well as the non-existence of standards on how to use these data in order to improve outcomes. Our analysis suggests that in long-term CPAP-treated patients, the 2013 ATS statement proposed thresholds for HLLs and AHI_{flow} are not associated with non-adherence. In addition, we failed to find statistically satisfactory AHI_{flow} and HLL thresholds for predicting non-adherence.



AHI_{flow} thresholds

As underlined by the 2013 ATS statement, AHI_{flow} is not a true surrogate of AHI measured by polysomnography (AHI_{PSG}). Indeed, previous studies have reported that AHI_{flow} was not always correlated or concordant with AHI_{PSG} and major differences exist between manufacturer definitions of the residual events [4, 5]. In this regard, different ROC-determined AHI_{flow} thresholds were found for different machines (as can be expected, considering that device manufacturers all use different event definitions [3]). Similarly, in short-term treated patients, Valentin et al. reported that Philips®-reported AHI_{flow} during the first week of treatment was associated with lower adherence to CPAP therapy at 5 weeks of treatment, but the authors were unable to propose an AHI_{flow} threshold [6].

Leak thresholds

Our long-term study agrees with two other short-term studies focused on leaks. Valentin et al. demonstrated that device-reported leaks during the first week of treatment were slightly associated with lower adherence to CPAP therapy at 5 weeks of treatment (a threshold-adjusted leak-level of 4.9 L/min/cm H₂O was associated with a sensitivity of 0.62 and specificity of 0.65 for discriminating adherent and non-adherent patients) [6]. Baltzan et al. reported (using a manual score of device-reported leaks with a cut-off of 20l/min of unintentional leaks and patterns of continuous leaks or serrated leaks) that the highest quartile of percentage time in continuous leaks may be linked to adherence during the first 3 months of treatment (but the relationship did not reach statistical significance) [7]. The aetiology of leaks is also an important issue, and more attention should be given to mouth leaks, as recommended by the 2013 ATS statement [3]. Bachour et al. have reported that mouth breathing patients were less adherent to CPAP-treatment at 3 months [8]. In this regard, the fact that the present study indicates that the mouth dryness VAS score is associated with lower adherence during univariable analysis is quite interesting. Mouth dryness may potentially be the consequence of mouth leaks, although we cannot overcome other confounding factors in our study (medical prescriptions and co-morbidities) [9] that help explain the absence of significance at the multivariable level. A VAS score is not sufficient for the accurate evaluation of mouth opening and new tools are required. Recently, the suitability of a mandibular movement sensor for evaluating mouth opening effects on unintentional leaks was demonstrated [10] and may respond to this need [11].



Study limits

Beyond these negative results, it is important to remember that our population was treated on a long-term basis and our conclusions may not be applicable to short-term situations. For long-term patients, in contrast with absolute-value thresholds, the percentage-change may be of greater interest [12]. However, our study design did not enable us to test this hypothesis.

Conclusions

Six years after the 2013 ATS statement and during a time when telemedicine is growing, our data suggest that before proceeding with remote monitoring initiatives, it is necessary to validate the diagnostic potential of data generated by CPAP tracking systems before they are implicated in a decision making process.

Abbreviations

AHI_{flow}: residual Apnea–Hypopnea-Index; ATS: American Thoracic Society; AUC: Area Under Curve; BMI: Body Mass Index; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; EQ-5D-3L: Euroqol 5 Dimensions 3 level version; ESS: Epworth Sleepiness Scale; HLLs: High Large Leaks; VAS: Visual Analogue Scale.

Acknowledgements

The InterfaceVent investigators gratefully recognise the vital input and support of the non-profit home care provider APARD and the ADENE group.

Administrative Team: Bernard Alsina, Valérie Bachelier, Pierre Coulot, Christophe Jeanjean, Philippe Lansard, Joël Nogue,

Technician Team: Matthieu Alberti, Julien Bauchu, Yannick Baudelot, Gregory Bel, Julien Bernard, Julien Bourrel, Frédéric Bousquet, David Crespy, Olivier Cubero, Eric Deghal, Fabien Deville, Sébastien Faure, Laure Ferraz, Olivier Gaubert, Georges Guichard, Franck Issert, Renaud Lopez, Mounia Maachou, Clément Maurin, David Minguez, Fabien Moubeche, Christophe Pinotti, Liva Ranaivo, Lazhar Saighi, Frédéric Sola, Frédéric Tallavignes, Olivier Tramier, Jean-Michel Tribe, Jean-Marc Uriol, Romain Vernet.



Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

DJ access to the data and takes responsibility for the integrity and accuracy of the analysis. All authors contributed to and approved the final submitted manuscript. MCR: study design, data collection, analysis, and manuscript preparation; JPM: study design and manuscript preparation, CMS: study design and manuscript preparation, CM: study design, data collection, JCB: analysis, manuscript preparation, CR: analysis, manuscript preparation, AB: study design, analysis and manuscript preparation, NM: study design, data collection, analysis, and manuscript preparation, DJ: study design, data collection, analysis, and manuscript preparation.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

This study presents an analysis of the InterfaceVent study registered on ClinicalTrials.gov (NCT03013283). The protocol was reviewed and approved by an independent ethics committee (*Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée 1*; reference number RO-2016/50).

Funding

The authors have no support nor funding to report in relation with the present study.

Competing interests

The authors have no competing interest to declare in relation to this study.



References

1. 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*. 2017;318:156–66.
2. Hwang D, Chang JW, Benjafield AV, Crocker ME, Kelly C, Becker KA, et al. Effect of Telemedicine Education and Telemonitoring on Continuous Positive Airway Pressure Adherence. The Tele-OSA Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:117–26.
3. 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*. 2013;188:613–20.
4. Huang H-CC, Hillman DR, McArdle N. Control of OSA during automatic positive airway pressure titration in a clinical case series: predictors and accuracy of device download data. *Sleep*. 2012;35:1277-1283A.
5. Reiter J, Zleik B, Bazalakova M, Mehta P, Thomas RJ. Residual Events during Use of CPAP: Prevalence, Predictors, and Detection Accuracy. *J Clin Sleep Med*. 2016;12:1153–8.
6. Valentin A, Subramanian S, Quan SF, Berry RB, Parthasarathy S. Air leak is associated with poor adherence to autoPAP therapy. *Sleep*. 2011;34:801–6.
7. Baltzan MA, Dabrusin R, Garcia-Asensi A, Sully J-L, Parenteau M, Tansimat G, et al. Leak profile inspection during nasal continuous positive airway pressure. *Respir Care*. 2011;56:591–5.
8. Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2004;126:1248–54.
9. Rakotonanahary D, Pelletier-Fleury N, Gagnadoux F, Fleury B. Predictive factors for the need for additional humidification during nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2001;119:460–5.



10. 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*. 2018;153:834–42.
11. Genta PR, Lorenzi-Filho G. Sealing the Leak: A Step Forward in Improving CPAP Adherence. *Chest*. 2018;153:774–5.
12. Borel J-C, Pelletier J, Taleux N, Briault A, Arnol N, Pison C, et al. Parameters recorded by software of non-invasive ventilators predict COPD exacerbation: a proof-of-concept study. *Thorax*. 2015;70:284–5.



Bibliographie

BACHOUR, A., AND MAASILTA, P. (2004). MOUTH BREATHING COMPROMISES ADHERENCE TO NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY. *CHEST* 126, 1248–1254.

BALTZAN, M.A., ELKHOLI, O., AND WOLKOVE, N. (2009). EVIDENCE OF INTERRELATED SIDE EFFECTS WITH REDUCED COMPLIANCE IN PATIENTS TREATED WITH NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE. *SLEEP MEDICINE* 10, 198–205.

BOREL, J.-C., PELLETIER, J., TALEUX, N., BRIAULT, A., ARNOL, N., PISON, C., TAMISIER, R., TIMSIT, J.-F., AND PEPIN, J.-L. (2015). PARAMETERS RECORDED BY SOFTWARE OF NON-INVASIVE VENTILATORS PREDICT COPD EXACERBATION: A PROOF-OF-CONCEPT STUDY. *THORAX* 70, 284–285.

HUANG, H.-C.C., HILLMAN, D.R., AND MCARDLE, N. (2012). CONTROL OF OSA DURING AUTOMATIC POSITIVE AIRWAY PRESSURE TITRATION IN A CLINICAL CASE SERIES: PREDICTORS AND ACCURACY OF DEVICE DOWNLOAD DATA. *SLEEP* 35, 1277-1283A.

HWANG, D., CHANG, J.W., BENJAFIELD, A.V., CROCKER, M.E., KELLY, C., BECKER, K.A., KIM, J.B., WOODRUM, R.R., LIANG, J., AND DEROSE, S.F. (2018). EFFECT OF TELEMEDICINE EDUCATION AND TELEMONITORING ON CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE ADHERENCE. THE TELE-OSA RANDOMIZED TRIAL. *AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED.* 197, 117–126.

LEBRET, M., ARNOL, N., MARTINOT, J.-B., LAMBERT, L., TAMISIER, R., PEPIN, J.-L., AND BOREL, J.-C. (2018). DETERMINANTS OF UNINTENTIONAL LEAKS DURING CPAP TREATMENT IN OSA. *CHEST* 153, 834–842.

RAKOTONANAHARY, D., PELLETIER-FLEURY, N., GAGNADOUX, F., AND FLEURY, B. (2001). PREDICTIVE FACTORS FOR THE NEED FOR ADDITIONAL HUMIDIFICATION DURING NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY. *CHEST* 119, 460–465.

REITER, J., ZLEIK, B., BAZALAKOVA, M., MEHTA, P., AND THOMAS, R.J. (2016). RESIDUAL EVENTS DURING USE OF CPAP: PREVALENCE, PREDICTORS, AND DETECTION ACCURACY. *J CLIN SLEEP MED* 12, 1153–1158.

ROUVIERE.L : RÉGRESSION LOGISTIQUE AVEC R. [HTTPS://PERSO.UNIV-RENNES2.FR/SYSTEM/FILES/USERS/ROUVIERE_L/POLY_LOGISTIQUE_WEB.PDF](https://perso.univ-rennes2.fr/system/files/users/rouviere_l/poly_logistique_web.pdf)

SCHWAB, R.J., BADR, S.M., EPSTEIN, L.J., GAY, P.C., GOZAL, D., KOHLER, M., LÉVY, P., MALHOTRA, A., PHILLIPS, B.A., ROSEN, I.M., ET AL. (2013). AN OFFICIAL AMERICAN THORACIC SOCIETY STATEMENT: CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE ADHERENCE TRACKING SYSTEMS. THE OPTIMAL MONITORING STRATEGIES AND OUTCOME MEASURES IN ADULTS. *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE* 188, 613–620.

VALENTIN, A., SUBRAMANIAN, S., QUAN, S.F., BERRY, R.B., AND PARTHASARATHY, S. (2011). AIR LEAK IS ASSOCIATED WITH POOR ADHERENCE TO AUTOPAP THERAPY. *SLEEP* 34, 801–806.

YU, J., ZHOU, Z., MCEVOY, R.D., ANDERSON, C.S., RODGERS, A., PERKOVIC, V., AND NEAL, B. (2017). ASSOCIATION OF POSITIVE AIRWAY PRESSURE WITH CARDIOVASCULAR EVENTS AND DEATH IN ADULTS WITH SLEEP APNEA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *JAMA* 318, 156–166.



Chapitre 3 :

Effets secondaires des patients traités

à long terme par PPC :

impact sur l'observance et la qualité de vie



État de l'art

Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) est un trouble du sommeil commun avec une prévalence allant de 5.9% à 79.2% dans la population générale européenne âgée de plus de 35 ans, en fonction des symptômes cliniques et des critères de cotation des apnées et hypopnées utilisés (BENJAFIELD ET AL., 2019; HEINZER ET AL., 2016). À ce jour, malgré des avancées majeures dans les thérapies alternatives, la PPC reste le gold standard du traitement pour le SAS (EPSTEIN, LAWRENCE J. ET KRISTO D., 2009; PATIL ET AL., 2019). Des études ont montré que le traitement par PPC pouvait réduire efficacement l'obstruction des voies respiratoires supérieures, avec des améliorations ultérieures (proportionnelles à son observance) de la somnolence diurne, de la qualité du sommeil et de la qualité de vie (WEAVER ET AL., 2007; YU ET AL., 2017). Cependant, une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (YU ET AL., 2017) a montré que l'observance était un élément clé du traitement par PPC, l'inobservance expliquant les controverses passées sur l'efficacité de la PPC pour améliorer les résultats cardiovasculaires. En fait, seules les études ayant obtenu une observance moyenne à la PPC supérieure à 4 heures par jour étaient associées de manière significative à une réduction du risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (GOTTLIEB, 2017).

La PPC est un traitement inconfortable pour la plupart des patients. Dans les grands essais récents, l'observance à la PPC (définie comme une utilisation moyenne de la PPC pendant au moins 4 heures par jour) peut varier de 53 à 92% à 6 mois (BOULOUKAKI ET AL., 2014; CHAI-COETZER ET AL., 2013). Dans les études observationnelles, la fréquence du refus initial de la PPC (avant ou peu après la titration) varie de 5 à 50% des patients chez qui une PPC est recommandée ou titrée (ENGLEMAN ET WILD, 2003). Les facteurs qui influencent l'observance à la PPC comprennent les caractéristiques de la maladie et du patient, les facteurs psychologiques et sociaux, les techniques de suivi du patient (liées aux professionnels de santé et les établissements de santé), les politiques gouvernementales, les facteurs technologiques liés aux appareils technologiques et en particulier les effets secondaires liés au masque (SAWYER ET AL., 2011; SHAPIRO ET SHAPIRO, 2010).

Sur une période de quinze ans (1994-2011) (ROTENBERG ET AL., 2016), le taux d'adhésion à la PPC dans les essais contrôlés randomisés est resté faible.



Malgré le développement constant d'innovations technologiques visant à améliorer le confort des masques (forme du masque, voies respiratoires différentes, matériaux, harnais ergonomiques, intersections de tubes rotatifs et masques plus légers), l'impact de ces innovations est incertain.

Dans une étude observationnelle publiée en 1995, 50% des 193 patients se sont plaints d'au moins un effet secondaire rapporté à cause du masque (ESRM) (PEPIN ET AL., 1995). Ceci est généralement comparable aux données rapportées près de 20 ans plus tard en 2013 dans l'essai contrôlé randomisé SAVE (42% des patients se sont plaints de la sécheresse buccale, par exemple) (CHAI-COETZER ET AL., 2013). Dans l'étude précédente, le nombre d'ESRM (à un mois) était un facteur indépendant de l'observance à la PPC après 12 mois, confirmant ainsi la relation entre l'apparition d'ESRM à court terme et l'adhésion à la PPC. Cette relation a également été décrite dans une étude de cohorte de 2311 patients (BOREL ET AL., 2013). Cependant, les données similaires manquent pour les patients traités à long terme par PPC. En particulier, pour ces derniers patients, nous ne savons pas si une ESRM spécifique a un impact plus important sur l'observance à la PPC ou sur des déterminants de la qualité de vie tels que la somnolence.

Type d'interface, effets secondaires et observance thérapeutique associés

Il est désormais démontré que le type d'interface (nasal versus oro-nasal versus narinaire), mais également le nom de marque de cette interface, sont susceptibles d'influencer l'observance thérapeutique du patient. Dans une méta-analyse récente de la littérature, Andrade et al. (ANDRADE ET AL., 2018) rapportent 6 études non randomisées et 4 études randomisées évaluant l'effet du type d'interface sur l'observance thérapeutique de patients présentant un SAS traité par PPC. Les auteurs de cette revue de la littérature concluent à l'infériorité de l'interface oro-nasale sur l'interface nasale en termes d'efficacité et d'observance, bien que les résultats des études randomisées considérées séparément ne montrent pas de différence significative ([annexe 4](#)). Depuis cette méta-analyse, l'équipe de Rowland a publié des résultats d'une étude prospective, randomisée en cross-over sur 54 patients. Ils n'ont pas retrouvé de différence d'observance entre les différents types d'interface (ROWLAND ET AL., 2018). Contrairement à l'équipe de Goh qui dans une étude de même design (randomisée en cross-over) ont retrouvé une meilleure observance des interfaces de type nasal que des interfaces faciales (GOH ET AL., 2019). A ce jour, les études persistent à conduire à des résultats qui s'opposent.



Dans la revue de la littérature de l'équipe d'Andrade (ANDRADE ET AL., 2014), deux études rapportent à elles seules 95% des 3255 patients inclus dans cette revue de la littérature et s'intéressent aux effets secondaires (Andrade et al., 2014; Bachour et al., 2013; Borel et al., 2013; Valentin et al., 2011).

L'étude observationnelle prospective de l'Observatoire sommeil de la fédération de pneumologie (OSFP), qui concerne 2311 patients, rapporte l'utilisation d'une interface nasale chez 62.4% des patients, une interface oro-nasale par 26.2%, une interface narinaire par 11.4%, l'observance thérapeutique étant moins importante en analyse univariée avec les interfaces oro-nasales et narinaires, mais seulement avec l'interface oro-nasale en analyse multivariée (BOREL ET AL., 2013). Des différences significatives étaient rapportées entre l'interface nasale et oro-nasale pour la fréquence de sécheresse buccale, les sensations d'étouffements sous PPC et l'irritation oculaire. L'irritation oculaire était également plus fréquente avec l'interface oro-nasale qu'avec l'interface narinaire. Malheureusement une donnée telle que le niveau de fuite au masque en fonction de l'interface n'était pas disponible, niveau de fuite conditionnant certains effets secondaires et connu pour influencer le niveau d'observance (VALENTIN ET AL., 2011). Par ailleurs, l'incidence de certains effets secondaires n'était pas rapportée (endolorissement de la peau, lésion cutanée, bruits de l'interface...), et une analyse tenant compte du nom de marque de l'interface n'a pas été réalisée.

L'étude monocentrique observationnelle de Bachour et al. (BACHOUR ET AL., 2013), publiée en 2012 concernant des patients présentant un SAS traité par PPC, apporte des renseignements complémentaires à l'étude de l'OSFP. Elle s'intéressait aux conséquences de 14 interfaces différentes (noms de marque précisés), au niveau de fuite estimé par le patient et rapporté par la machine. La durée moyenne d'appareillage était plus longue (696 jours) et 43% des patients avaient déjà eu l'expérience antérieure d'une autre interface (BACHOUR ET AL., 2013). Dans cette étude, 730/1043 patients avaient répondu à un auto-questionnaire visant à évaluer les effets secondaires associés à l'interface. L'interface était de type nasal chez 79 % des patients, oro-nasal chez 9%, narinaire chez 9% et inconnue chez 3% des patients. La **figure 13** résume la répartition par fabricants des interfaces utilisées dans la population de l'étude.



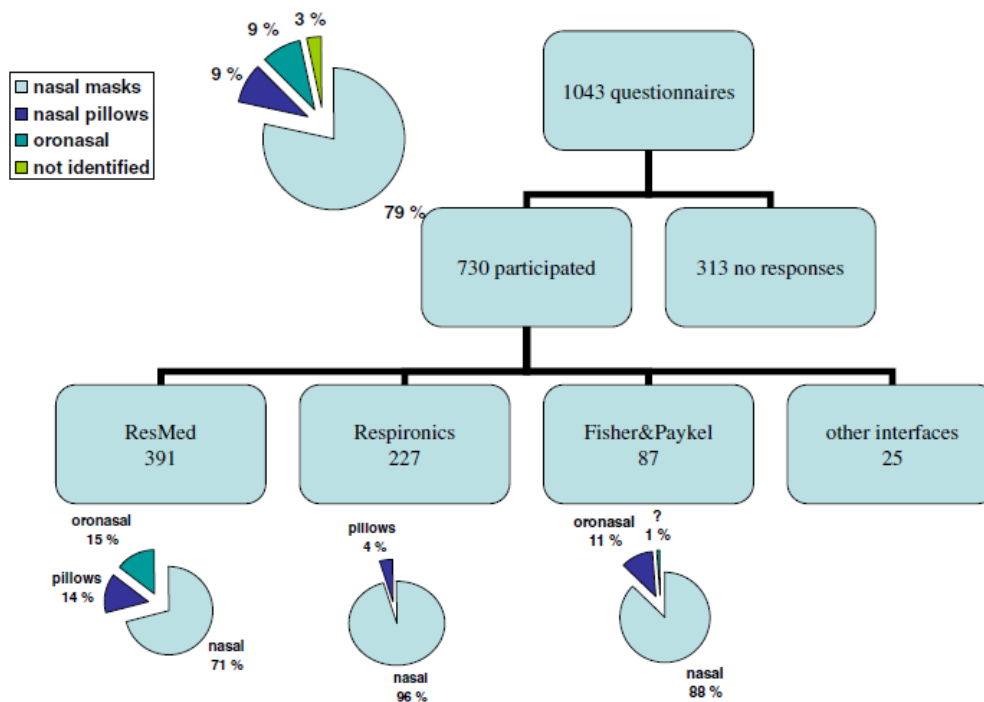


Figure 13. Distribution des interfaces de PPC par type et marque

Les patients équipés d'une interface ResMed® rapportaient moins de fuites gênantes, ceci étant de façon surprenante non corrélé au port d'une moustache et/ou d'une barbe (34% des patients de l'étude), ni au niveau de fuite rapporté par la machine. Près d'un patient sur 2 présentait le matin une trace sur la peau causée par le port de l'interface, ceci étant plus fréquent avec les interfaces Fisher & Paykel®. 48% des patients rapportaient une pression gênante de l'interface sur la peau, ceci étant plus fréquent chez les patients appareillés par interface oro-nasale indifféremment du nom de marque. 20% des patients rapportaient une lésion de la peau associée à l'interface indépendamment du type d'interface et du nom de marque. Plus d'1/3 des patients rapportaient un inconfort lié à une interface difficilement ajustable, instable ou encore encombrante. 18% rapportaient des problèmes avec les sangles et le bruit gênait 9% des patients. Les interfaces Fisher & Paykel® étaient considérées comme les plus confortables indépendamment du type d'interface. Le type d'interface et le nom de marque avaient une influence sur l'observance. Les interfaces nasales avaient une observance de 5.8 ± 2.8 h/jour versus 4.7 ± 3.2 h/jour pour les narinaires et 4.7 ± 2.8 h/jour pour les interfaces oro-nasales. Les utilisateurs d'une interface Fisher & Paykel® avaient une observance supérieure, égale à 6.2 ± 2.6 h/jour vs. 5.3 ± 2.8 h/jour pour ResMed® et 5.8 ± 2.8 h/jour pour Philips Respironics®.

Au regard de cette littérature, de nombreuses questions restent posées :

- les effets secondaires rapportés dans les deux principales études de l'OSFP (BOREL ET AL., 2013) et de Bachour et al. (BACHOUR ET AL., 2013) l'ont été avec des interfaces datant de la fin des années 2000, **qu'en est-il aujourd'hui avec les interfaces dont nous disposons ?**

- **les spécificités du système de soin Français ne limitent-elles pas l'extrapolation des résultats de l'étude monocentrique de Bachour et al.** (Bachour et al., 2013). Cette étude est la seule à détailler les problèmes d'interface rencontrés et en faire l'analyse en nom de marque d'interface. La prise en charge financière des soins par la CPAM et la présence d'un prestataire de soin sont susceptibles d'influencer la prévalence de ces problèmes d'interface. Ainsi en France, le choix des interfaces est non conditionné par des critères financiers relatifs au patient, la population des patients pris en charge par un prestataire étant représentatif des choix de dizaines de médecins hospitalier ou libéraux et non des habitudes d'un seul centre de prescription.

- qu'en est-il de l'interface narinaire ?

- les données dont nous disposons et qui concernent la PPC sont-elles extrapolables à la ventilation non invasive (VNI) ?

a) Objectifs de l'étude

L'objectif principal est de décrire les ESRM chez une large population de patients SAS subissant une thérapie PPC à long terme dans des conditions réelles (y compris un accès illimité aux masques et aux dispositifs de PPC disponibles sur le marché).

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact des ESRM sur l'observance au traitement par PPC et sur la qualité de vie (EQ-5D-3L et Epworth).

b) Matériel et méthodes

Le projet interface Ventil a reçu un avis favorable par le CPP et a été enregistré sur clinical trial sous le numéro NCT03013283. C'était une étude observationnelle transversale qui se déroulait dans des conditions de soins courants. Les personnes incluses étaient des patients souffrant de pathologies respiratoires du sommeil et/ou une pathologie respiratoire de type hypoventilation alvéolaire.

Le questionnaire patient se présentait sous la forme d'un auto-questionnaire créé pour l'étude et déposé à l'INPI ([annexe 5](#)) et deux échelles validées, l'échelle de somnolence d'Epworth ainsi que l'EQ-5D-3L ([annexes 5 et 6](#)).



Le technicien a disposé d'une fiche dédiée à l'étude et au relevé des problèmes de fuites, douleurs et érythèmes rencontrés par le patient et qu'il a rempli au domicile du patient. Il a aussi recueilli les données machines (observance, pressions et IAH résiduel).

L'analyse des données a permis la description de la population totale et par type d'interface. La normalité de la distribution des variables quantitatives a été explorée à l'aide du test de normalité de Shapiro-Wilks, ainsi que des coefficients de Kurtosis et de Skewness.

Les résultats statistiques ont été présentés sous forme de médianes et intervalles interquartiles pour les variables quantitatives car elles ne suivaient pas la loi normale. Pour les variables qualitatives, les effectifs et les pourcentages associés ont été présentés.

Les variables qualitatives ont été comparées par un test du khi-deux. À défaut, si les conditions de réalisation de ce test n'étaient pas respectées le test exact de Fisher était utilisé. Les variables quantitatives ont été comparées entre les groupes par un test de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Les données manquantes ont été traitées de la même façon que dans le chapitre précédent.

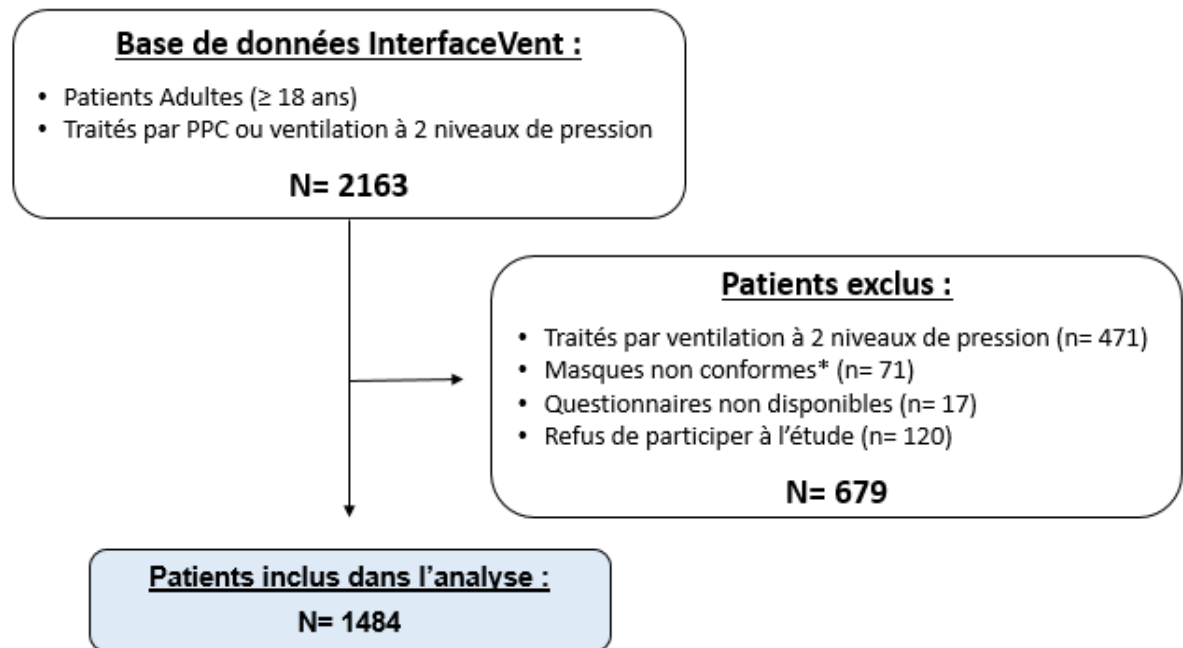
Variables d'intérêt pour les analyses

Les variables présentes dans les modèles univariés avant sélection pour les modèles multivariés étaient les suivantes : âge, sexe, IMC, IAH initial, tabac actif, pilosité, employés, en couple, ESS, problèmes de mobilité, problèmes d'autonomie, problèmes d'activités courantes, douleur gêne, anxiété dépression, échelle de santé EVA EQ-5D-3L, observance, IAH actuel, durée de traitement, pression fixe, pression, pression au 90/95^{ème} percentile, mode de confort, humidificateur chauffant, circuit chauffant, type d'interface, disponibilité du masque depuis 2013, fuites machine, mentonnière, bouche sèche, fuites gênantes pour le conjoint, fuites rapportées par le patient, yeux rouges, yeux qui grattent, nez sec, nez bouché, nez qui coule, masque semble lourd, douleurs dues au masque, blessures dues au masque, douleurs dues au harnais, blessures dues au harnais, saignements de nez et aérophagie.



c) Résultats

Le flow chart de l'étude est représenté en [figure 14](#).



[Figure 14. Flow chart de l'étude](#)

Après exclusion des patients ne respectant pas les critères d'inclusion, nous avons gardé 1484 patients dans l'analyse.

En résumé, un total de 1484 patients ont été inclus (72.2% d'hommes) dans l'analyse. L'âge médian était de 67 (IQ25-75: 60-74) ans, l'indice de masse corporelle médian était de 31 (28-35) kg/m², l'IAH initial médian de 39 (31-56) /h et 11.9% d'entre eux étaient des fumeurs actifs. La durée médiane du traitement par PPC était de 4.4 (2.0 à 9.7) années, l'utilisation médiane de PPC était de 6.8 (5.5 à 7.5) h/jour et le flux médian d'IAH résiduel était de 1.9 (0.9 à 4) /h.

Globalement, 28.4% des patients étaient traités avec une interface faciale, 54.4% avec une interface nasale et 17.2% avec une interface narinaire ([tableau 11](#)). Les patients appareillés avec une interface faciale étaient plus fréquemment des hommes que ceux avec les deux autres interfaces, ils présentaient des problèmes de mobilité, d'anxiété dépression et une santé générale moins bonne. Leur IAH résiduel était plus élevé et la pression appliquée par leur masque était plus haute. L'observance était aussi plus faible chez ces patients, qu'en est-il du narinaire ?



	Population Entière (N= 1484)	Interface Nasal (N= 807)	Interface Faciale (N= 422)	Interface Narinaire (N= 255)	p-value
Caractéristiques démographiques					
Age (années), n= 1484	67 [60; 74]	67 [61; 74]	68 [60; 74]	66 [59; 72]	0.089
Sexe, féminin (%), n= 1484	27.8	30.2 ^A	21.3 ^B	31.0 ^A	0.002
IMC (kg/m ²), n= 1329	31 [28; 35]	31 [27; 35]	31 [28; 35]	30 [27; 35]	0.31
IAH initial (événements/h), n= 1329	39 [31; 56]	39 [31; 55]	39 [31; 58]	38 [31; 52]	0.86
Tabac actif (%), n= 1452	11.9	10.6	14.1	11.9	0.20
Barbe (%), n= 173	17.0	17.3	17.4	15.1	
Moustache (%), n= 106	10.4	8.5	13.4	10.8	0.22
Ni barbe ni moustache (%), n= 740	72.6	74.2	69.3	74.1	
A un emploi (%), n= 1433	20.6	19.3	20.5	24.8	0.18
Présence d'un partenaire (%), n= 1454	72.2	71.2	73.1	73.9	0.64
Echelle d'Epworth					
ESS, n= 1484	5 [3; 9]	5 [3; 8]	6 [3; 9]	6 [3; 9]	0.16
SRE (%), n= 1484	16.2	15.1	17.1	18.0	0.46
EQ-5D-3L					
Problèmes de mobilité (%), n= 1424	24.4	22.5 ^A	29.5 ^B	21.9 ^A	0.017
Problèmes d'autonomie (%), n= 1411	6.0	5.5	7.0	6.1	0.59
Problèmes d'activités courantes (%), n= 1420	19.7	19.5	20.6	18.4	0.78
Présence de douleur/gêne (%), n= 1429	58.4	56.4	61.2	58.8	0.25
Présence d'anxiété/dépression (%), n= 1429	39.4	34.7 ^A	46.1 ^{BC}	43.0 ^C	0.0003
EQ-5D-3L santé (score EVA), n= 1390	70 [50; 80]	70 [51; 80] ^A	68 [50; 80] ^B	70 [51; 81] ^{AC}	0.006
Machine					
Utilisation de la PPC (h/jour), n= 1484	6.8 [5.5; 7.8]	6.8 [5.6; 7.8] ^A	6.5 [5.3; 7.6] ^{BC}	6.6 [5.5; 7.6] ^C	0.022
Non-observance (%), n= 1484	8.6	6.3 ^A	11.6 ^B	11.0 ^B	0.003
IAH actuel (événements/h), n= 1480	1.9 [0.9; 4.0]	1.7 [0.9; 3.7] ^A	2.7 [1.3; 5] ^B	1.6 [0.8; 3.0] ^{AC}	<0.0001
Durée de traitement (années), n= 1253	4.4 [2.0; 9.7]	4.4 [1.6; 10.1]	4.2 [2.2; 9.3]	5.1 [2.4; 9.7]	0.35
Pression fixe (%), n= 1483	12.9	13.0	12.8	12.9	0.99
Pression (cmH ₂ O), n= 1449	8.2 [6.7; 10.0]	8.0 [6.4; 9.8] ^A	9.1 [7.6; 10.8] ^B	7.6 [6.5; 9] ^{AC}	<0.0001
Pression au 90/95 ^{ème} percentile (cmH ₂ O), n= 1401	10.0 [8.1; 11.8]	9.9 [8.0; 11.4] ^A	11.0 [9.4; 12] ^B	9.6 [8; 11] ^{AC}	<0.0001
Mode de confort, n= 1484	15.8	16.2	14.7	16.1	0.77
Humidificateur chauffant (%), n= 1484	59.4	53.9 ^A	68.3 ^B	62.0 ^{BC}	<0.0001
Circuit chauffant (%), n= 1484	4.0	3.2	5.1	4.7	0.26
Interface					
Disponibilité du masque depuis 2013 (%), n= 1480	41.2	29.8 ^A	73.9 ^B	39.8 ^C	<0.0001
Fuites non-intentionnelles (l/min), n= 898	2.5 [0; 7.5]	2.5 [0; 8.4] ^A	1.2 [0; 6] ^B	1.5 [0; 7] ^{AB}	0.0002
Fuites importantes non-intentionnelles (%), n= 502	0.1 [0; 0.9]	0.1 [0; 0.6]	0.1 [0; 2.5]	0.1 [0; 0.7]	0.08
Fuites totales (l/min), n= 148	33 [27; 41]	31.5; 26; 37] ^A	37 [32; 49] ^B	32 [26; 41] ^{AB}	0.014
Fuites importantes totales (%), n= 137	0.9 [0.1; 5.1]	0.7 [0.1; 3.1]	2.7 [0.2; 6.7]	0.9 [0.2; 5]	0.11
Mentonnière (%), n= 1484	0.47	0.50	0.47	0.39	0.98

ESS : échelle de somnolence d'Epworth ; IAH : indice d'apnée hypopnée ; IMC : indice de masse corporelle ; Non-observance : utilisation de la PPC de moins de 4 h par jour ; PPC: pression positive continue ; SRE: somnolence résiduelle excessive (Score ESS >10). Les données sont exprimées en médianes et interquartiles ou nombres et pourcentage selon les cas. A, B, C: Au sein d'une ligne, les sous-groupes avec des lettres différentes sont significativement différents (p<0.05) selon des comparaisons post-hoc.

Dans les analyses suivantes, les fuites machines sont transformées, voir dans le supplément de l'article pour plus de détails. Les données manquantes ont été conservées compte tenu leur faible nombre.

Tableau 11. Caractéristiques de la population par type d'interface



Effets secondaires rapportés des masques (ESRM)

La prévalence des effets indésirables liés à l'interface (par exemple, score d'EVA ≥ 1 et score d'EVA ≥ 5 pour des effets importants) est résumée dans le [tableau 12](#). Les effets secondaires liés aux fuites constituent l'effet secondaire le plus fréquent. En particulier, les fuites déclarées par les patients concernent 75.4% des répondants.

ESRM rapportés par le patient (n= nombre de patients)	% des patients rapportant un EVA ≥ 1 (% de la population répondant positivement à la question)	% des patients rapportant un EVA ≥ 5 (% de la population répondant positivement à la question)
Fuites (%), n= 1462	75.4	39.5
Bouche sèche (%), n= 1469	70.6	42.5
Fuites gênantes pour le conjoint (%), n= 1350	69.4	39.0
Masque bruyant (%), n= 1460	57.5	22.6
Nez sec (%), n= 1460	54.4	25.6
Nez bouché (%), n= 1450	41.7	17.6
Yeux rouges (%), n= 1464	36.2	14.7
Yeux qui grattent (%), n= 1462	36.0	13.1
Nez qui coule (%), n= 1464	36.0	14.0
Masque qui semble lourd (%), n= 1463	36.0	5.81
Douleurs dues au masque (%), n= 1468	31.9	7.43
Blessures dues au masque (%), n= 1466	27.6	6.48
Douleurs dues au harnais (%), n= 1461	27.3	4.72
Blessures dues au harnais (%), n= 1458	22.4	2.54

ESRM : effets secondaires rapportés avec le masque ; EVA : échelle visuelle analogique. Les données manquantes ont été conservées compte tenu leur faible nombre.

Tableau 12. Prévalence des ESRM

Les effets secondaires liés aux fuites constituent le type d'effet secondaire le plus répandu. En particulier, les fuites déclarées par les patients concernent 75.4% des répondants. Il est important de noter que l'analyse univariée montre que les fuites signalées par les patients ne sont pas associées aux fuites rapportées par les appareils de PPC ($p= 0.79$, [voir article](#)).

Comme dans le chapitre 2, pour se conformer à la littérature, nous avons opté pour un modèle multivarié créé à partir des variables présentant un $p < 0.15$ en analyse univariée.

Les modèles de régressions linéaires et logistiques multivariés (formule (1) et (2)) sont précisés précédemment dans ce manuscrit (pages 58 et 60).



L'analyse de régression linéaire multivariée (*tableau 13*) indique que la disponibilité du masque depuis 2013, la bouche sèche, les fuites gênantes pour le conjoint, les yeux rouges, un masque bruyant et la douleur due au harnais étaient toutes significativement associées aux fuites signalées par le patient, mais pas aux variables rapportées par la machine de PPC.

	Fuites rapportées par le patient (0-10 score EVA) β ajusté	Analyse multivariée P-value
Masque		
Disponibilité du masque depuis 2013 (%)	0.07	0.007
Effets secondaires		
Bouche sèche (0-10 score EVA)	0.14	<0.0001
Fuites gênantes pour le conjoint (0-10 score)	0.26	<0.0001
Yeux rouges (0-10 score EVA)	0.11	<0.0001
Masque bruyant (0-10 score EVA)	0.28	<0.0001
Douleurs dues au harnais (0-10 score EVA)	0.12	<0.0001
EVA: échelle visuelle analogique, la liste exhaustive des variables est présentée dans le matériel et méthodes		

Tableau 13. Analyse de régression linéaire multivariée de la fuite rapportée par le patient

Au sein d'un même patient, des ESRM peuvent coexister. Le *tableau 14* résume le pourcentage de patients avec un score allant de 0 à 14 d'ESRM associés indépendamment du type d'effets secondaires.

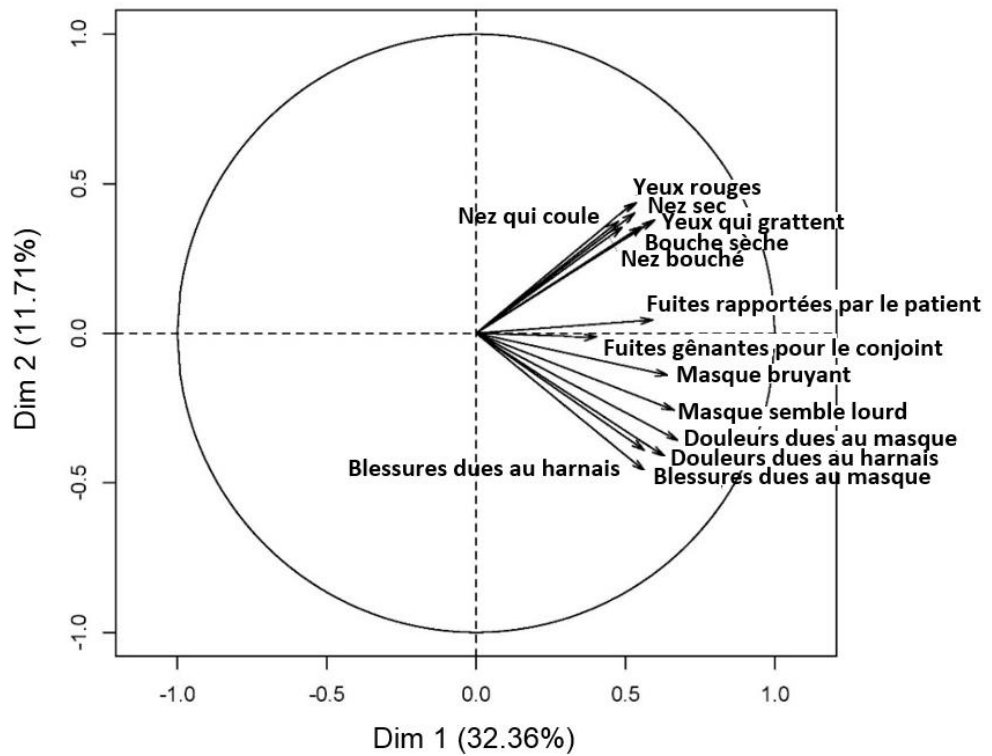
Une analyse en composantes principales (ACP) a été mise en œuvre pour visualiser les corrélations entre les 14 ESRM exprimées par un score d'échelle visuelle analogique à 11 points (0 : pas d'effet secondaire à 10 : effet secondaire très fort) par type de masque (nasale, faciale et narinaire) (*figures 14a, 14b et 14c, respectivement*).

Ci-dessous sont représentés les cercles des corrélations des variables. Les variables étant représentées par des flèches, dont la longueur est proportionnelle à la qualité de la représentation de la variable dans le modèle. Des variables proches sont des variables corrélées positivement, deux variables qui s'opposent sont des variables corrélées négativement et des variables orthogonales sont non corrélées.



a) Nasale

Plan Factoriel

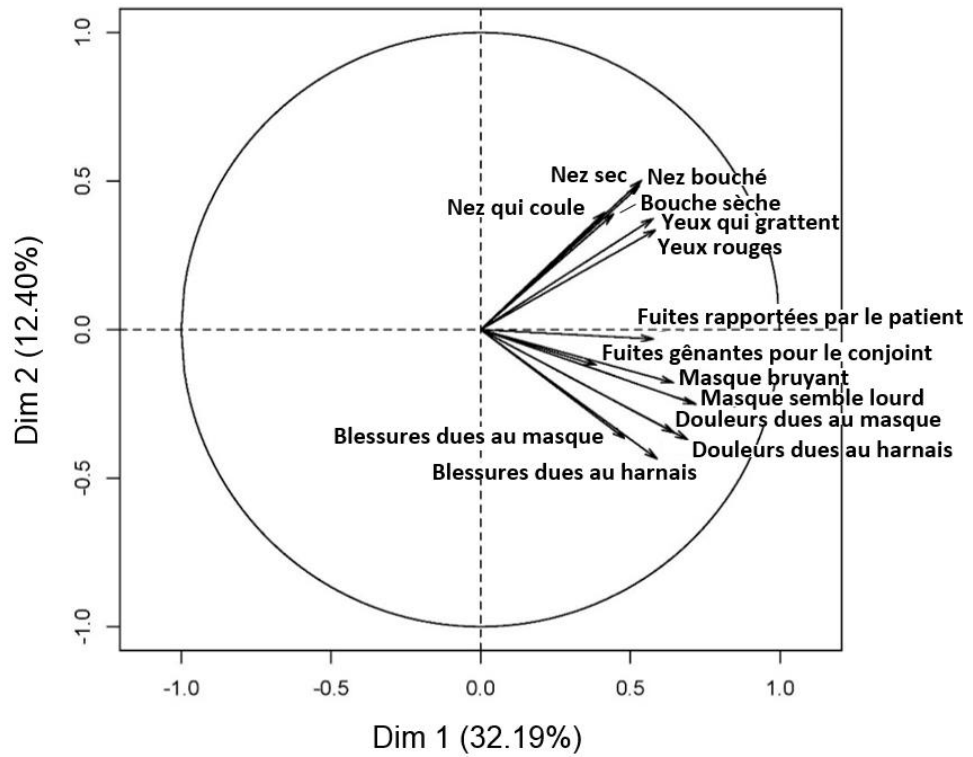


Pour l'interface nasale, les deux premiers axes conservent 44% de l'inertie totale. On observe un effet taille car les variables sont toutes du même côté de l'axe et un effet forme avec deux groupes de variables opposées. Un groupe contribue positivement à l'axe et est composé de variables relatives aux effets secondaires associés à la bouche et au nez et un groupe contribue négativement à l'axe et est composé de variables relatives aux douleurs/blessures. La variable « fuites gênantes pour le conjoint » est moins bien représentée que les autres dans le modèle (flèche plus courte).



b) Faciale

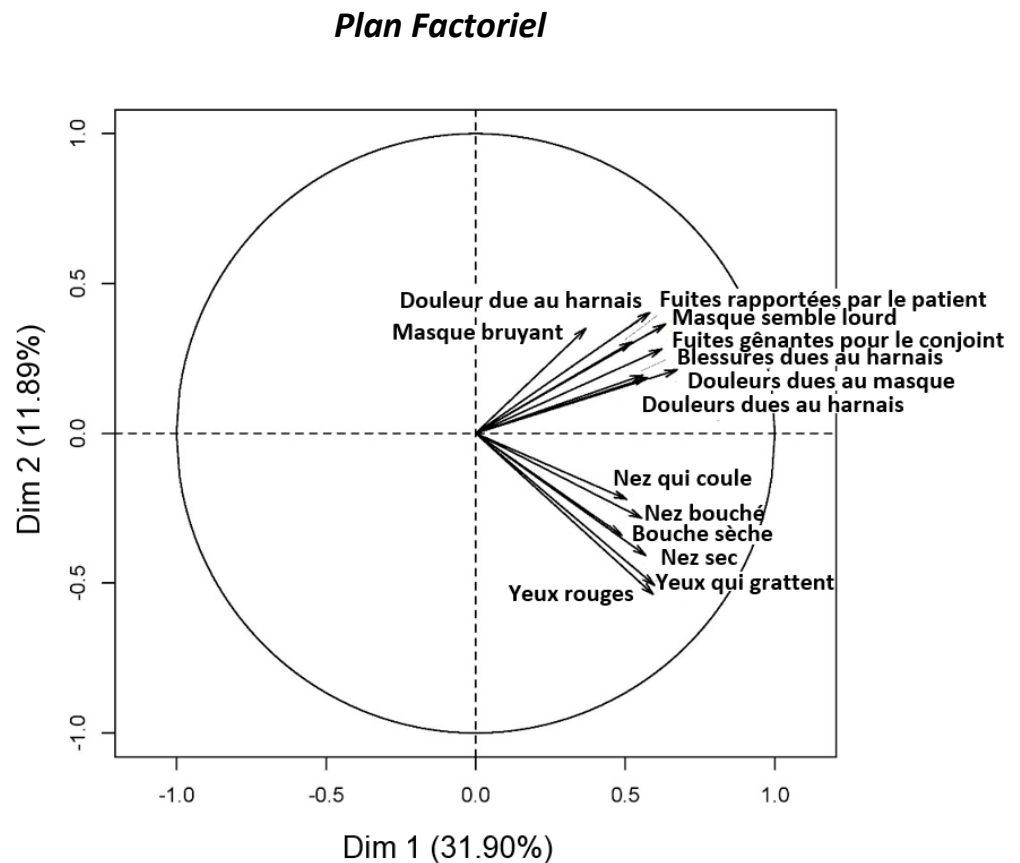
Plan Factoriel



Pour l'interface faciale, les deux premiers axes conservent 44.6% de l'inertie totale. On observe les mêmes effets taille et forme que pour le graphique précédent et les deux groupes sont composés par les mêmes variables.



c) Narinaire



Pour l'interface narinaire, les deux premiers axes conservent 43.8% de l'inertie totale. On observe, comme précédemment, un effet taille et forme mais les deux groupes de variables sont inversés. En effet, le groupe contribuant positivement à l'axe est composé de variables relatives aux effets secondaires associés aux douleurs/blessures alors que celui contribuant négativement est composé des variables associées à la bouche et au nez. La variable « fuites gênantes pour le conjoint » est mieux représentée dans le modèle narinaire que les deux modèles précédents mais ici ce sont les variables « masque bruyant » et « nez qui coule » qui sont moins bien représentées.

Figures 15 a, b et c. Analyse en composantes principales (ACP) des effets secondaires par type d'interface



Effets secondaires des interfaces, impact du type d'interface

Il existe des différences d'effets secondaires entre les types d'interfaces (*voir figure dans l'article*). Les patients ont rapporté des scores plus élevés pour leur propre perception des fuites avec les interfaces faciales par rapport aux interfaces nasales ($p < 0.0001$) ou aux interfaces narinaires ($p = 0.04$).

Les patients ayant des interfaces nasales ont signalé moins de fuites perturbant le partenaire par rapport aux interfaces faciales ($p = 0.0005$) ou aux interfaces narinaires ($p = 0.013$). Les patients présentant des interfaces faciales présentent davantage de symptômes de la bouche sèche que les interfaces nasales ($p < 0.0001$) ou les interfaces narinaires ($p = 0.0001$). Les patients ont plus d'yeux rouges avec des interfaces faciales que des interfaces nasales ($p = 0.005$) ou des interfaces narinaires ($p = 0.0006$). Les patients ont plus de démangeaisons oculaires avec des interfaces faciales que des interfaces nasales ($p = 0.02$) ou des interfaces narinaires ($p = 0.001$).

Les effets secondaires liés à l'interface en fonction du type d'interface et de la disponibilité du marché sont illustrés sur la *figure présente dans l'article*. En résumé, les interfaces nasales depuis 2013 provoquent des symptômes d'yeux plus rouges que les anciens. Les interfaces faciales récentes sont significativement plus associées aux fuites signalées par les patients et au nez sec que les plus anciennes. Les narinaires récents sont également plus associés aux yeux rouges et aux yeux qui grattent, que les précédents.



Relations entre les effets secondaires, l'observance et la qualité de vie

La quasi-totalité des patients (1467/1478 ; 99.3%) positionnent leurs masques sans assistance (97.1% (1424/1466) ont déclaré le masque facile à poser), 94.9% (1385/1460) sont satisfaits de leur masque et 90.4% (1311/1451) des patients considèrent leur masque comme étant confortable.

Des modèles de régressions linéaires et logistiques multivariés ont été réalisés pour déterminer les relations entre les effets secondaires, l'observance et la qualité de vie. La liste exhaustive des variables testées est présente dans le matériel et méthodes de ce chapitre. La référence des variables est l'absence d'évènement ou d'effet secondaire.

Compte tenu du nombre important de variables et des données manquantes associées, nous avons intégré dans les modèles multivariés les variables dont la valeur de p était <0.15 en analyse univariée.

Les modèles de régressions linéaires et logistiques multivariés (formule (1) et (2)) sont précisés précédemment dans ce manuscrit (pages 58 et 60).

La référence des variables retenue est l'absence d'évènement ou de problème.



L'utilisation accrue de la PPC était indépendamment associée à un âge plus élevé, à un IMC plus élevé, à des scores plus faibles d'ESS, à une durée de traitement plus longue et à des blessures dues au harnais plus importantes ([tableau 14](#)).

	Utilisation de la PPC (h/jour)	
	Régression linéaire	
	β standardisé	p-value
Caractéristiques démographiques		
Age (années)	0.13	<0.001
IMC (kg/m ²)	0.13	<0.001
Epworth		
ESS (0-24 score)	-0.16	<0.0001
Matériel		
Durée de traitement (années)	0.13	0.002
Effets secondaires		
Blessures dues au harnais (0-10 score EVA)	0.11	0.001
ESS : échelle de somnolence d'Epworth ; EVA : échelle visuelle analogique ; IMC : indice de massa corporelle. PPC : pression positive continue ; la liste exhaustive des variables est présentée dans le matériel et méthodes.		

Tableau 14. Analyse de régression linéaire multivariée de l'utilisation de la PPC

L'utilisation de la PPC moins de 4 heures par jour était indépendamment associée à un âge plus petit, à un IMC plus faible, à une pression au 90/95^{ème} percentile plus faible, à la disponibilité du masque depuis 2013, à une bouche plus sèche et moins de fuites gênant le conjoint ([tableau 15](#)).

	Non-observance (<4h/jour)	
	Régression logistique	
	OR [IC 95%]	p-value
Caractéristiques démographiques		
Age (années)	0.98 [0.96 ; 0.99]	0.019
IMC (kg/m ²)	0.95 [0.91 ; 0.99]	0.045
Matériel		
Pression au 90/95 ^{ème} percentile (cmH ₂ O)	0.89 [0.80; 0.99]	0.038
Masque		
Disponibilité du masque depuis 2013 (%)	2.81 [1.73; 4.56]	<0.0001
Effets secondaires		
Bouche sèche (0-10 score EVA)	1.11 [1.04; 1.19]	0.002
Fuites gênantes pour le conjoint (0-10 score EVA)	0.88 [0.82; 0.95]	0.001
EVA : échelle visuelle analogique ; IMC : indice de massa corporelle. Non-observance : utilisation de la PPC de moins de 4 h par jour ; la liste exhaustive des variables est présentée dans le matériel et méthodes.		

Tableau 15. Analyse de régression logistique multivariée de la non-observance



La distribution de fréquence des scores ESS dans l'ensemble de la population nous rapportait un ESS médian de 5.9 (3-9) (*figure S3 dans le matériel supplémentaire de l'article*). Le taux de prévalence de SRE (score ESS supérieur ou égal à 11) était de 16.17% dans la population totale.

L'analyse de régression linéaire multivariée a montré que la somnolence (*tableau 16*) était associée de manière indépendante aux personnes ayant un emploi, aux problèmes liés aux activités courantes et à la présence d'anxiété / dépression (estimée via les domaines de l'EQ-5D-3L activités courantes et anxiété / dépression), avec une qualité de vie inférieure (Score EVA de santé de l'EQ-5D-3L), une utilisation plus faible de la PPC, des scores EVA supérieurs pour les patients signalant une bouche sèche, un nez bouché et un masque bruyant.

	ESS (0-24 score)	
	Régression linéaire	
	β standardisé	p-value
Caractéristiques démographiques		
Employés (%)	0.09	0.004
EQ-5D-3L		
Problèmes d'activités courantes (%)	0.09	0.009
Présence d'anxiété/dépression (%)	0.11	0.0004
EQ-5D-3L santé (score EVA)	-0.15	<0.0001
Matériel		
Utilisation de la PPC (h/jour)	-0.10	0.002
Effets secondaires		
Bouche sèche (0-10 score EVA)	0.15	<0.0001
Masque bruyant (0-10 score EVA)	0.20	<0.0001
Nez bouché (0-10 score EVA)	0.11	<0.001
ESS : échelle de somnolence d'Epworth ; EVA : échelle visuelle analogique ; PPC : pression positive continue ; la liste exhaustive des variables est présentée dans le matériel et méthodes.		

Tableau 16. Analyse de régression linéaire multivariée du score d'Epworth



La SRE (*tableau 17*) était indépendamment associée à un âge plus petit, à des problèmes plus sévères d'anxiété / dépression (estimés via le domaine anxiété / dépression de l'EQ-5D-3L), à une santé moins bonne (score de l'EVA de santé de l'EQ-5D-3L), un mode de PPC autopiloté par rapport au mode fixe, des scores EVA plus élevés pour les patients rapportant des effets secondaires tels que la bouche sèche, le nez sec et un masque bruyant.

	SRE (ESS ≥ 11)	
	Régression logistique	
	OR [IC 95%]	p-value
Caractéristiques démographiques		
Age (années)	0.98 [0.96; 0.99]	0.014
EQ-5D-3L		
Présence d'anxiété/dépression (%)	1.97 [1.36; 2.85]	<0.001
EQ-5D-3L santé (score EVA)	0.98 [0.97; 0.99]	<0.0001
Matériel		
Pression fixe (%)	0.49 [0.26 ; 0.94]	0.032
Effets secondaires		
Bouche sèche (0-10 score EVA)	1.06 [1.00 ; 1.12]	0.03
Masque bruyant (0-10 score EVA)	1.16 [1.09; 1.24]	<0.0001
Nez sec (0-10 score EVA)	1.10 [1.04; 1.17]	0.001
ESS : échelle de somnolence d'Epworth ; EVA : échelle visuelle analogique ; SRE : somnolence résiduelle excessive ; la liste exhaustive des variables est présentée dans le matériel et méthodes.		

Tableau 17. Analyse de régression logistique multivariée de la somnolence résiduelle excessive



De manière similaire, de meilleurs scores d'EVA pour l'EQ-5D-3L ont été associés de manière indépendante à un âge plus petit, au sexe masculin, à un IMC inférieur, aux non-fumeurs, à des scores inférieurs d'ESS et à un IAH actuel inférieur. Aucun ESRM n'a été retrouvé associé aux scores EVA de l'EQ-5D-3L.

	EQ-5D-3L santé (score EVA)	
	Régression linéaire	
	β standardisé	p-value
Caractéristiques démographiques		
Age (années)	-0.24	<0.0001
Sexe, féminin (%)	-0.10	<0.001
IMC (kg/m ²)	-0.19	<0.0001
Tabac actif (%)	-0.09	0.004
Epworth		
ESS (0-24 score)	-0.23	<0.0001
Matériel		
IAH actuel (événements/h)	-0.08	0.005
EVA : échelle visuelle analogique ; ESS : échelle de somnolence d'Epworth ; IAH : indice d'apnée hypopnée ; IMC : indice de massa corporelle. Non-observance : utilisation de la PPC de moins de 4 h par jour ; PPC : pression positive continue ; la liste exhaustive des variables est présentée dans le matériel et méthodes.		

Tableau 18. Analyse de régression linéaire multivariée du score de santé de l'EQ-5D-3L



Résultats complémentaires (non inclus dans la publication)

Nous avons cherché à vérifier l'effet non linéaire des variables bouche sèche rapportée par le patient et fuites gênantes pour le conjoint sur la non-observance car ce sont les seuls effets secondaires qui étaient associés à la non-observance (*tableau 15 ci-dessus*). Pour cela, nous allons utiliser des splines dans les modèles de régression sur les deux effets secondaires cités précédemment d'après BESSAOUD.

Généralités

Les splines sont généralement définies comme des parties de polynômes de degré d dont les valeurs de fonction et les premières dérivées $d-1$ s'accordent aux points où elles se rejoignent. Les abscisses de ces points communs s'appellent des nœuds. Les degrés des polynômes ainsi que le nombre et la position des nœuds peuvent varier. Les B-splines représentent l'une des façons d'écrire des fonctions splines. L'utilisation des fonctions de base B-spline sont appropriées car elles sont bien conditionnées numériquement et permettent également d'obtenir une sensibilité locale aux données.

Définition de base

Soit $(\xi_0 =) a < \xi_1 < \xi_2 < \dots < \xi_K < b (= \xi_{K+1})$ une sous-division de K points distincts dans l'intervalle $[a, b]$ dans lequel la variable x est évaluée, et dénote ces points comme des «nœuds». La fonction spline $s(x)$ utilisée pour transformer la variable x est un polynôme de degré d (ou d'ordre $d+1$) dans tout intervalle $[\xi_{i-1}, \xi_i]$, et a $d-1$ dérivées continues dans l'intervalle ouvert $]a, b[$. Pour chaque séquence fixe de nœuds $\xi = (\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_K)'$, l'ensemble de telles splines est un espace linéaire de fonctions avec $K+d+1$ paramètres libres. Soit G la grille qui compile toutes les combinaisons possibles en fonction du nombre de nœuds et leur placement par degré. Celle-ci comprend $9^0 * 3 + 9^1 * 3 + 9^2 * 3 + 9^3 * 3$ possibilités.

Une base utile $\{B_l(\cdot, \xi)\}_{l=1, \dots, K+d+1}$ pour cet espace linéaire est donnée par les B-splines ou les splines de base de Schoenberg.



Nous pouvons écrire une spline avec des nœuds variables comme

$S(x, \beta, \xi) = \sum_{l=1}^{K+d+1} \beta_l B_l(x, \xi)$, où $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_{K+d+1})'$ est le vecteur des coefficients de la spline. Il est important de noter que la fonction de spline linéaire sans nœuds, c'est-à-dire que $K = 0$ et $d = 1$, correspond à la fonction linéaire.

En effet, si $K = 0$ et $d = 1$ alors : $S(x, \beta) = \sum_{l=1}^{K+d+1} \beta_l B_l(x) = \beta_1 + \beta_2 x$.

Modèle de régression logistique avec des nœuds libres

La régression logistique est une méthode statistique pour analyser la relation entre une proportion observée et des variables à expliquer. La forme spécifique du modèle de régression logistique est la suivante :

$$f(x) = \frac{\exp(\alpha^0 + \alpha'x)}{1 + \exp(\alpha^0 + \alpha'x)'}$$

Où $f(x)$ est la valeur attendue d'un résultat aléatoire proportion de la sous-population correspondante au vecteur $x = (x_1, \dots, x_p)'$ et où α^0 et $\alpha = (\alpha^1, \dots, \alpha^p)$ sont les coefficients de régression. La fonction logit g est dérivée de f comme suit

$$g(x) = \ln \frac{f(x)}{1-f(x)} = \alpha^0 + \alpha'x.$$

La fonction logit $g(x)$ est linéaire dans ses paramètres, elle peut être continue et peut aller de $-\infty$ à $+\infty$ en fonction de la plage de x . Cela suppose qu'un changement d'unité dans un composant de X a le même effet sur le patient sur toute la gamme de ce composant. Mais ce type de modélisation ne convient pas si la fonction logit est non linéaire. L'utilisation des fonctions splines va pallier à ce problème et permettre de « casser » la droite grâce aux nœuds que l'on va fixer. Contrairement à l'équation de $f(x)$ ci-dessus, le modèle de régression logistique spline est le

suivant :

$$f(x) = \frac{\exp(s(x, \beta, \xi))}{1 + \exp(s(x, \beta, \xi))'}$$

et la fonction logit peut être écrite comme une fonction spline

$$g(x) = \ln \frac{f(x)}{1-f(x)} = s(x, \beta, \xi).$$



L'approximation de la fonction logit g par un modèle linéaire de spline sans nœuds ($K = 0, d = 1$) correspond à l'ajustement du modèle logistique classique. Nous supposons que la variable de réponse Y (variable dichotomique) dépend des variables continues exploratoires $X = (X_1, \dots, X_p)$. Nous notons l'observation de paires indépendantes n par (y^i, x^i) , où $i = 1, \dots, n$. Le logit de la probabilité conditionnelle de succès $P(Y = 1 | X_1, \dots, X_p)$, est approchée par un modèle de B spline. L'approximation est exprimée par l'utilisation de l'équation $g(x)$ ci-dessus.

$$\text{Logit } P = \ln \left(\frac{P(Y=1 | X_1, \dots, X_p)}{1 - P(Y=1 | X_1, \dots, X_p)} \right)$$

$$\text{Soit logit } P = \sum_{l=1}^{k_1+d_1+1} \beta_l^1 B_l^1(x_1; \xi^1) + \dots + \sum_{l=1}^{k_p+d_p+1} \beta_l^p B_l^p(x_p; \xi^p)$$

Ou pour $j = 1, \dots, p$, $(B_l^j(\cdot, \xi^j))_{l=1, \dots, K_j+d_j+1}$ est la matrice de splines, β_l^j sont les paramètres de la spline, ξ^j est le vecteur de nœuds, K_j est le nombre fixe de nœuds et d_j le degré fixe de la fonction spline.

L'estimation de la localisation des nœuds et des coefficients de régression des fonctions de la spline sont basés sur une procédure d'optimisation itérative (Procédure Quasi Newton) de probabilité définie par

$$\mathcal{L}(\beta, \xi) = \prod_{i=1}^n \left(\frac{\exp(\sum_{j=1}^p \sum_{l=1}^{k_j+d_j+1} \beta_l^j B_l^j(x_j^i, \xi^j))}{1 + \exp(\sum_{j=1}^p \sum_{l=1}^{k_j+d_j+1} \beta_l^j B_l^j(x_j^i, \xi^j))} \right)^{y^i} \left(\frac{1}{1 + \exp(\sum_{j=1}^p \sum_{l=1}^{k_j+d_j+1} \beta_l^j B_l^j(x_j^i, \xi^j))} \right)^{1-y^i}$$

Ainsi $(\hat{\beta}, \hat{\xi}) \in \arg \max_{\beta, \xi} \mathcal{L}(\beta, \xi)$,

$$(\hat{\beta}, \hat{\xi}) \in \arg \max_{\beta, \xi} \prod_{i=1}^n \left(\frac{\exp(s(x^i, \beta, \xi))}{1 + \exp(s(x^i, \beta, \xi))} \right)^{y^i} \left(\frac{1}{1 + \exp(s(x^i, \beta, \xi))} \right)^{1-y^i}$$

$$(\hat{\beta}, \hat{\xi}, d) = \left[\begin{array}{l} \arg \max \mathcal{L}(\beta, \xi, d) \\ \beta \in \mathbb{R}^{k_i+d+1}, \xi \in G^i, d \in \{0, 1, 2\} \end{array} \right] \quad \text{où } i = (\#\xi)$$

Sélection du modèle

Pour sélectionner le meilleur modèle, nous avons approximé la fonction logit à l'aide de la fonction spline avec différents nombres de nœuds et degrés.



Le modèle a été sélectionné par la minimisation du critère d'information d'Akaike (AIC).

$AIC = 2k - 2\ln(L)$ où k est le nombre de paramètres à estimer du modèle et L est le maximum de la fonction de vraisemblance du modèle.

Résultats

Les résultats avec le critère minimisé pour chaque possibilité (nœuds, degrés) sont résumés dans le [tableau 19](#). Une modélisation graphique est présentée en [figure 16](#).

Modèle	Nombre de degrés (d), nombre de nœuds (K)	$-2 \ln L$	d.l.	AIC
Modèle 1: Fuite gênante pour le conjoint (FC)	$d = 1; K = 0$ (linéaire)	744.052	2	748.052
	$d = 1; K = 1$	739.817	4	745.817
	$d = 1; K = 2$	738.854	6	746.854
	$d = 1; K = 3$	737.77	8	747.77
	$d = 2; K = 1$	739.351	5	747.351
	$d = 2; K = 2$	738.833	7	748.833
	$d = 2; K = 3$	735.257	9	747.257
Modèle 2: Bouche sèche (BS) rapportée par le patient	$d = 1; K = 0$ (linéaire)	1255.615	2	1259.615
	$d = 1; K = 1$	1255.600	4	1261.600
	$d = 1; K = 2$	1249.218	6	1254.687
	$d = 1; K = 3$	1248.558	8	1258.558
	$d = 2; K = 1$	1251.977	5	1259.977
	$d = 2; K = 2$	1251.680	7	1261.680
Modèle 3: (FC + BS)	$d_{FC} = 1; K_{FC} = 0, d_{BS} = 1; K_{BS} = 0$	732.583	4	738.583
	$d_{FC} = 1; K_{FC} = 1, d_{BS} = 1; K_{BS} = 1$	728.045	8	738.045
	$d_{FC} = 1; K_{FC} = 1, d_{BS} = 1; K_{BS} = 2$	727.992	10	739.992
	$d_{FC} = 1; K_{FC} = 2, d_{BS} = 1; K_{BS} = 1$	727.324	10	739.324
	$d_{FC} = 1; K_{FC} = 2, d_{BS} = 1; K_{BS} = 2$	727.257	12	741.257
	$d_{FC} = 1; K_{FC} = 2, d_{BS} = 1; K_{BS} = 0$	727.311	8	737.311
	$d_{FC} = 2; K_{FC} = 1, d_{BS} = 1; K_{BS} = 0$	727.724	7	737.724
	$d_{FC} = 2; K_{FC} = 1, d_{BS} = 1; K_{BS} = 1$	727.692	9	739.692
	$d_{FC} = 2; K_{FC} = 2, d_{BS} = 1; K_{BS} = 1$	727.309	11	741.309
Modèle 4: (FC + BS) + (FC x BS)	$d_{FC} = 1, K_{FC} = 0, d_{BS} = 1, K_{BS} = 0,$ $d_{FC*BS} = 1, K_{FC*BS} = 0$	731.881	6	739.881

Les nombres en gras correspondent aux 3 meilleurs modèles basés sur les valeurs d'AIC. Les résultats de $-2 \ln L$ (.), les degrés de libertés (d.l.) et AIC associés aux modèles sont donnés pour différents nombres de nœuds et degrés. BS : bouche sèche ; FC : fuite gênante pour le conjoint

Tableau 19. Modélisation de la non-observance : Fuite gênante pour le conjoint (modèle de spline univariée: Modèle 1), Bouche sèche rapportée par le patient (modèle de spline univariée: Modèle 2), Fuite gênante pour le conjoint et Bouche sèche rapportée par le patient (modèle de spline additive Modèle 3), modèle de spline additive avec interaction (Modèle 4)



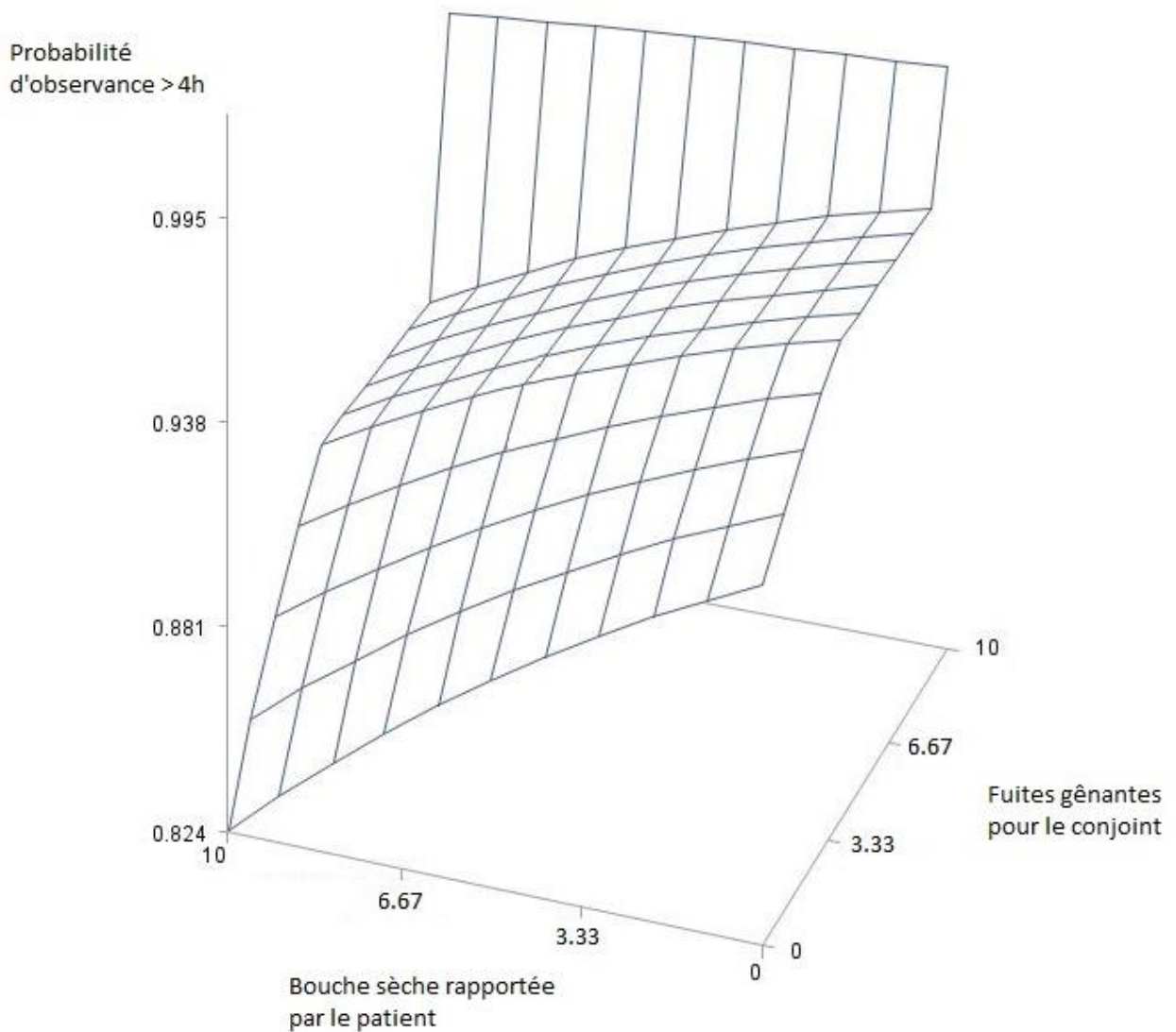


Figure 16. Modélisation graphique de l'association entre la probabilité d'observance et deux effets secondaires rapportés par le patient.

On retrouve un modèle maximisé de spline avec deux nœuds pour la variable bouche sèche rapportée par le patient et aucun nœud pour la variable fuite gênantes pour le conjoint. Cela signifie que la variable fuites gênantes pour le conjoint était bien linéaire et ne nécessitait pas l'application d'une spline. Le graphique met en évidence les résultats de l'analyse multivariée avec la diminution de l'observance pour la sensation de bouche sèche rapportée par le patient et nous précise l'évolution des fuites gênantes pour le conjoint. En effet, lorsque celles-ci sont comprises entre les deux nœuds : soit 4 et 9/10 sur l'échelle ne font que peu varier l'observance. En résumé, plus le patient est observant et plus le conjoint est gêné par les fuites provoquées par l'utilisation accrue de sa machine. Au vu de ces résultats, le modèle logistique classique (linéaire) utilisé dans l'article est assez bien adapté.



Discussion des résultats et perspectives

Cette étude est la première à rapporter la prévalence de plusieurs ESRM et leur impact sur l'observance et la qualité de vie chez les patients traités au long cours par PPC. Les patients ont été traités dans des conditions réelles avec un accès à tous les masques et machines de PPC disponibles sur le marché. Les principaux résultats rapportés ici suggèrent que :

- les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités à long terme par PPC sont les fuites signalées par le patient, qui ne sont pas prédites par les fuites rapportées par les machines de PPC
- les ESRM sont négativement associés à l'observance à la PPC et positivement à la somnolence, contrairement au type de masque utilisé et à certaines variables rapportées par la machine (fuites et IAH), qui ne le sont pas.

Prévalence des effets secondaires rapportés à cause du masque

Avant la disponibilité des systèmes d'humidification, la sécheresse des voies respiratoires était l'effet secondaire le plus fréquemment rapporté (plus de 50% des patients) (NINO-MURCIA ET AL., 1989). Dans les années 2000, les lésions cutanées et les fuites causées par le masque étaient considérées comme les effets secondaires les plus répandus (GAY ET AL., 2006). En 2013, deux études observationnelles de cohorte de grande envergure ont rapporté des ESRM chez des patients traités à court terme par PPC (BACHOUR ET AL., 2013; BOREL ET AL., 2013). Le [tableau S7 du supplément de notre papier](#) résume les principales données fournies par ces deux études. Dans ces deux études de cohorte, les effets indésirables les plus fréquents étaient liés aux fuites, comme l'a également montré l'étude actuelle. De plus, nous confirmons ici que les fuites rapportées par la machine de PPC ne permettent pas de prédire les fuites signalées par les patients (BACHOUR ET AL., 2013). Les dispositifs de PPC enregistrent simplement les flux de fuite, alors que la perception d'une fuite par le patient est un phénomène complexe impliquant non seulement la force du flux de fuite, mais également la sensation sur la peau ou les yeux (si le masque n'est pas correctement réglé), ainsi que les bruits associés. À cet effet, il était de retrouver que la barbe et la moustache n'étaient pas associées aux fuites rapportées par les patients, comme l'avaient déjà montré Bachour et al. (BACHOUR ET AL., 2013).

Comparer la prévalence des ESRM entre les études n'est pas simple. Il existe des différences dans le type d'effets secondaires collectés, ainsi que dans le mode de collecte des données (questionnaires binaires oui / non, EVA et échelle de Likert).



De plus, la perception par les patients d'une ESRM est un phénomène complexe. En effet, dans la même étude, la prévalence des ESRM serait différente entre une population occidentale et une population asiatique, sans explication claire de la raison (des différences culturelles et /ou des biais de déclaration ont été suggérés, plutôt que des variations anatomiques et /ou physiologiques) (CHAI-COETZER ET AL., 2013). Les différences existent non seulement entre les types de masques, mais aussi entre les marques ou même les séries (BACHOUR ET AL., 2013, 2016). Il est nécessaire de disposer de questionnaires standardisés avec une EVA ou une échelle de Likert plutôt que des questions binaires. Les questions binaires tendent à censurer les réponses positives des patients présentant des plaintes moins graves et à réduire ainsi la précision des analyses statistiques. Ces limites ont été soulignées lors de la revue systématique du traitement par PPC pour les patients atteints de SAS par la revue 2019 de l'AASM. En effet, les méta-analyses de l'impact du type de masque sur les ESRM n'ont pas été réalisées en raison de l'incohérence des méthodes de mesure et de déclaration des effets secondaires entre les études (PATIL ET AL., 2019).

Impact des ESRM sur l'observance à la PPC et la qualité de vie

Parmi les nombreux facteurs qui influent sur l'observance thérapeutique et sur la qualité de vie des patients traités par PPC, le bon choix du type de masque est d'une importance cruciale (CISTULLI ET SULLIVAN, 2019). Deux revues et méta-analyses ont rapporté une moins bonne observance à la PPC avec les interfaces faciales que les nasales, et soulignent ensuite que la différence a été observée dans les études de cohortes mais pas dans les études randomisées (aucune différence n'a été rapportée entre les masques narinaires par rapport aux masques de type nasal) (ANDRADE ET AL., 2018; PATIL ET AL., 2019). En ce qui concerne la somnolence et la qualité de vie, la revue systématique de 2019 de l'American Academy Sleep of Medicine (AASM) n'a signalé aucune différence entre les types de masques pour la somnolence subjective (score ESS) et a souligné l'insuffisance des preuves empêchant la méta-analyse des effets des différents types de masque sur la qualité de vie (PATIL ET AL., 2019). Étant donné que les ESRM diffèrent entre les types de masques (PATIL ET AL., 2019), une hypothèse expliquant probablement les différences entre les types de masques sur l'observance à la PPC pourrait être que de telles différences résultent davantage des ESRM que du type de masque en soi.

Dans cette optique, nous rapportons que certains ESRM sont associées à une observance à la PPC <4h / jour (bouche sèche), à un score ESS (bouche sèche, masque bruyant et nez bouché) ou à une SRE (bouche sèche, masque bruyant et nez sec), alors que le type de masque n'était pas associé.



Malheureusement, les études précédentes de l'impact des ESRM sur l'observance à la PPC ne concernent que les masques de type nasal (BALTZAN ET AL., 2009) ou n'incluent pas le type de masque comme variable d'étude (CHAI-COETZER ET AL., 2013; MESLIER ET AL., 1998). Seuls Borel et al. ont inclus à la fois les effets secondaires et le type masque dans une analyse multivariée et ont montré que le type de masque facial versus nasal était associé à l'observance à la PPC, alors que la bouche sèche et le nez bouché devenaient non-significatifs en analyse multivariée (BOREL ET AL., 2013). Les divergences observées entre la présente étude et celle de Borel et al. (BOREL ET AL., 2013) peuvent être expliquées par des différences dans la conception de l'étude, telles que les délais de traitement à court et long terme (moins de patients stables et moins d'essais de masques différents), ou l'utilisation des scores EVA quantitatifs par rapport à un questionnaire binaire qui censure probablement les informations.

Nous avons également inclus les variables rapportées par la machine de PPC dans nos modèles de régressions multivariées. Notre étude confirme que des niveaux plus élevés de pressions de PPC sont prédictifs d'une plus grande observance (BOREL ET AL., 2013; KOHLER ET AL., 2010; VALENTIN ET AL., 2011), mais il est important de souligner que ni les fuites rapportées par la machine et ni l'IAH_{machine} n'était significativement associé à l'observance ou à la somnolence subjective de ces patients (traités à long terme par PPC). Cependant, les ESRM sont associés. Ceci suggère que les questionnaires d'ESRM devraient être inclus lors du télé-suivi des patients traités par PPC au long cours, en particulier parce qu'ils restent sujets au risque d'arrêt de la PPC (33% de l'arrêt du traitement sous PPC a lieu après 3 ans de traitement (BIZIEUX-THAMINY ET AL., 2005)).

À ce jour, aucune étude randomisée n'a comparé les anciens masques aux récents et la supériorité de ces derniers sur l'occurrence des ESRM doit être démontrée. Bachour et al. ont rapporté que seulement 80% des patients étaient satisfaits de leur nouveau masque lorsqu'un changement de masque était nécessaire en raison d'un masque obsolète (BACHOUR ET AL., 2016). Nous rapportons ici que la variable «disponibilité du masque depuis 2013» augmente la non-observance à la PPC (<4h /jour) et la survenue de ESRM devient plus importante avec une interface récente.

Pour expliquer ce résultat surprenant, un biais peut être évoqué (malgré l'ajustement sur la durée du traitement par PPC dans les analyses multivariées).

Dans notre étude, les patients traités à très long terme ont toujours été traités avec d'anciens masques.



Lors d'une visite à domicile, ils peuvent essayer de nouveaux masques, alors que pour les patients plus récents, pour limiter le risque de masques rapidement obsolètes, seuls les masques les plus récents sont proposés, les masques les plus anciens étant rarement essayés.

Limites de l'étude

Malgré le fait que 336 médecins prescripteurs et 32 techniciens soient impliqués dans les soins de ces patients, ayant un accès illimité à des masques (34 masques différents) et à des dispositifs de PPC disponibles sur le marché (5 fabricants), nous ne pouvons exclure le fait que les patients recevaient les mêmes recommandations nationales. Il est essentiel de garder à l'esprit que les recommandations nationales françaises de 2010 conseillent l'utilisation d'une interface nasale en premier chez les patients nouvellement traités par PPC (HAS, 2010). Bien entendu, la conception à long terme de notre étude limite l'impact du choix initial du masque, mais notre population de 1484 patients est constituée d'un mélange de patients traités avant 2010 (n = 508) et depuis 2010 (n = 924). À la différence des rapports précédents, la conception à long terme de notre étude constitue un atout mais aussi une limitation. Les patients ont peut-être été traités par plusieurs masques et types de masques avant l'inclusion dans l'étude et nous ignorons si la séquence des masques a eu une incidence sur la prévalence et la gravité des ESRM. À l'échelon individuel, l'effet de la durée sur la prévalence et la gravité des ESRM est également inconnu et notre étude n'a pas été conçue pour répondre à la question.

Enfin, il est important de rappeler que notre population a été traitée à long terme et que nos conclusions pourraient ne pas s'appliquer à des situations à court terme.

Conclusion

Chez les patients traités au long cours par PPC, les ESRM peuvent avoir une incidence sur l'observance au traitement ou sur la somnolence, alors que les données de type masque utilisés et les données rapportées par la PPC (IAH_{débit}, fuites rapportées par le dispositif) n'ont aucun effet significatif. Dans la perspective de la prise en charge de futurs millions de patients sur le long terme, notre étude pose la question de la place relative des questionnaires d'ESRM et des données déclarées par la PPC au cours du processus de télémédecine.





Publication n°3 (Soumise)

Title:

Mask side-effects in long-term CPAP-patients: impact on adherence and quality of life

Authors:

Marie-Caroline Rotty, BSc(Stat)^{1,2}, Carey M. Suehs PhD^{3,4}, Jean-Pierre Mallet MD^{2,3}, Christian Martinez², Jean Christian Borel PhD⁵, Claudio Rabec MD⁶, Arnaud Bourdin MD, PhD^{2,3,7}, Nicolas Molinari PhD^{1,3}, and Dany Jaffuel MD, PhD^{2,3,8}.

Affiliations :

¹ IMAG, CNRS, Montpellier University, Montpellier University Hospital, Montpellier, France.

² Apard groupe Adène, Montpellier, France.

³ Department of Respiratory Diseases, Montpellier University Hospital, Arnaud de Villeneuve Hospital, Montpellier, France.

⁴ Department of Medical Information, Montpellier University Hospital, Montpellier, France.

⁵ Grenoble Alps University, Inserm U1042, HP2 (Hypoxia PhysioPathology) Laboratory, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Grenoble, France.

⁶ Pulmonary Department and Respiratory Critical Care Unit, University Hospital Dijon, Dijon, France.

⁷ PhyMedExp (INSERM U 1046, CNRS UMR9214), Montpellier University, Montpellier, France.

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

Correspondence:

Jaffuel Dany, Department of Respiratory Diseases, CHRU Montpellier, 371, Avenue Doyen Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France. E-mail: dany.jaffuel@wanadoo.fr



ABSTRACT

Study Objectives: In long-term CPAP-treated patients, the current prevalence of mask related side-effects (MRSEs) requires evaluation and subsequent analysis of potential impacts on CPAP-adherence and quality-of-life.

Methods: The InterfaceVent-CPAP study is a prospective real-life study conducted in an apneic adult cohort undergoing at least 3 months of CPAP with unrestricted mask-access (34 different masks). MRSEs were evaluated using visual-analogue-scales, CPAP-data using CPAP-software, quality-of-life using Epworth-Sleepiness-Scales (ESS) and EQ-5D-3L questionnaires.

Results: 1484 patients were included in the analysis (72.2% male, median age of 67 (IQ₂₅₋₇₅: 60-74) years, initial Apnoea-Hypopnoea-Index (AHI) of 39 (31-56) /h, 28.4% were treated with an oronasal mask, 54.4% with a nasal mask, 17.2% with nasal pillows, CPAP-treatment lasted 4.4 (2.0-9.7) years, CPAP-adherence was 6.8 (5.5-7.8) h/day, and the residual AHI_{flow} was 1.9 (0.9-4) events/h). Leak-related side-effects were the most prevalent side-effects (patient-reported leaks concerned 75.4% of the responders). Dry mouth, partner-disturbing leaks, red eyes, a noisy mask and harness pain were significantly associated with patient-reported leaks in multivariable analysis, whereas CPAP-reported-leaks were not. Multivariable analyses indicated that certain patient-MRSEs, but not mask-types (nor CPAP-device-reported data), were significantly associated with a CPAP-adherence under 4 h per day (dry mouth, $p=0.002$), a higher ESS score (dry mouth and noisy mask ($p<0.0001$), stuffed nose ($p<0.001$)), an ESS >10 (dry mouth ($p=0.03$), noisy mask ($p<0.0001$), dry nose ($p=0.001$)).

Conclusions: In long-term CPAP-treated patients, leak-related side-effects remain the most prevalent side-effects. MRSEs decrease CPAP-adherence and increase sleepiness independently of the mask-type used and CPAP-device-reported data.

Key words: CPAP, sleep apnea, leaks, side-effects, sleepiness, telemedicine.



Clinical Trial Registration: InterfaceVent is registered with ClinicalTrials.gov (NCT03013283).

Statement of Significance:

For most patients, Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) remains an uncomfortable therapy with poor adherence and quality-of-life despite the constant development of technological innovations. To date, no study has reported any relationship between mask related side-effects (MRSEs) and long-term (>2years) CPAP-adherence or quality of life. Our real-life study shows that in CPAP-treated patients with unrestricted access to masks, some MRSEs (i.e. dry mouth, dry or stuffy nose, noisy mask) impact long-term CPAP-adherence or sleepiness regardless of CPAP device-generated data (CPAP-reported leaks or CPAP-reported Apnea-Hypopnea-Index). Considering the future care of millions of patients on a long-term basis, our study spotlights the complementary roles of MRSE-questionnaires and CPAP-reported data during telemedicine. For this population, telemedicine should therefore include MRSE evaluations.



Introduction

Sleep apnea syndrome (SAS) is a common sleep disorder with a prevalence ranging from 5.9% to 79.2% in European general populations over 35 years of age, depending on the clinical symptoms and apnea hypopnea scoring criteria used ^{1,2}. To date, despite major advances in alternative therapies, Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) remains the cornerstone of SAS treatment ^{3,4}. Studies have shown that CPAP therapy can effectively reduce upper airway obstruction, with subsequent improvements in daytime sleepiness, sleep quality and quality-of-life, with all three of the latter being proportional to CPAP-adherence ^{5,6}.

CPAP is an uncomfortable therapy for most patients. In large recent trials, CPAP-adherence (defined as a mean CPAP usage for at least 4 h per day) can range from 53 to 92% at 6 months ^{7,8}. In observational studies, the frequency of initial refusal of CPAP varies from 5 to 50% of patients ⁹. Factors that influence adherence to CPAP include disease and patient characteristics, psychological and social factors, follow-up techniques (linked to healthcare professionals and healthcare facilities), governmental policies, technological device factors and, particularly, mask related side-effects (MRSEs) ^{10,11}.

Over a fifteen year timeframe (1994–2011)¹², the rate of CPAP-adherence in randomized, controlled trials has remained low. Despite the constant development of technological innovations for improving mask comfort (e.g., mask shape, different breathing routes, materials, ergonomic straps, rotating tube intersections, and lighter masks), the impact of such innovations is uncertain. In an observational study published in 1995, 50% of the 193 patients complained of at least one MRSE ¹³. This is generally comparable to data reported almost 20 years later in 2013 in the randomized controlled SAVE trial (42% of patients complained of dry mouth, for example) ⁸. In the latter study [9], the number of MRSEs (at 1 month) was an independent predictor of 12 month CPAP-adherence, thus confirming the relationship between the occurrence of short-term MRSEs and short-term CPAP-adherence. This relationship was confirmed in a 2311-patient real life cohort study ¹⁴.

However, similar data are lacking for long-term CPAP treated patients. Indeed, the 2019-published SAVE trial analysis ¹⁵ failed to demonstrate a relationship between MRSE-number and 24 month CPAP-adherence. Unfortunately, other recent studies (randomized or real life) have not assessed the impact of MRSEs on long-term CPAP-adherence ^{16–18}.



Therefore, the primary objective of the study reported herein is to describe MRSEs in a large population of SAS-patients undergoing long-term CPAP therapy under real life conditions (including an unrestricted access to masks and CPAP-devices available on the market). The secondary objectives are to evaluate the impact of MRSEs on CPAP-adherence and quality-of-life.

Methods

Study design and study population

The InterfaceVent study (ClinicalTrials.gov: NCT03013283) is a prospective real-life study conducted from 2017 to 2019 in an adult cohort undergoing at least 3 months of CPAP or non-invasive ventilation. We herein report results for SAS-patients exclusively treated by CPAP (see Figure 1). SAS was defined according to the French Social Security (FSS) system criteria: 1) Apnoea Hypopnea Index (AHI) $\geq 30/h$ (or AHI $\geq 15/h$ and more than 10/h respiratory-effort-related arousal), and 2) associated with sleepiness and at least three symptoms from among snoring, headaches, hypertension, reduced vigilance, libido disorders, nocturia). The respect of these criteria is a stipulation for reimbursement by the FSS.

Following an initial prescription by one of the 336 device-prescribing physicians in the *Occitanie* region of France, these patients were provided care by the Apard ADENE group, a non-profit home care provider. Patient inclusions were performed during a home scheduled visit by one of the 32 Apard technicians (visits were scheduled according to the visits required for the reimbursement of the CPAP treatment by the FSS single payer system). See supplementary material for exclusion criteria.

The protocol complied with the Declaration of Helsinki and was reviewed and approved by an independent ethics committee (*Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée 1*; reference number RO-2016/50).



Collected data

Clinical information collected for the analysis included age, sex, anthropometry, marital status, smoking status, mustache-or-beard wearer status, working status, initial AHI obtained by polysomnography or ventilatory polygraphy recording, CPAP modalities (auto-adjusted CPAP versus fixed), mask type, devices and mask manufacturers, use of humidifier, use of heated circuit, use of a chinstrap, date of CPAP-treatment initiation. Adherence (hours/day), residual AHI (AHI_{flow}), pressure levels, and leak levels for the last 3 months were obtained from the device built-in monitoring system. Non adherence was defined as a mean CPAP-usage <4h per day. Additionally, a side-effect questionnaire (see below), the Epworth-Sleepiness-Scale and the EQ-5D-3L questionnaire (see supplementary material) were administered during the scheduled visit by a technician employed by the home care provider. The technician did not help patients fill out the questionnaires. Residual Excessive Sleepiness (RES) was defined as an ESS score of ≥ 11 .

Patient self-reported side-effects

An 11-point visual analogue scale (0 (-no reported side-effect) to 10 (very uncomfortable side-effect)) was used to assess the following MRSEs: dry mouth, partner disturbance due to leaks, patient-reported leaks, noisy mask, heavy mask, painful mask, mask injury, painful harness, harness injury, redness of the eyes, itchy eyes, dry nose, stuffed nose, and runny nose. The presence/absence of aerophagia and nose bleeding were also reported using a binary question.

CPAP-reported leaks (CPAP_{leaks})

Device-reported leak variables, as stipulated by each manufacturer, were included in the analysis. These differ according to each manufacturer's CPAP (see supplementary material, Table S1). For descriptive data, manufacturer-defined leak variables were used. For multivariable regression analyses, a pooled variable was used (see details in supplementary material, methods, Table S2 and Figure S1).

Previous and recent masks

In order to compare masks on the basis of market availability, we divided them into two subgroups according to manufacturing date: those put on the market before 2013 (previous masks), versus those put on the market after 2013 (recent masks), see supplementary material, Table S3. This date was chosen because previous large cohort studies are mostly published before this time.



Statistical analyses

The normality of data distributions was assessed and continuous data were expressed as medians with their associated quartile ranges. Qualitative parameters were expressed as numbers and percentages. Multivariable linear or logistic regression analyses were used to study associations between CPAP usage, non-adherence, Residual Excessive Sleepiness (RES), Epworth-Sleepiness-Scale (ESS) and EQ-5D-3L scores (as variables to be explained) versus a battery of explicative variables (demographic data, ESS score, EQ-5D-3L questionnaires, device/mask data and MRSEs). Using stepwise selection, variables with a p-value <0.15 were fed into multivariable analyses. Explicative variables used during multivariable analyses are listed in the supplementary material, Table S4. To visualize correlations between MRSEs, a principal component analysis was performed. All statistical analyses were performed with SAS enterprise guide (V.7.1).

Results

The flow chart of the study is depicted in Figure 1.

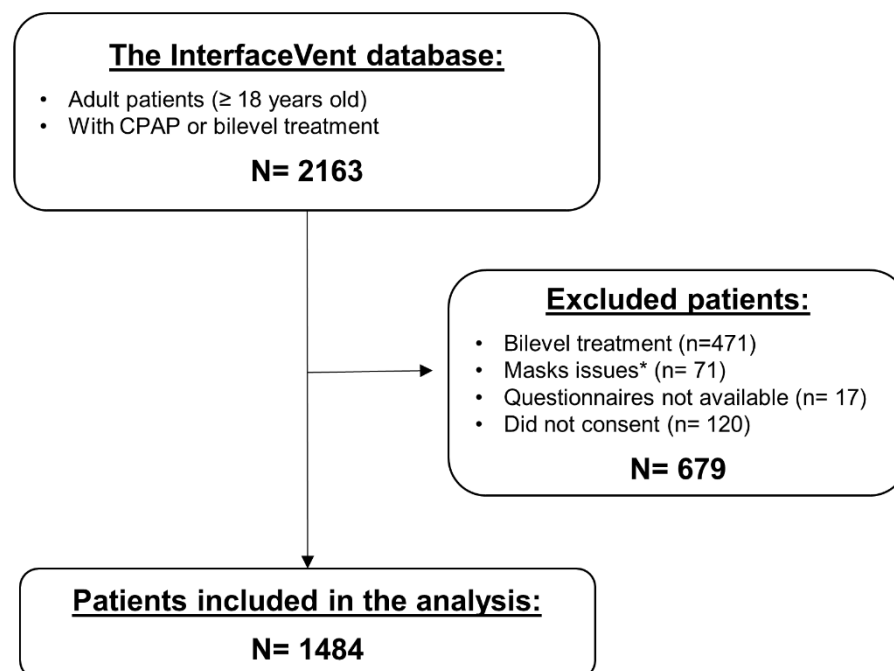


Figure 1. Study flow chart. CPAP: Continuous Positive Airway Pressure. *Multiple masks or type of mask not respected.



Briefly, a total of 1484 patients were included (72.2% male) in the analysis. The median age was 67 (IQ₂₅₋₇₅: 60-74) years; the median body mass index was 31 (28-35) kg/m²; the median initial AHI was 39 (31-56) /h, and 11.9% were active smokers. The median duration of the CPAP treatment was 4.4 (2.0-9.7) years; the median CPAP usage was 6.8 (5.5-7.8) h/day; the CPAP-adherence was lower than 4h/day for 8.6% of the patients and the median residual AHI_{flow} was 1.9 (0.9-4) events/h. Overall, 28.4% of patients were treated with an oronasal mask (ONM), 54.4% with a nasal mask (NM), 17.2% with a nasal pillow mask (NPM), and 87.1% with auto-CPAP. The baseline characteristics of the population for each type of mask are summarized in Table 1.



TABLE 1. Population characteristics for each type of mask

	Whole Population (N=1484)	Nasal (N= 807)	Oronasal (N= 422)	Nasal Pillows (N= 255)	p-value
Demographics					
Age (yrs)	67 [60; 74]	67 [61; 74]	68 [60; 74]	66 [59; 72]	0.089
Gender, female (%)	27.8	30.2 ^a	21.3 ^b	31.0 ^a	0.002
BMI (kg/m ²)	31 [28; 35]	31 [27; 35]	31 [28; 35]	30 [27; 35]	0.31
Diagnostic AHI (events/h)	39 [31; 56]	39 [31; 55]	39 [31; 58]	38 [31; 52]	0.86
Active smokers (%)	11.9	10.6	14.1	11.9	0.20
Beard (%)	17.0	17.3	17.4	15.1	
Mustache (%)	10.4	8.5	13.4	10.8	0.22
No mustache, no beard (%)	72.6	74.2	69.3	74.1	
Active workers (%)	20.6	19.3	20.5	24.8	0.18
Presence of partner (%)	72.2	71.2	73.1	73.9	0.64
Epworth Scale					
ESS (0-24 score)	5 [3; 9]	5 [3; 8]	6 [3; 9]	6 [3; 9]	0.16
RES (%)	16.2	15.1	17.1	18.0	0.46
EQ-5D-3L					
Problems with mobility (%)	24.4	22.5 ^a	29.5 ^b	21.9 ^a	0.017
Problems with self-care (%)	6.0	5.5	7.0	6.1	0.59
Problems with usual activities (%)	19.7	19.5	20.6	18.4	0.78
Problems of pain/discomfort (%)	58.4	56.4	61.2	58.8	0.25
Problems of anxiety/depression (%)	39.4	34.7 ^a	46.1 ^{bc}	43.0 ^c	0.0003
EQ-5D-3L health VAS (0-100 score)	70 [50; 80]	70 [51; 80] ^a	68 [50; 80] ^b	70 [51; 81] ^{ac}	0.006
Device					
CPAP usage (h/day)	6.8 [5.5; 7.8]	6.8 [5.6; 7.8] ^a	6.5 [5.3; 7.6] ^{bc}	6.6 [5.5; 7.6] ^c	0.022
Non-adherence (%)	8.6	6.3 ^a	11.6 ^b	11.0 ^b	0.003
Current AHI _{flow} (events/h)	1.9 [0.9; 4.0]	1.7 [0.9; 3.7] ^a	2.7 [1.3; 5] ^b	1.6 [0.8; 3.0] ^{ac}	<0.0001
Treatment duration (yrs)	4.4 [2.0; 9.7]	4.4 [1.6; 10.1]	4.2 [2.2; 9.3]	5.1 [2.4; 9.7]	0.35
Pressure (cmH ₂ O)	8.2 [6.7 ; 10.0]	8.0 [6.4; 9.8] ^a	9.1 [7.6; 10.8] ^b	7.6 [6.5; 9] ^{ac}	<0.0001
90 th /95 th Pressure (cmH ₂ O)	10.0 [8.1; 11.8]	9.9 [8.0; 11.4] ^a	11.0 [9.4; 12] ^b	9.6 [8; 11] ^{ac}	<0.0001
Fixed pressure (%), n=1483	12.9	13.0	12.8	12.9	0.99
Comfort mode (%)	15.8	16.2	14.7	16.1	0.77
Heated humidifier (%)	59.4	53.9 ^a	68.3 ^b	62.0 ^{bc}	<0.0001
Heated breathing tube (%)	4.0	3.2	5.1	4.7	0.26
Mask					
Mask availability since 2013 (%)	41.2	29.8 ^a	73.9 ^b	39.8 ^c	<0.0001
Unintentional Leaks (l/min)	2.5 [0; 7.5]	2.5 [0; 8.4] ^a	1.2 [0; 6] ^b	1.5 [0; 7] ^{ab}	0.0002
Unintentional Large Leaks (%)	0.1 [0; 0.9]	0.1 [0; 0.6]	0.1 [0; 2.5]	0.1 [0; 0.7]	0.08
Global Leaks (l/min)	33 [27; 41]	31.5; 26; 37] ^a	37 (32; 49] ^b	32 [26; 41] ^{ab}	0.014
Global Large Leaks (%)	0.9 [0.1; 5.1]	0.7 [0.1; 3.1]	2.7 [0.2; 6.7]	0.9 [0.2; 5]	0.11
Chin strap (%)	0.47	0.50	0.47	0.39	0.98

AHI: Apnoea-Hypopnoea Index; AHI_{flow}: AHI reported by device; BMI: Body Mass Index; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; ESS: Epworth Sleepiness Scale; N=number of patients responding; Non adherence: CPAP usage under 4 h per day; RES: Residual Excessive Sleepiness (ESS score >10); VAS: Visual Analogue Scale. Leaks were obtained using CPAP built-in software (See Table S1 for details). Data are reported as medians and quartiles or numbers and percentages of total as appropriate. a, b, c: within a given line, subgroups with different letters are significantly different (p<0.05) according to post-hoc comparisons.



In the supplementary material, Table S3 summarizes the number of patients by brand, model and type of mask and Table S5 summarizes the brand, series and mode of CPAP devices. The prevalence of aerophagia and nose bleeding in our whole population were respectively 8.28% and 4.16%, with no significant differences between mask types (respectively $p=0.47$ and $p=0.75$).

Main outcome: prevalence of mask related side-effects

Self-reported MRSEs were evaluated using a VAS. The resulting MRSE frequencies (e.g. VAS score ≥ 1 and VAS score ≥ 5) are summarized in Table 2.

Table 2: Prevalence of mask related side-effects		
Mask related side-effects	% of patients reporting VAS ≥ 1 (% of population responding positively to the question)	% of patients reporting VAS ≥ 5 (% of population responding positively to the question)
Patient-reported leaks (%)	75.4	39.5
Dry mouth (%)	70.6	42.5
Partner-disturbing leaks	69.4	39.0
Noisy mask (%)	57.5	22.6
Dry nose (%)	54.4	25.6
Stuffed nose (%)	41.7	17.6
Red eyes (%)	36.2	14.7
Itchy eyes (%)	36.0	13.1
Runny nose (%)	36.0	14.0
Heavy mask (%)	36.0	5.81
Mask pain (%)	31.9	7.43
Mask injury (%)	27.6	6.48
Harness pain (%)	27.3	4.72
Harness injury (%)	22.4	2.54

VAS: Visual Analogue Scale.

Leak-related side-effects are the most prevalent type of side-effect. In particular, patient-reported leaks concern 75.4% of the respondents. Importantly, univariable analysis shows that patient-reported leaks are not associated with CPAP device-reported leaks ($p=0.79$, see supplementary material Table S4). Multivariable linear regression analysis (Table 3) indicates that mask availability since 2013 (i.e. a recent mask), dry mouth, partner-disturbing leaks, red eyes, a noisy mask and harness pain were all significantly associated with patient-reported leaks, but not CPAP device-reported variables.



Table 3: Multivariable linear regression analysis with patient-reported leak VAS score as the dependent variable.

	Patient-reported leaks (0-10 VAS score) β adjusted	Multivariable analysis p-value
Mask		
Availability of the mask since 2013	0.07	0.007
Side-effects		
Dry mouth (0-10 VAS score)	0.14	<0.0001
Partner-disturbing leaks (0-10 VAS score)	0.26	<0.0001
Red eyes (0-10 VAS score)	0.11	<0.0001
Noisy mask (0-10 VAS score)	0.28	<0.0001
Harness pain (0-10 VAS score)	0.12	<0.0001

VAS: Visual Analogue Scale.

In the same patient, MRSEs can coexist. Table S6 summarizes the percentage of patients with 0 to 14 associated MRSEs independently of the type of side-effects. A principal component analysis (PCA) was implemented to visualize correlations among the MRSEs (see Figure 2, panel a) for NMs, panel b) for ONMs and panel c) for NPMs).

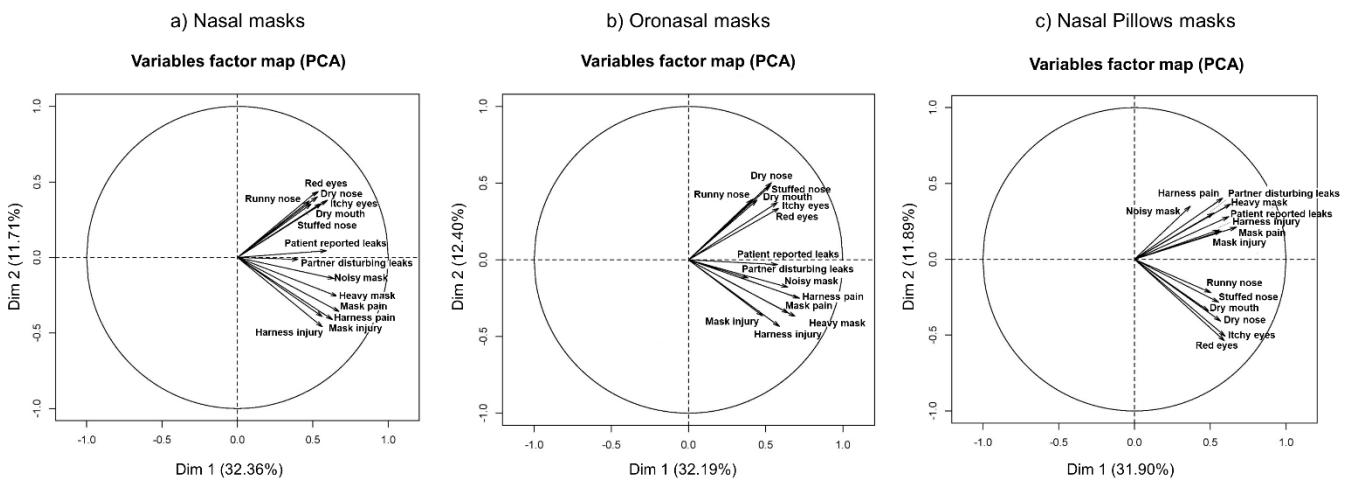


Figure 2. Principal Component Analysis (PCA) of the mask related side-effects for a) nasal, b) oronasal, c) nasal pillows masks.

The PCA suggests different MRSE correlations according to mask-type, which is expected considering that there are differences between mask-types in the occurrence of related side-effects (Figure 3). When comparing ONM to NM, higher MRSE VAS scores were found for patient-reported leaks ($p < 0.0001$), partner-disturbing leaks ($p = 0.0005$), dry mouth ($p < 0.0001$), red eyes ($p = 0.005$) and itchy eyes ($p = 0.02$).

Similarly, when comparing ONM to NPM, higher MRSE VAS scores were found for patient-reported leaks ($p=0.04$), dry mouth ($p=0.0001$), red eyes ($p=0.0006$), and itchy eyes ($p=0.001$). Finally, when comparing NPM to NM, higher MRSE VAS scores were found for partner-disturbing leaks ($p=0.013$) only.

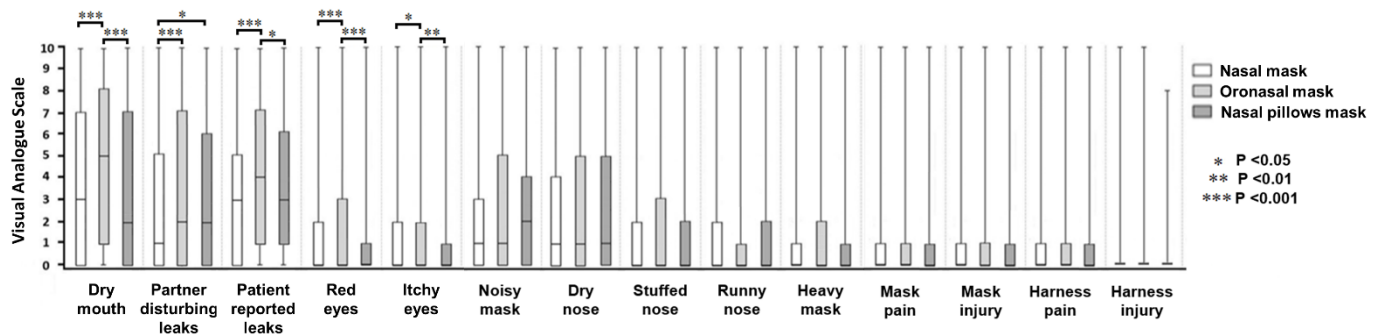


Figure 3. Visual Analogue Scales for mask related side-effect scores (0-10 score) according to mask type.

The MRSEs according to mask type and market availability are depicted in Figure S2. Briefly, NMs available after 2013 provoke more red-eye symptoms than older masks. Recent ONMs are significantly more associated with partner-disturbing leaks and dry nose than older ones. Recent NPMs are also more associated with red eyes and itchy eyes than previous ones.

Secondary outcomes, relationship between MRSE, CPAP-adherence and quality-of-life

The quasi-totality of patients (1467/1478; 99.3%) position masks without assistance (97.1% (1424/1466) easy to pose), 94.9% (1385/1460) were satisfied with their mask, 90.4% (1311/1451) of the patients considered masks as comfortable.

Table 4 summarizes the multivariable regression analyses evaluating the impact of explicative variables (demographic data, ESS score, EQ-5D-3L questionnaires, device/mask data and MRSEs) on CPAP-adherence and quality-of-life (see Table S4 for univariable analyses). Improved CPAP-usage (Table 4) was independently associated with higher age, higher BMI, lower ESS scores, higher treatment duration, and harness injury. CPAP usage under 4 h/day was independently associated with lower age, lower BMI, lower p90/95 pressure, availability of the mask since 2013, higher dry mouth and lower report of partner-disturbing leaks.

Table 4. Multivariable regressions, summary of significant variables including side-effects types.														
	CPAP usage (h/day)			CPAP non-adherence (<4h/day)			ESS (0-24 score)			RES (ESS ≥11)				
	B standardised	p-value	Logistic regression	OR [95% CI]	p-value	Logistic regression	B standardised	p-value	Linear regression	OR [95% CI]	p-value	Logistic regression	B standardised	p-value
Demographics														
Age (yrs)	0.13	<0.001	0.98 [0.96; 0.99]	0.019					0.98 [0.96; 0.99]	0.014			-0.24	<0.0001
Gender, female													-0.10	<0.001
BMI (kg/m ²)	0.13	<0.001	0.95 [0.91; 0.99]	0.045									-0.19	<0.0001
Active smokers													-0.09	0.004
Active workers							0.09	0.004						
Epworth scale														
ESS (0-24 score)	-0.16	<0.0001											-0.23	<0.0001
EQ-5D-3L														
Problems with usual activities														
Problems of anxiety/depression							0.09	0.009						
EQ-5D-3L health VAS (0-100 score)							0.11	0.0004	1.97 [1.36; 2.85]	<0.001				
							-0.15	<0.0001	0.98 [0.97; 0.99]	<0.0001				
Device														
CPAP use (h/day)														
Current AHI _{mask} (events/h)							-0.10	0.002					-0.08	0.005
Treatment duration (years)	0.13	0.002												
Fixed pressure (%)									0.49 [0.26; 0.94]	0.032				
90 th /95 th Pressure (cmH ₂ O)			0.89 [0.80; 0.99]	0.038										
Mask														
Mask availability since 2013			2.81 [1.73; 4.56]	<0.0001										
Side effects														
Dry mouth (0-10 VAS score)														
Partner-disturbing leaks (0-10 VAS score)			1.11 [1.04; 1.19]	0.002			0.15	<0.0001	1.06 [1.00; 1.12]	0.03				
Noisy mask (0-10 VAS score)			0.88 [0.82; 0.95]	0.001										
Dry nose (0-10 VAS score)							0.20	<0.0001	1.16 [1.09; 1.24]	<0.0001				
Stuffed nose (0-10 VAS score)									1.10 [1.04; 1.17]	0.001				
Harness injury (0-10 VAS score)	0.11	0.001					0.11	<0.001						

AHI: Apnoea-Hypopnoea Index; AHI_{mask}: AHI reported by device; BMI: Body Mass Index; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; ESS: Epworth Sleepiness Scale; VAS: Visual Analogue Scale. Explanatory variables included are exhaustively listed in Table S4.

Figure S3 shows the frequency distribution of the ESS scores in the whole population. The median ESS was 5.9 (3-9). The prevalence rate of RES (ESS score of ≥ 11) was 16.17% of the whole population. Multivariable linear regression analysis indicated that sleepiness (Table 4) was independently associated with active workers, problems with usual activities and anxiety/depression (estimated via the EQ-5D-3L usual activities and anxiety/depression domains), lower quality-of-life (EQ-5D-3L health VAS score), lower CPAP usage, higher VAS scores for patient reported dry mouth, stuffed nose, noisy mask. RES (Table 4) was independently associated with lower age, more serious problems of anxiety depression (estimated via the EQ-5D-3L anxiety/depression domain), lower quality-of-life (EQ-5D-3L health VAS score), an auto-CPAP mode versus fixed mode, higher VAS scores for patient reported dry mouth, dry nose, noisy mask. In a similar fashion, better EQ-5D-3L health VAS scores were independently associated with lower age, male gender, lower BMI, non-smokers, lower ESS scores and lower current AHI. No MRSE was associated with EQ-5D-3L health VAS scores.

Discussion

To our knowledge, this study is the first to report the prevalence of several MRSEs and their impact on CPAP-adherence and quality-of-life in a large cohort of long-term CPAP-treated patients. Patients were treated under real life conditions with an unrestricted access to masks and market-available CPAP devices. The main results reported here suggest that: 1) the most frequent side-effects in long-term CPAP-treated patients are patient-reported leaks, which are not predicted by CPAP-device-reported data; 2) MRSEs are negatively associated with CPAP-adherence and positively associated with sleepiness, contrary to the mask-type used and certain device-reported variables (CPAP-AHI_{flow} and CPAP-reported leaks), which are not.

Prevalence of mask related side-effects

Prior to the availability of humidification systems, airway dryness was the most frequently reported side-effect (over 50% of CPAP-treated patients)¹⁹. In the 2000s, skin abrasions and mask leaks were considered as the most prevalent MRSEs²⁰. In 2013, two large observational cohort studies reported MRSEs in short-term CPAP-treated patients^{14,21}. Table S7 summarizes the main data provided by these two studies. In these two cohort studies, the most frequent side-effects were leak-related, as also found in the current study (including for post-2013 masks).



In addition, we confirm herein that patient-reported leaks are not predicted by CPAP-reported leaks ²¹. CPAP devices only record leak flows, whereas the patient's perception of a leak is a complex phenomenon involving not only the strength of the leak-flow itself but also how it feels on his/her skin or eyes (if the mask is not properly adjusted), as well as associated noises. In this regard, it is important to note that beards and moustaches were not associated with patient-reported leaks (as previously also reported by Bachour et al. ²¹).

Comparing the prevalence of MRSEs between studies is not simple. There are differences in the type of side-effects collected, as well as differences in the mode of data collection (yes/no binary questionnaires, VAS and Likert scales). In addition, how patients perceive an MRSE is a complex phenomenon. Indeed, in the same study, the prevalence of MRSEs was reported to be different between a Caucasian population and an Asian population without a clear explanation why (cultural differences and/or reporting biases was preferentially suggested, rather than anatomical and/or physiological variations) ⁸. Moreover, differences exist not only between mask-types, but also between brands or even series ^{21,22}. There is a need for standardized questionnaires with a VAS or Likert scale rather than binary questions. Binary questions tend to censor positive responses from patients with less-severe complaints and thereby reduce the accuracy of statistical analyses. These limits were underlined in the 2019-American Academy of Sleep Medicine (2019-AASM) systematic review of CPAP treatment for SAS patients ⁴.

MRSE-type versus mask-type effects on CPAP-adherence

Among the many factors that influence adherence of CPAP-treated patients, a good mask-type choice is of critical importance ²³. Two reviews and meta-analyses have reported a lower CPAP-adherence with ONMs compared with NMs, but they underlined that this difference was only observed in cohorts but not in randomized studies ^{4,24}.

Considering that MRSEs are different between mask-types ⁴, one hypothesis that likely explains differences between mask-types on CPAP-adherence might be that such differences are more the result of MRSEs than the mask-type *per se*. In this regards, at the multivariable level of analysis, we report that dry-mouth is associated with CPAP-adherence (<4h/day), whereas the mask-type was not. Unfortunately, previous studies reporting on how MRSEs impact CPAP-adherence concern only NM ²⁵ or do not include mask-type as a variable of study ^{8,26}. Only Borel et al. included both MRSEs and mask-type in a multivariable analysis and found that ONM versus NM effects associated with CPAP-adherence, while dry mouth and nasal congestion became insignificant at the multivariable level ¹⁴.



The observed discrepancies between the present study and that by Borel et al. ¹⁴ can be explained by differences in study design, such as long versus short-term timeframes (fewer stable patients and fewer attempts at using different masks), or by the use of quantitative VAS scores versus a binary questionnaire that likely censors information.

MRSE-number versus MRSE-type effects on CPAP-adherence

In our study, we report that MRSE-number has no significant impact on CPAP-adherence (<4h/day), whereas dry mouth is statistically significant at the multivariable level.

Two SAVE trial analyses have investigated the impact of MRSE-number on CPAP-adherence and reported a significant effect at the multivariable level at 12 months, ⁸ but not at 24 months ¹⁵. Rigorous multiple interventions were made by the investigators (addition of humidification; use of nasal corticosteroid spray; checking/changing mask fit/type including the use of nasal pillows) to address the MRSEs and result in a lower frequency for some MRSEs (mask fit/leak problems, soreness/skin irritation and noise problems decrease over the duration of the trial) ¹⁵. However, MRSE severity was not quantitatively measured during SAVE, which is a major difference with our present study. As discussed above, binary (presence/absence) questions for describing MRSEs tend to censor information and reduce the accuracy of statistical analyses. Indeed, dry mouth concerns only one third of the patients included in the 24 month SAVE trial analysis, ¹⁵ whereas in our study, dry mouth is reported by at least 70.6% of patients.

MRSE versus CPAP-reported variable effects on CPAP-adherence and quality of life

We also included CPAP-reported variables in our multivariable regression models.

Our study confirms that higher levels of CPAP-pressure are predictive of higher compliance ^{14,15,27,28}, but neither AHI_{flow} nor device-reported leaks were significantly associated with CPAP-adherence in these long-term CPAP-treated patients. However, dry mouth is. Furthermore, we report ESS scores to be significantly associated with dry mouth, a noisy mask and a stuffed or dry nose whereas AHI_{flow} is associated with the EQ-5D-3L health VAS. Altogether, these results suggest that MRSE questionnaires should be included with CPAP-reported data during patient follow-up and particularly in long-term tele-monitoring programs ²⁹.



Study limitations

One part of our results can be explained by an inherent bias in the real-life design of our study. We not only report that “mask availability since 2013” is associated with CPAP non-adherence (<4h/day), but also that MRSEs are more prevalent with recent-masks (despite adjustment for treatment duration). It is logical that very long-term treated patients were historically treated with “older-masks”. During planned technician visits, these patients may also have tried “recent-masks”, whereas for newer patients, only the more “recent-masks” are proposed in order to limit the risk of rapid obsolescence. Bachour et al. reported that 20% of the patients were unsatisfied with their newer mask when a switch was necessary because of obsolescence²². Thus, to resolve questions concerning the benefits of old-versus-new masks, only mask-incident patients and a randomized trial design are adapted.

Despite the fact that 336 device-prescribing physicians and 32 technicians are involved in the care of these patients with an unrestricted access to masks (34 different masks) and market-available CPAP devices (5 manufacturers), we cannot rule out the fact that these patients were cared for according to national recommendations. It is essential to keep in mind that the 2010 French national recommendations propose the use of a nasal mask as the first intention interface in newly CPAP-treated patients³⁰. Of course, the long-term design of our study limits the impact of the initial mask choice, but our population of 1484 patients is a mix of patients treated before 2010 (n= 508) and after 2010 (n= 924).

In strong contrast with previous reports, the long-term design of our study is a strength. However, it can also be viewed as a limitation. The patients may have been treated with several masks and mask-types before inclusion in the study and we cannot determine if the prevalence and severity of MRSEs were impacted by sequential mask/mask-type trajectories.

At the individual level, the effect of time on the prevalence and severity of MRSEs is also unknown and our study was not design to respond to this question.

Finally, it is important to remember that our population was treated on a long-term basis and our conclusions may not be applicable to short-term situations.



Conclusion

In long-term CPAP-treated patients, MRSEs can impact CPAP-adherence or sleepiness, whereas the mask-type used and CPAP-reported data (AHI_{flow}, device-reported leaks) have no significant effect. Considering the future care of millions of patients on a long-term basis, our study spotlights the complementary role of MRSE-questionnaires and CPAP-reported data during telemedicine.

Acknowledgements

The authors would like to thank Doctor Sandrine Pontier-Marchandise (USI et Service de Pneumologie, Hôpital Larrey, 31059 TOULOUSE) for her review of the present manuscript.

The authors would like to thank the Apard team for their help in carrying out this study (administrative Team: Pierre Coulot, Bernard Alsina, Valérie Bachelier, Christophe Jeanjean, Philippe Lansard, Joël Nogue, Magali Partyka; technician team: Matthieu Alberti, Julien Bauchu, Yannick Baudelot, Gregory Bel, Julien Bernard, Julien Bourrel, Frédéric Bousquet, David Crespy, Olivier Cubero, Eric Deghal, Fabien Deville, Sébastien Faure, Laure Ferraz, Olivier Gaubert, Georges Guichard, Franck Issert, Renaud Lopez, Mounia Maachou, Clément Maurin, David Minguez, Fabien Moubeche, Christophe Pinotti, Liva Ranaivo, Lazhar Saighi, Frédéric Sola, Frédéric Tallavignes, Olivier Tramier, Jean-Michel Tribe, Jean-Marc Uriol, Romain Vernet).

- Author contributions

DJ accessed all data and takes responsibility for the integrity and accuracy of the analysis. All authors contributed to and approved the final submitted manuscript. MCR: study design, data collection, analysis, and manuscript preparation; JPM: study design and manuscript preparation; CMS: study design and manuscript preparation; CM: study design, data collection; JCB: manuscript preparation; CR: manuscript preparation; AB: study design, analysis and manuscript preparation; NM: study design, data collection, analysis, and manuscript preparation; DJ: study design, analysis, and manuscript preparation.

- Disclosure Statement

All authors have seen and approved the manuscript.



Financial disclosure

Dr. Borel reports grants from Philips, during the conduct of the study; grants and personal fees from Philips, salaries from AGIR à dom, personal fees and other from RESMED, other from NOMICS, outside the submitted work.

Pr. Bourdin reports grants, personal fees, non-financial support and other from GSK, grants, personal fees and other from Astra Zeneca, grants, personal fees and other from Boehringer Ingelheim, grants, personal fees and other from Novartis, grants, personal fees and other from Chiesi Farma, grants, personal fees and other from Teva, other from PneumRx, personal fees and other from Actelion, grants from Merck, outside the submitted work.

Dr. Jaffuel reports personal fees from Philips Healthcare, personal fees from Resmed, personal fees and non-financial support from SEFAM, personal fees from Lowenstein, personal fees from GSK, personal fees from Boehringer Ingelheim, grants and personal fees from Novartis, personal fees from Astra Zeneca, personal fees from Chiesi Farma, outside the submitted work.

Non-financial disclosure

Marie-Caroline Rotty, Carey M. Suehs, Jean-Pierre Mallet, Christian Martinez, Claudio Rabec have no conflicts to disclose.



References

1. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-698.
2. Heinzer R, Marti-Soler H, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the middle to old age general population. *Lancet Respir Med*. 2016;4(2):e5-6.
3. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-276.
4. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):301-334.
5. 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(2):156-166.
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. Bouloukaki I, Giannadaki K, Mermigkis C, et al. Intensive versus standard follow-up to improve continuous positive airway pressure compliance. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1262-1274.
8. Chai-Coetzer CL, Luo Y-M, Antic NA, et al. Predictors of long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease in the SAVE study. *Sleep*. 2013;36(12):1929-1937.
9. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev*. 2003;7(1):81-99.
10. Shapiro GK, Shapiro CM. Factors that influence CPAP adherence: an overview. *Sleep Breath*. 2010;14(4):323-335.
11. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev*. 2011;15(6):343-356.
12. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2016;45(1):43.
13. 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.



14. 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.
15. Van Ryswyk E, Anderson CS, Antic NA, et al. Predictors of long-term adherence to continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Sleep*. 2019;42(10).
16. Baratta F, Pastori D, Bucci T, et al. Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2018;43:66-70.
17. Luyster FS, Strollo PJ, Thunström E, Peker Y. Long-term use of continuous positive airway pressure therapy in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea. *Clin Cardiol*. 2017;40(12):1297-1302.
18. Campos-Rodriguez F, Martinez-Alonso M, Sanchez-de-la-Torre M, Barbe F, Spanish Sleep Network. Long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy sleep apnea patients. *Sleep Med*. 2016;17:1-6.
19. Nino-Murcia G, McCann CC, Bliwise DL, Guilleminault C, Dement WC. Compliance and side effects in sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. *West J Med*. 1989;150(2):165-169.
20. Gay P, Weaver T, Loube D, et al. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006;29(3):381-401.
21. Bachour A, Vitikainen P, Virkkula P, Maasilta P. CPAP interface: satisfaction and side effects. *Sleep Breath*. 2013;17(2):667-672.
22. 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.
23. Cistulli PA, Sullivan CE. In search of a good fit: CPAP therapy mask selection for obstructive sleep apnoea. *Respirol*. 2019;24(3):199-200.
24. Andrade RGS, Viana FM, Nascimento JA, et al. Nasal vs Oronasal CPAP for OSA Treatment: A Meta-Analysis. *Chest*. 2018;153(3):665-674.
25. Baltzan MA, Elkholi O, Wolkove N. Evidence of interrelated side effects with reduced compliance in patients treated with nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Med*. 2009;10(2):198-205.
26. Meslier N, Lebrun T, Grillier-Lanoir V, et al. A French survey of 3,225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea: benefits, tolerance, compliance and quality of life. *Eur Respir J*. 1998;12(1):185-192.
27. Kohler M, Smith D, Tippet V, Stradling JR. Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. *Thorax*. 2010;65(9):829-832.



28. 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.
29. Rotty M-C, Mallet J-P, Suehs CM, et al. Is the 2013 American Thoracic Society CPAP-tracking system algorithm useful for managing non-adherence in long-term CPAP-treated patients? *Respir Res*. 2019;20(1):209.
30. Société de Pneumologie de Langue Française, Société Française d'Anesthésie Réanimation, Société Française de Cardiologie, et al. [Recommendations for clinical practice. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in adults]. *Rev Mal Respir*. 2010;27(7):806-833.



Supplemental materials

Title:

Mask side-effects in long-term CPAP-patients: impact on adherence and quality of life.

Authors:

Marie-Caroline Rotty^{1,2}, Carey M. Suehs^{3,4}, Jean-Pierre Mallet^{2,3}, Christian Martinez², Jean-Christian Borel⁵, Claudio Rabec⁶, Arnaud Bourdin^{2,3,7}, Nicolas Molinari^{1,3}, and Dany Jaffuel^{2,3,8}.

Affiliations :

¹ IMAG, CNRS, Montpellier University, Montpellier University Hospital, Montpellier, France.

² Apard groupe Adène, rue de Chambert, Parc Euromédecine 2, CS 50003 - 34186 Montpellier Cedex 4, France.

³ Department of Respiratory Diseases, Montpellier University Hospital, Arnaud de Villeneuve Hospital, Montpellier, France.

⁴ Department of Medical Information, Montpellier University Hospital, Montpellier, France.

⁵ Grenoble Alps University, Inserm U1042, HP2 (Hypoxia PhysioPathology) Laboratory, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, France.

⁶ Pulmonary Department and Respiratory Critical Care Unit, University Hospital Dijon, Dijon, France.

⁷ PhyMedExp (INSERM U 1046, CNRS UMR9214), Montpellier University, France.

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

Correspondence:

Jaffuel Dany, Department of Respiratory Diseases, CHRU Montpellier, 371, Avenue Doyen Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France. E-mail: dany.jaffuel@wanadoo.fr



Methods

Study design and study population, exclusion criteria

Exclusion criteria were planned pregnancy, breastfeeding, inability to understand study nature/aims or to communicate with the investigator, simultaneous participation in another trial with an exclusion clause, non-affiliation with the French social security system, any kind of guardianship or judicial protection, use of an intra-oral or more-than-one mask. .

Epworth-Sleepiness-Scale (ESS)

The ESS is the most widely used tool for assessing subjective sleepiness in research and clinical practice ¹⁻³ The ESS was administered during the scheduled annual home visit by the technician for CPAP treatment control according to French Social Security rules. RES was defined as an ESS score of ≥ 11 .

EQ-5D-3L questionnaire

The 3-L version of the EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire was released in 1990 ⁴. It comprises the following 5 dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression. Each dimension has 3 levels: no problems, some problems and extreme problems. The EQ VAS records the respondent's self-rated health on a vertical, visual analogue scale where the endpoints are labelled 'best imaginable health state' and 'worst imaginable health state'. This information can be used as a quantitative measure of health outcome as judged by the individual respondents.

CPAP-reported leaks (CPAP_{leaks})

Four manufacturer's leak data were recorded. These data were used for descriptive statistics in Table 1 (unintentional leaks (l/min), unintentional large leaks (%), global leaks (l/min), global large leaks (%)). To render these data expressed in "l/min" or "%" as comparable as possible, a new pooled categorical variable named "device reported leaks" was created and used for multivariable regression analyses. The algorithm and rules to create this variable were as follows:

- First, patients must be included only one time in the final pooled variable. Some patients have two leak datasets/recordings. For example, the information contained in global large leaks expressed as "%" (n=137) is a subset of the information described by global leaks "l/min" (n=148), and is thus redundant. Consequently, only global leaks "l/min" has been kept for the next step.



Similarly, for patients with both unintentional large leaks expressed in “%” (n=502) and also in “l/min” (n=898), only the latter was kept for the next step.

- Second, for each remaining variable (unintentional leaks, unintentional large leaks and global leaks), the corresponding leak data includes minimum and maximum values. The minimum was reclassified as “0” and the maximum was reclassified as “100”. The other values were interpolated between 0 and 100 accordingly. Table S2 and figure S1 depict the populations corresponding to these three transformed machine-provided leak variables.

-Third, these three leak variables were pooled into a single variable (ranging from 0 to 100) named “device reported leaks”. This new variable was used for multivariable regression analyses.

References

1. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
2. Pépin J-L, Viot-Blanc V, Escourrou P, et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1062-1067.
3. Koutsourelakis I, Perraki E, Economou NT, et al. Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2009;34(3):687-693.
4. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy Amst Neth*. 1990;16(3):199-208.
5. Bachour A, Vitikainen P, Virkkula P, Maasilta P. CPAP interface: satisfaction and side effects. *Sleep Breath*. 2013;17(2):667-672.
6. 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.



Table S1: Information (leaks and pressures) obtained by downloading device data according to manufacturer and device.						
Manufacturer and device	Fisher & Paykel (Icon™)	Lowenstein Weinmann		Philips (M-Series™, System One™, Dreamstation™)	ResMed (S9™, S10™)	Sefam (DreamStar™)
		Prisma™	Somnosmart 2™			
Software Version	F&P InfoSmart™ 1.3.1	PrismaTS™ 4.1.0.37	Somno support™ V 1.19 or V3.15	EncorePro™ V2.20.6.0 or V2.21.4.1	ResScan™ V5.8.0.9556	DreamStar™ V5.1.0
Leaks	Global leaks (mean, L/min) Global large leaks (mean, %) 90 th percentile leaks (mean, L/min)	Unintentional leaks (median, L/min) Unintentional large leaks (median, %) 95 th percentile leaks (median, L/min)	Unintentional large leaks (mean, %)	Unintentional large leaks (mean, %) Global leaks (mean, L/min) 90 th percentile leaks (mean, L/min)	Unintentional leaks (median, L/min) 95 th percentile leaks (median, L/min)	Global leaks (mean, L/min) Global large leaks (mean, %)
Pressure (cmH₂O)	Mean pressure 90 th percentile mean pressure	Median pressure 90 th percentile median pressure	Mean pressure 90 th and 95 th percentile mean pressure	Mean pressure 90 th percentile mean pressure	Median pressure 95 th percentile median pressure	Mean pressure 90 th percentile mean pressure



Table S2. Device reported leak data.

	Whole population (n= 1484)	Nasal (n= 807)	Oronasal (n= 422)	Nasal pillows (n= 255)	p-value
Initial device-generated leak variables					
Unintentional Leaks (l/min), n= 898 (max= 91)	2.5 [0; 7.5]	2.5 [0; 8.4] ^a	1.2 [0; 6] ^b	1.5 [0; 7] ^{ab}	0.0002
Unintentional Large Leaks (%), n= 502 (max= 100)	0.1 [0; 1.1]	0 [0; 0.9] ^a	0.2 [0; 3.0] ^b	0.1 [0; 0.9] ^{ac}	0.02
Global Leaks (l/min), n= 148 (max= 70)	33 [27; 41]	31.5 [26; 37] ^a	37 (32; 49) ^b	32 [26; 41] ^{ab}	0.014
Global Large Leaks (%), n= 137	0.9 [0.1; 5.1]	0.7 [0.1; 3.1] ^a	2.7 [0.2; 6.7] ^b	0.9 [0.2; 5] ^{ac}	0.11
Transformed device-generated leak variables					
Unintentional Leaks (0-100 score), n= 898	2.7 [0; 8.2]	2.7 [0; 9.2] ^a	1.3 [0; 6.6] ^b	1.6 [0; 7.7] ^{ab}	0.0002
Unintentional Large Leaks (0-100 score), n= 403	0.1 [0; 0.9]	0.1 [0; 0.6] ^a	0.1 [0; 2.5] ^b	0.1 [0; 0.7] ^{bc}	0.08
Global Leaks (0-100 score), n= 148	47.1 [38.6; 58.6]	45 [37.1; 52.9] ^a	52.9 [45.7; 70] ^b	45.7 [37.1; 58.6] ^{ab}	0.014
Pooled device-generated leak variables					
Device reported leaks (0-100 score), n=1449	1.9 [0; 9.2]	2.6 [0; 9.2] ^a	1.3 [0; 8.2] ^b	1.3 [0; 8.2] ^{ab}	0.0357

a,b,c: within a given line, subgroups with different letters are significantly different (p<0.05) according to post-hoc comparisons.



Table S3. Mask characteristics (n=1484)

Manufacturer	Model	Type of mask	Release date	n
ResMed	Mirage Fx	Nasal	2010	284
	Ultra mirage	Nasal	2000	3
	Micro	Nasal	2007	5
	Airfit N10	Nasal	2014	11
	Airfit F10	Oronasal	2014	66
	Airfit F20	Oronasal	2016	32
	Swift II	Nasal pillows	2008	1
	Swift Fx	Nasal pillows	2009	124
	Airfit P10	Nasal pillows	2013	6
	Quattro	Oronasal	2007	144
	Quattro Fx ventil	Oronasal	2010	3
Fisher & Paykel	405	Nasal	2003	5
	Hc 406	Nasal	2005	2
	Eson 1	Nasal	2012	160
	Eson 2	Nasal	2015	213
	Simplus	Oronasal	2013	151
	Opus	Nasal pillows	2007	28
	Pilairo	Nasal pillows	2013	4
	Hc 407	Nasal	2005	54
Forma	Oronasal	2009	5	
L3 medical	Aura	Nasal	2014	1
	Iq blue	Nasal	2012	1
	Sleepweaver advance	Nasal	2011	1
Löwenstein Medical Technology	Joyce Silkgel	Nasal	2010	38
	Joyce easy	Nasal	2012	2
	Joyce one	Nasal	2013	12
	Joyce one full face	Oronasal	2014	19
Philips	Conforgel	Nasal	2003	1
	Amara view	Oronasal	2015	2
	Nuance pro	Nasal pillows	2014	88
	Dreamwear	Nasal pillows	2014	4
	Easylife	Nasal	2010	2
	Prolife	Nasal	2000	7
Sefam	Breeze	Nasal pillows	2014	1
Apard	Custom Made	Nasal	NA	2
	Custom Made	Nasal pillows	NA	1
	Custom Made	Oronasal	NA	1

n = number



Table S4: Univariable model analyses

	CPAP usage (h/day)	Non-adherence (<4h/day)	ESS (0-24 score)	RES (ESS ≥11)	EQ-5D-3L health VAS (0-100 score)	Patient reported leaks (0-10 VAS score)
Demographics						
Age (yrs)	<0.0001	0.046	0.07	0.02	<0.0001	0.34
Gender, female	<0.0001	0.0017	0.54	0.55	0.0004	0.82
BMI (kg/m ²)	<0.0001	0.0118	0.13	0.27	<0.0001	0.89
Diagnostic AHI (events/h)	0.0002	0.25	0.003	0.31	0.57	0.38
Active smokers	0.75	0.20	0.28	0.27	0.04	0.95
Beard	0.37	0.31	0.55	0.10	0.77	0.87
Mustache	0.98	0.27	0.66	0.23	0.63	0.90
No mustache no beard	0.67	0.52	0.72	0.25	0.87	0.98
Active workers	<0.0001	0.0587	0.013	0.07	<0.0001	0.52
Presence of partner	0.0056	0.0004	0.58	0.65	0.0063	0.14
Epworth Scale						
ESS (0-24 scores)	<0.0001	0.0052	NA	NA	<0.0001	<0.0001
EQ-5D-3L						
Problems with mobility	0.0376	0.44	0.0001	0.005	NA	0.47
Problems with self-care	0.0268	0.58	0.018	0.13	NA	0.75
Problems with usual activities	0.43	0.39	<0.0001	<0.0001	NA	0.53
Problems of pain/discomfort	0.44	0.62	<0.0001	0.0001	NA	0.37
Problems of anxiety/depression	0.58	0.29	<0.0001	<0.0001	NA	0.0395
EQ-5D-3L health VAS (0-100 score)	0.65	0.071	<0.0001	<0.0001	NA	0.0349
Device						
CPAP usage (h/day)	NA	NA	<0.0001	0.001	0.65	0.97
Current AHI _{flow} (events/h)	0.95	0.0538	0.90	0.39	<0.0001	0.72
Treatment duration (yrs)	<0.0001	0.0004	0.21	0.93	0.146	0.45
Fixed pressure	0.0024	0.0428	0.04	0.10	0.99	0.44
Pressure (cmH ₂ O)	<0.0001	0.0572	0.58	0.68	0.57	0.0086
90 th /95 th pressure (cmH ₂ O)	<0.0001	0.0723	0.18	0.43	0.37	0.0016
Comfort mode	0.0794	0.22	0.76	0.58	0.0135	0.78
Heated humidifier	0.0018	0.0607	0.23	0.43	0.0043	0.16
Heated breathing tube	0.0789	0.17	0.29	0.87	0.77	0.79
Mask						
Nasal Mask	0.0873	0.0029	0.28	0.46	0.0072	<0.0001
Oronasal Mask	0.0846	0.0625	0.13	0.81	0.002	<0.0001
Nasal Pillows Mask	0.0693	0.23	0.35	0.44	0.74	0.0935
Availability of the mask since 2013 (%)	0.0001	<0.0001	0.10	0.17	0.99	0.010
Device reported leaks (0-100 score)	0.98	0.23	0.58	0.67	0.149	0.79
Chin strap	0.58	0.98	0.38	0.07	0.54	0.36
Side effects						
Dry mouth (0-10 VAS score)	0.0047	0.0441	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Partner disturbing leaks (0-10 VAS score)	0.026	0.0006	<0.0001	<0.0001	0.18	<0.0001
Patient reported leaks (0-10 VAS score)	0.97	0.96	<0.0001	<0.0001	0.0349	NA
Red eyes (0-10 VAS score)	0.075	0.86	<0.0001	0.0002	<0.0001	<0.0001
Itchy eyes (0-10 VAS score)	0.052	0.90	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Noisy mask (0-10 VAS score)	0.56	0.90	<0.0001	<0.0001	0.58	<0.0001
Dry nose (0-10 VAS score)	<0.0001	0.14	<0.0001	<0.0001	0.0515	<0.0001
Stuffed nose (0-10 VAS score)	0.033	0.81	<0.0001	<0.0001	0.0948	<0.0001
Runny nose (0-10 VAS score)	0.25	0.44	<0.0001	0.013	0.072	<0.0001
Heavy mask (0-10 VAS score)	0.0449	0.18	<0.0001	<0.0001	0.0406	<0.0001
Mask pain (0-10 VAS score)	0.20	0.25	<0.0001	0.0034	0.0042	<0.0001
Mask injury (0-10 VAS score)	0.50	0.90	0.0002	0.0018	0.0185	<0.0001
Harness pain (0-10 VAS score)	0.54	0.21	<0.0001	0.006	0.0606	<0.0001
Harness injury (0-10 VAS score)	0.038	0.36	0.0001	0.01	0.99	<0.0001
Nose bleeding	0.48	0.30	0.48	0.66	0.0196	0.0647
Aerophagia	0.0034	0.22	0.0004	0.056	0.82	<0.0001
Number* (0/14)	0.35	0.84	<0.0001	<0.0001	0.003	<0.0001

AHI: Apnoea-Hypopnoea Index, BMI: Body Mass Index, CPAP: Continuous Positive Airway Pressure, ESS: Epworth Sleepiness Scale, NA: Not Applicable, VAS: Visual Analogue Scale. Bold variables are included in multivariable analyses. *number of side effects; dichotomous data created when the VAS scale for the side effect was above or equal to 1. This variable was not included in the multivariable analyses because of its colinearity with MRSE-variables.



Table S5. Brand, series and mode of device used by patients (n= 1484)

Device	Number	Fixed Pressure (n)	Auto Pressure (n)
ResMed devices	767	121	646
AIRSENSE 10	335	50	285
AUTOSET S8	51	10	41
AUTOSET S9	381	61	320
SEFAM devices	130	9	121
DREAMSTAR AUTO	130	9	121
PHILIPS devices	360	41	318
REMSTAR AUTO	245*	34	210
DREAMSTATION AUTO	115	7	108
Fisher & Paykel devices	8	0	8
ICON/ICON PLUS	8	0	8
Löwenstein/Weinmann devices	219	20	199
PRISMA20/PRISMASMART	134	18	106
SOMNOSMART 2	95	2	93

*one device pressure mode unavailable, n= number.



Table S6. Association of mask related side-effects

Number of side-effects (VAS \geq 1)	N (% of patients)
0	94 (6.33)
1	107 (7.21)
2	127 (8.56)
3	155 (10.4)
4	168 (11.3)
5	145 (9.77)
6	123 (8.29)
7	97 (6.54)
8	90 (6.06)
9	57 (3.84)
10	62 (4.18)
11	49 (3.30)
12	24 (1.62)
13	58 (3.91)
14	128 (8.63)

N= number of patient responding, VAS: Visual Analogue Scale.



Table S7. Summary of the three most recent and largest cohort studies (>500 patients) reporting mask related side-effects in CPAP-treated patients				
Study Type of questionnaire	Number of patients Duration of CPAP treatment CPAP usage (h/day)	Proportion of nasal, oronasal, nasal pillow masks	Mask related side- effects (three main MRSEs in % of patients)	Association of patient mask related side- effects with CPAP adherence (<4h/day) and quality of life (Epworth-Sleepiness- Scale)
Bachour et al. 2013, ⁵ VAS (0-100 score)	730 patients Mean 1.91±1.9 yrs (range 0.06–16) Mean 5.6±2.8 h/day	Nasal = 79 % Oronasal = 9 %, Nasal pillows = 9 %	Patient-reported leaks = 65% CPAP mask pressure on the skin = 48% Uncomfortable mask = 30%	No statistically significant association between the reported CPAP-adherence and the satisfaction rate with the mask.
Borel et al. 2013, ⁶ Binary questions	2311 patients Mean 0.38±0.3 yrs Mean 5.39±1.92 h/day	Nasal = 62.4% Oronasal = 26.2% Nasal Pillows = 11.4%	Dry mouth = 25.3% Nasal Congestion = 12.16% Ocular irritation = 6.75%	Dry mouth and nasal congestion decrease the proportion of patients adherent to the CPAP (univariable analysis)
Rotty et al. VAS (0-10 score)	1484 patients Median 4.4 years [2.0; 9.7] Median 6.8h/day [5.5- 7.8]	Nasal = 54.4% Oronasal = 28.4% Nasal Pillows = 17.2%	Patient-reported leaks = 75.4% Dry mouth = 70.6% Noisy Mask = 57.5%	Higher VAS scores for dry mouth are associated with CPAP adherence (multivariable analysis). Higher VAS scores for patient reported dry mouth, stuffed nose and noisy mask are associated with ESS Score (multivariable analysis). Higher VAS scores for dry mouth, dry nose and noisy mask are associated with an increased proportion of patients with RES (multivariable analysis).

Values are expressed as they were reported in their original publication (e.g. mean or median). CPAP: Continuous Positive Airway Pressure, ESS: Epworth-Sleepiness-Scale, MRSE: Mask Related Side-Effect, RES: Residual Excessive Sleepiness (ESS score >10), VAS: Visual Analogue Scale.

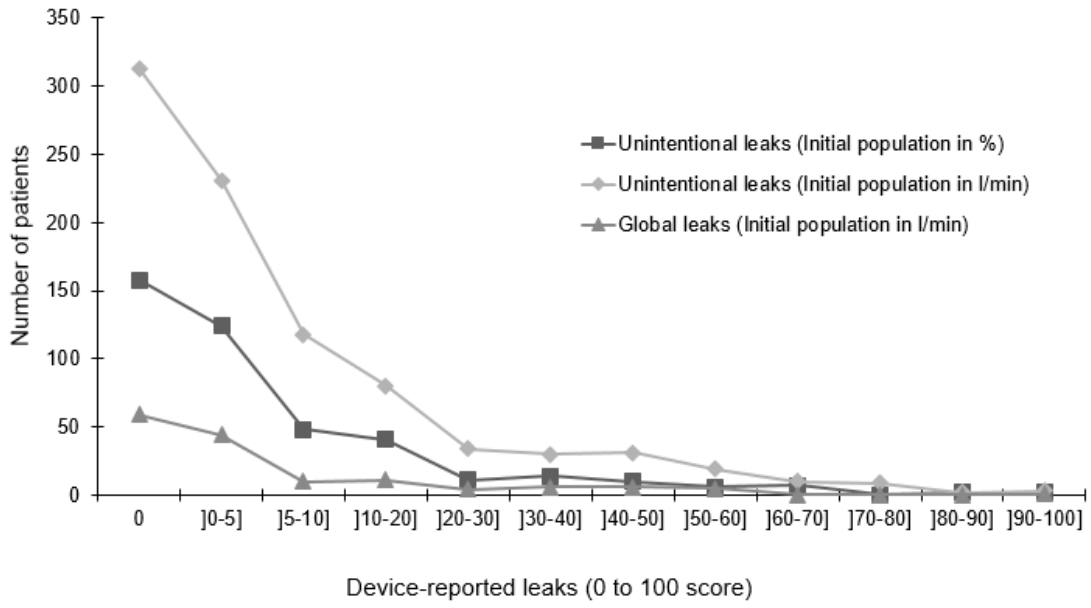


Figure S1. Populations of patients depending on transformed manufacturer expressions of leaks.



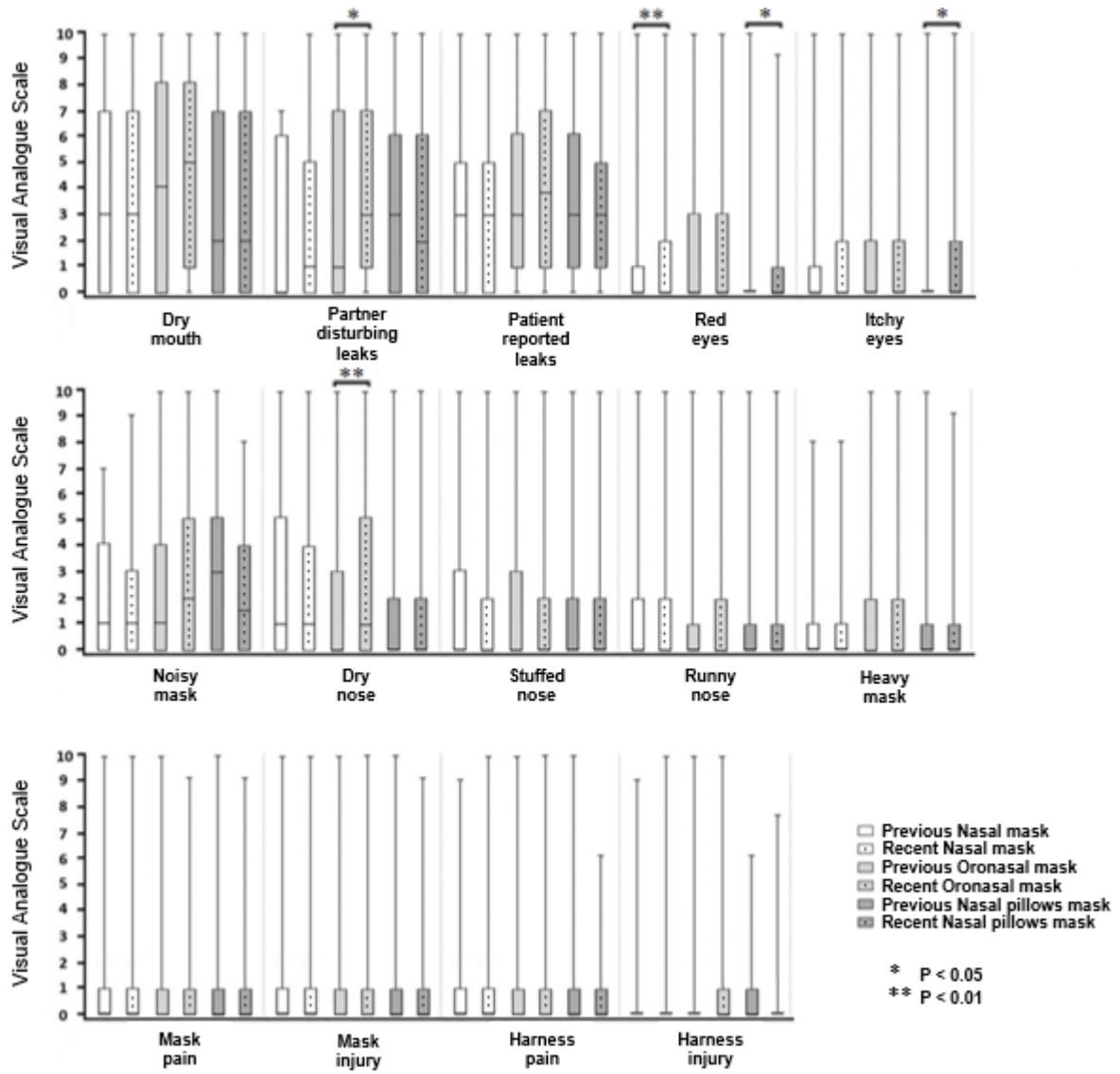


Figure S2. Mask related side-effects categorized by previous (before 2013) or recent masks (since 2013) and subgroups of masks (nasal, oronasal and nasal pillows).



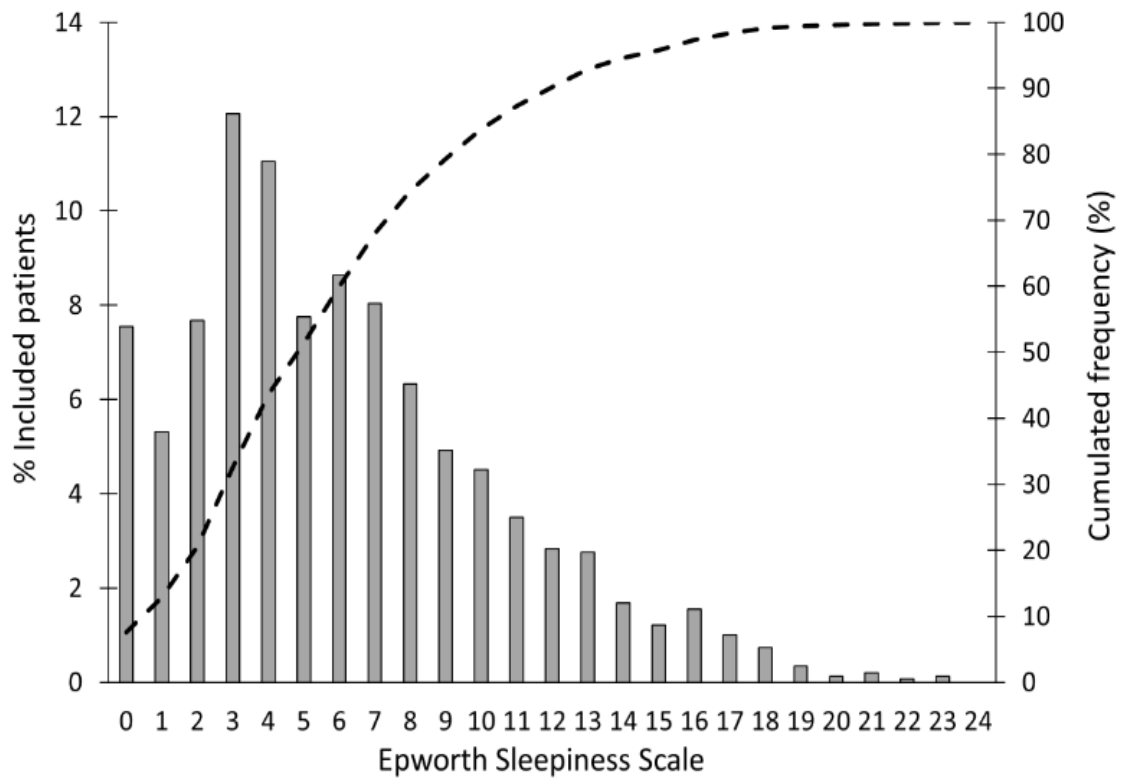


Figure S3. Distribution frequency of the Epworth Sleepiness Scale (ESS) scores. The dashed line corresponds to cumulative frequency.



Bibliographie

ANDRADE, R.G.S., VIANA, F.M., NASCIMENTO, J.A., DRAGER, L.F., MOFFA, A., BRUNONI, A.R., GENTA, P.R., AND LORENZI-FILHO, G. (2018). NASAL VS ORONASAL CPAP FOR OSA TREATMENT. *CHEST* 153, 665–674.

ANDRADE, R.G.S. DE, PICCIN, V.S., NASCIMENTO, J.A., VIANA, F.M.L., GENTA, P.R., AND LORENZI-FILHO, G. (2014). IMPACT OF THE TYPE OF MASK ON THE EFFECTIVENESS OF AND ADHERENCE TO CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE TREATMENT FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA. *J BRAS PNEUMOL* 40, 658–668.

BACHOUR, A., VITIKAINEN, P., VIRKKULA, P., AND MAASILTA, P. (2013). CPAP INTERFACE: SATISFACTION AND SIDE EFFECTS. *SLEEP AND BREATHING* 17, 667–672.

BACHOUR, A., VITIKAINEN, P., AND MAASILTA, P. (2016). RATES OF INITIAL ACCEPTANCE OF PAP MASKS AND OUTCOMES OF MASK SWITCHING. *SLEEP BREATH* 20, 733–738.

BALTZAN, M.A., ELKHOLI, O., AND WOLKOVE, N. (2009). EVIDENCE OF INTERRELATED SIDE EFFECTS WITH REDUCED COMPLIANCE IN PATIENTS TREATED WITH NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE. *SLEEP MEDICINE* 10, 198–205.

BENJAFIELD, A.V., AYAS, N.T., EASTWOOD, P.R., HEINZER, R., IP, M.S.M., MORRELL, M.J., NUNEZ, C.M., PATEL, S.R., PENZEL, T., PÉPIN, J.-L., ET AL. (2019). ESTIMATION OF THE GLOBAL PREVALENCE AND BURDEN OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA: A LITERATURE-BASED ANALYSIS. *THE LANCET RESPIRATORY MEDICINE* 7, 687–698.

BESSAOUD, F, DAURES JP, MOLINARI, N. FREE KNOT SPLINES FOR LOGISTIC MODELS AND THRESHOLD SELECTION. *METHODS AND PROGRAMS IN BIOMEDECINE* 77, 1-9.

BIZIEUX-THAMINY, A., GAGNADOUX, F., BINQUET, C., MESLIER, N., PERSON, C., AND RACINEUX, J.L. (2005). [LONG TERM USE OF NCPAP THERAPY IN SLEEP APNOEA PATIENTS]. *REV MAL RESPIR* 22, 951–957.

BOREL, J.C., TAMISIER, R., DIAS-DOMINGOS, S., SAPENE, M., MARTIN, F., STACH, B., GRILLET, Y., MUIR, J.F., LEVY, P., SERIES, F., ET AL. (2013). TYPE OF MASK MAY IMPACT ON CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE ADHERENCE IN APNEIC PATIENTS. *PLOS ONE* 8, E64382.

BOULOUKAKI, I., GIANNADAKI, K., MERMIGKIS, C., TZANAKIS, N., MAUROUDI, E., MONIAKI, V., MICHELAKIS, S., SIAFAKAS, N.M., AND SCHIZA, S.E. (2014). INTENSIVE VERSUS STANDARD FOLLOW-UP TO IMPROVE CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE COMPLIANCE. *EUR. RESPIR. J.* 44, 1262–1274.

CHAI-COETZER, C.L., LUO, Y.-M., ANTIC, N.A., ZHANG, X.-L., CHEN, B.-Y., HE, Q.-Y., HEELEY, E., HUANG, S.-G., ANDERSON, C., ZHONG, N.-S., ET AL. (2013). PREDICTORS OF LONG-TERM ADHERENCE TO CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN THE SAVE STUDY. *SLEEP* 36, 1929–1937.

CISTULLI, P.A., AND SULLIVAN, C.E. (2019). IN SEARCH OF A GOOD FIT: CPAP THERAPY MASK SELECTION FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA. *RESPIROLOGY* 24, 199–200.

ENGLEMAN, H.M., AND WILD, M.R. (2003). IMPROVING CPAP USE BY PATIENTS WITH THE SLEEP APNOEA/HYPOPNOEA SYNDROME (SAHS). *SLEEP MED REV* 7, 81–99.

EPSTEIN, LAWRENCE J., AND KRISTO D. (2009). CLINICAL GUIDELINE FOR THE EVALUATION, MANAGEMENT AND LONG-TERM CARE OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN ADULTS. *JCSM* 5, 263–276.

GAY, P., WEAVER, T., LOUBE, D., IBER, C., POSITIVE AIRWAY PRESSURE TASK FORCE, STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE, AND AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (2006). EVALUATION OF POSITIVE AIRWAY PRESSURE TREATMENT FOR SLEEP RELATED BREATHING DISORDERS IN ADULTS. *SLEEP* 29, 381–401.



- GOH, K.J., SOH, R.Y., LEOW, L.C., TOH, S.T., SONG, P.R., HAO, Y., LEE, K.C.H., TAN, G.L., AND ONG, T.H. (2019). CHOOSING THE RIGHT MASK FOR YOUR ASIAN PATIENT WITH SLEEP APNOEA: A RANDOMIZED, CROSSOVER TRIAL OF CPAP INTERFACES. *RESPIROLOGY* 24, 278–285.
- GOTTLIEB, D.J. (2017). DOES OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA TREATMENT REDUCE CARDIOVASCULAR RISK?: IT IS FAR TOO SOON TO SAY. *JAMA* 318, 128–130.
- HAS (2010). RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE. *REVUE DES MALADIES RESPIRATOIRES* 27, 806–833.
- HEINZER, R., MARTI-SOLER, H., AND HABA-RUBIO, J. (2016). PREVALENCE OF SLEEP APNOEA SYNDROME IN THE MIDDLE TO OLD AGE GENERAL POPULATION. *THE LANCET RESPIRATORY MEDICINE* 4, E5–E6.
- KOHLER, M., SMITH, D., TIPPETT, V., AND STRADLING, J.R. (2010). PREDICTORS OF LONG-TERM COMPLIANCE WITH CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE. *THORAX* 65, 829–832.
- MESLIER, N., LEBRUN, T., GRILLIER-LANOIR, V., ROLLAND, N., HENDERICK, C., SAILLY, J.C., AND RACINEUX, J.L. (1998). A FRENCH SURVEY OF 3,225 PATIENTS TREATED WITH CPAP FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA: BENEFITS, TOLERANCE, COMPLIANCE AND QUALITY OF LIFE. *EUR. RESPIR. J.* 12, 185–192.
- NINO-MURCIA, G., MCCANN, C.C., AND BLIWISE, D.L. (1989). COMPLIANCE AND SIDE EFFECTS IN SLEEP APNEA PATIENTS TREATED WITH NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE. 5.
- PATIL, S.P., AYAPPA, I.A., CAPLES, S.M., KIMOFF, R.J., PATEL, S.R., AND HARROD, C.G. (2019). TREATMENT OF ADULT OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA WITH POSITIVE AIRWAY PRESSURE: AN AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE SYSTEMATIC REVIEW, META-ANALYSIS, AND GRADE ASSESSMENT. *J CLIN SLEEP MED* 15, 301–334.
- PÉPIN, J.L., LEGER, P., VEALE, D., LANGEVIN, B., ROBERT, D., AND LÉVY, P. (1995). SIDE EFFECTS OF NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE IN SLEEP APNEA SYNDROME. *CHEST* 107, 375–381.
- ROTENBERG, B.W., MURARIU, D., AND PANG, K.P. (2016). TRENDS IN CPAP ADHERENCE OVER TWENTY YEARS OF DATA COLLECTION: A FLATTENED CURVE. *JOURNAL OF OTOLARYNGOLOGY - HEAD & NECK SURGERY* 45.
- ROWLAND, S., AIYAPPAN, V., HENNESSY, C., CATCHESIDE, P., CHAI-COEZTER, C.L., MCEVOY, R.D., AND ANTIC, N.A. (2018). COMPARING THE EFFICACY, MASK LEAK, PATIENT ADHERENCE, AND PATIENT PREFERENCE OF THREE DIFFERENT CPAP INTERFACES TO TREAT MODERATE-SEVERE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA. *JOURNAL OF CLINICAL SLEEP MEDICINE* 14, 101–108.
- SAWYER, A.M., GOONERATNE, N.S., MARCUS, C.L., OFER, D., RICHARDS, K.C., AND WEAVER, T.E. (2011). A SYSTEMATIC REVIEW OF CPAP ADHERENCE ACROSS AGE GROUPS: CLINICAL AND EMPIRIC INSIGHTS FOR DEVELOPING CPAP ADHERENCE INTERVENTIONS. *SLEEP MED REV* 15, 343–356.
- SHAPIRO, G.K., AND SHAPIRO, C.M. (2010). FACTORS THAT INFLUENCE CPAP ADHERENCE: AN OVERVIEW. *SLEEP BREATH* 14, 323–335.
- VALENTIN, A., SUBRAMANIAN, S., QUAN, S.F., BERRY, R.B., AND PARTHASARATHY, S. (2011). AIR LEAK IS ASSOCIATED WITH POOR ADHERENCE TO AUTOPAP THERAPY. *SLEEP* 34, 801–806.
- WEAVER, T.E., MAISLIN, G., DINGES, D.F., BLOXHAM, T., GEORGE, C.F.P., GREENBERG, H., KADER, G., MAHOWALD, M., YOUNGER, J., AND PACK, A.I. (2007). RELATIONSHIP BETWEEN HOURS OF CPAP USE AND ACHIEVING NORMAL LEVELS OF SLEEPINESS AND DAILY FUNCTIONING. 30, 9.
- YU, J., ZHOU, Z., MCEVOY, R.D., ANDERSON, C.S., RODGERS, A., PERKOVIC, V., AND NEAL, B. (2017). ASSOCIATION OF POSITIVE AIRWAY PRESSURE WITH CARDIOVASCULAR EVENTS AND DEATH IN ADULTS WITH SLEEP APNEA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *JAMA* 318, 156–166.





Chapitre 4 :

Facteurs déterminants
de la fuite non-intentionnelle,
rôle du mode de PPC



En préambule à ce chapitre, je préciserai que le travail présenté ici a été piloté par l'équipe de Grenoble, ma contribution se limitant à l'analyse statistique des données et à la modélisation d'une expression commune et unique des différentes expressions de la mesure de la fuite rapportées par les constructeurs.

Généralités sur les fuites

Il existe deux types de fuites associées au traitement par PPC. La fuite intentionnelle, qui se caractérise par des orifices généralement percés dans le masque et qui permet la sortie du dioxyde de carbone et de l'eau lors de l'expiration (LOFASO ET AL., 1995; SCHETTINO ET AL., 2003). C'est une fuite normale de l'utilisation du traitement. A l'inverse, contrairement à la fuite intentionnelle, la fuite non-intentionnelle est une fuite indésirable qui se situe au niveau de la bouche en cas d'interface nasale ou narinaire et/ou au niveau du contact du visage avec l'interface faciale (d'autres fuites non intentionnelles pouvant être liées à des problématiques d'entretien/d'obsolescence comme un trou sur le circuit par exemple). La fuite non intentionnelle est considérée comme un effet indésirable majeur au traitement par PPC. Une étude a montré que les fuites non-intentionnelles étaient indépendamment associées à la diminution de l'observance au traitement (VALENTIN ET AL., 2011). Valentin et al. ont montré, qu'après ajustement sur la pression de traitement, les fuites étaient significativement plus élevées chez les patients SAOS non-observant 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 de 62% et Sp de 65%).

Les fuites non-intentionnelles induisent des effets secondaires qui diminuent l'observance au traitement tels que la bouche sèche, la congestion nasale, l'irritation oculaire ou encore le bruit (BACHOUR ET AL., 2013; FUCHS ET AL., 2002; PEPIN ET AL., 1995). Elles peuvent aussi provoquer un fractionnement du sommeil (MEYER ET AL., 1997; TESCHLER ET AL., 1999) qui peut à terme induire une somnolence diurne excessive et altérer la qualité de vie du patient.



Le mécanisme des fuites a fait l'objet d'une revue de la littérature (LEBRET ET AL., 2017). Cette revue de la littérature a mis en évidence les facteurs potentiellement responsables de fuites (figure 17).

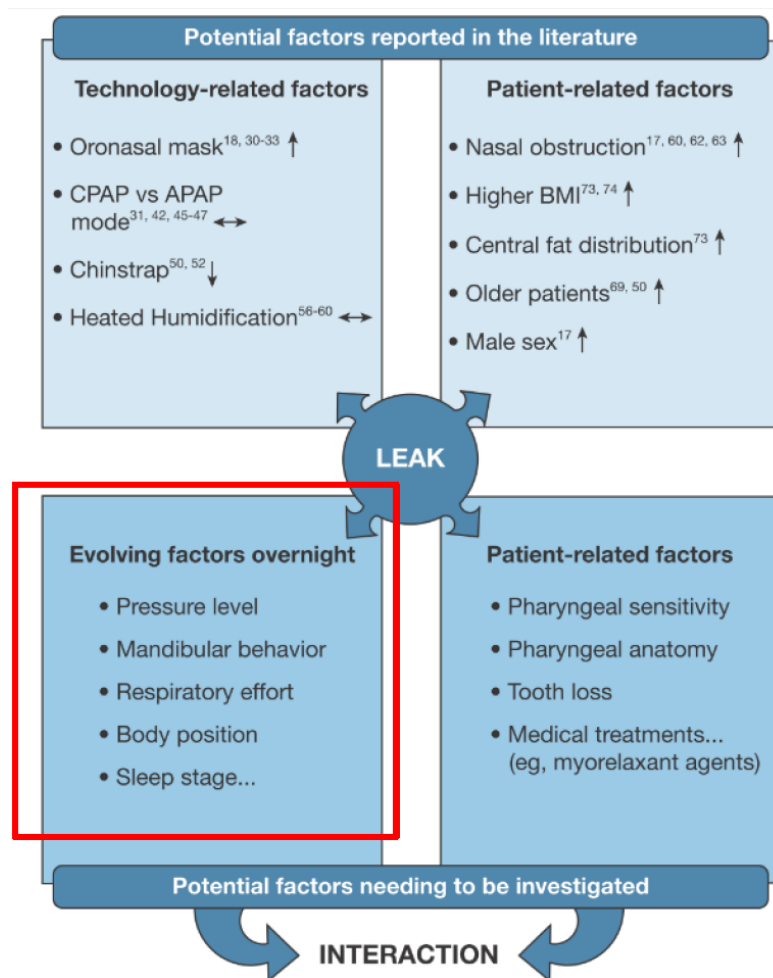


Figure 17. Facteurs contributifs potentiels associés à la fuite non intentionnelle. APAP : automatic positive airway pressure ; CPAP : continuous positive airway pressure ; BMI : body mass index

Cette revue de la littérature a montré que deux types de facteurs étaient potentiellement à l'origine de fuites non-intentionnelles sous PPC : les facteurs évolutifs et les facteurs non-évolutifs. Les facteurs non-évolutifs étaient constitués par le sexe (LEBRET ET AL., 2015), l'âge (KNOWLES ET AL., 2014; WOEHRLER ET AL., 2011), l'IMC (SOPKOVA ET AL., 2009), certaines comorbidités telles que la BPCO (GUERRERO ET AL., 2012) et l'anatomie faciale ou pharyngée (OZBEK ET AL., 1998). D'autres facteurs évolutifs au cours de la nuit tels que la pression de traitement, la position du sommeil, les stades du sommeil et l'effort respiratoire pourraient être responsables de l'apparition des fuites et ont été évalués (LEBRET ET AL., 2018).



Lebret et al. ont montré qu'une ouverture buccale élevée, un niveau de pression important, la position du patient ainsi que le sommeil paradoxal étaient des facteurs qui contribuaient indépendamment à l'émergence de fuites non-intentionnelles. L'interface faciale permettait de réduire les fuites non-intentionnelles en cas d'ouverture de la bouche important ou pendant le sommeil paradoxal.

État de l'art

L'impact du mode fixe par rapport au mode autopiloté a été étudié précédemment. A ce jour, 6 études portent sur le sujet. Dans une revue systématique publiée en 2017, Lebret et al. ont étudié l'impact des modes de PPC (autopiloté versus fixe) sur les fuites non-intentionnelles (LEBRET ET AL., 2018) (*tableau 20*). Les six études randomisées contrôlées (RCT) (sur six) ont rapporté les fuites selon le mode autopiloté ou fixe, quatre d'entre elles ne montrent aucune différence significative entre les modes sur le niveau de fuite (DAMJANOVIC ET AL., 2009; GALETKE ET AL., 2008; TESCHLER ET AL., 1999; WEST ET AL., 2006). Seule une étude rapporte un niveau de fuites non-intentionnelles significativement inférieur en PPC autopilotée par rapport à la PPC fixe (Hukins, 2004). La dernière étude n'a pas étudié la différence entre les modes mais entre les types de masques (BAKKER ET AL., 2012). Bien qu'aucun essai n'ait spécifiquement évalué cette question, ils concluaient à un effet probablement marginal du mode autopiloté sur les fuites non-intentionnelles (LEBRET ET AL., 2018).



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-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 ⁴⁵ /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 (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-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 ⁷ /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)

Tableau 20. Études rapportant des fuites non-intentionnelles entre la PPC fixe et autopilotée

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
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.

*No. at enrollment/final No.

Tableau 20. Suite

En 2016, Pépin et al. ont comparé l'effet de la PPC autopilotée par rapport à la PPC fixe sur la pression artérielle. Cet essai randomisé contrôlé a rapporté un résultat négatif pour son critère de jugement principal qui était la tension artérielle mesurée au cabinet médical, mais a mis en évidence une amélioration de la tension artérielle diastolique moyenne sur 24h dans le groupe traité par PPC fixe (PEPIN ET AL., 2016). Les auteurs ont fait l'hypothèse que le mode autopiloté pouvait augmenter le nombre de micro-éveils et donc le tonus sympathique responsable d'une augmentation de la tension artérielle :

- soit via une augmentation/baisse inappropriée de la pression inductrice de micro-éveils (MARRONE ET AL., 2002; MWENGE ET AL., 2011).
- soit via des fuites non-intentionnelles, ces fuites non-intentionnelles étant un facteur connu d'augmentation de la proportion de micro-éveils (TESCHLER ET AL., 1999) et de dégradation de la qualité du sommeil (BACHOUR ET MAASILTA, 2004).

Afin de vérifier cette dernière hypothèse d'un impact défavorable du mode autopiloté sur le niveau de fuite, une étude ancillaire de l'étude de Pépin et al. a été réalisée.

a) Objectifs de l'étude

L'objectif principal était de comparer le niveau de fuite entre une PPC fixe et une PPC autopilotée après 4 mois de traitement par PPC. Compte tenu de l'importance du type de masque sur les fuites (EBBEN ET AL., 2014; MORTIMORE ET AL., 1998) et du fait que l'influence du type de PPC sur le type de masque utilisé n'a jamais été évaluée, l'objectif secondaire était de comparer les proportions de masques nasaux utilisés dans chaque groupe. À cette fin, nous avons effectué une analyse ancillaire de l'étude AgirSASadom mentionnée ci-dessus (PEPIN ET AL., 2016) .

b) Matériel et méthodes

L'étude a reçu l'approbation par le Comité d'éthique, Comité de protection des personnes Sud-Est V, Grenoble, France (REC No : 09-AGIR-2) et est enregistré sur clinicaltrials.com sous le numéro NCT01090297. Tous les participants ont fourni un consentement éclairé signé pour leur participation. L'étude était un centre unique, un essai comparatif randomisé, à double insu, parallèle, mené pendant 4 mois et visant à comparer l'efficacité de la PPC fixe et autopilotée dans la réduction de la TA chez les patients nouvellement diagnostiqués avec syndrome d'apnée obstructif (OSA).



Les patients atteints de SAOS âgés de 18 à 80 ans pour lesquels un traitement par PPC était indiqué étaient éligibles. Ils ont été recrutés à partir de juin 2010 et le suivi a été achevé en octobre 2012. Les patients répondant aux critères d'éligibilité ont été randomisés pour recevoir soit des traitements fixes, soit des traitements automatiques. Au sein de chaque bras, les patients ont également été répartis au hasard pour recevoir l'une des trois marques de dispositifs de PPC (PHILIPS®, WEINMANN® et RESMED®). Tous les patients étaient initiés à la PPC par des infirmières expérimentées ayant suivi le même protocole : tous les patients étaient systématiquement équipés d'un masque nasal à l'initiation de la PPC, mais un masque facial pouvait être fourni en cas de difficulté majeure à respirer avec le masque nasal lors d'un essai diurne ou pendant le suivi. La pression thérapeutique optimale a été titrée, par un chercheur expert, basé sur la pression du 90^{ème} percentile. Dans le groupe PPC-auto, le delta minimal de la fenêtre de variation de pression était de 5 cmH₂O. À la visite de 4 mois, le type d'interface (nasal ou facial) et l'utilisation d'un humidificateur chauffant ont été recueillies. Les données suivantes étaient également extraites des dispositifs de PPC : pression moyenne (cmH₂O), pression au 90^{ème} percentile (cmH₂O), indice d'apnée-hypopnée résiduelle (événements /h), utilisation moyenne de la PPC (heures / jour) et fuite.

Cette étude portait sur trois marques différentes d'appareils de PPC. Nous étions donc confrontés au problème des différentes définitions et expressions de fuites entre les marques. Pour être capable de comparer les niveaux de fuites, la valeur médiane des fuites a été déterminée pour chaque marque et les fuites ont été classés en conséquence en tant que « grande » (\geq médiane) ou « petite » ($<$ médiane) fuite, indépendamment du mode de PPC.

Analyse statistique

Les données ne suivant pas une distribution gaussienne, elles ont été exprimées sous forme de médianes et d'intervalles interquartiles [Q1 ; Q3]. Les paramètres qualitatifs (caractéristiques et type d'interface) ont été exprimés en nombres et en pourcentages.

Pour atteindre le premier objectif de l'étude, des modèles de régression logistique univariés ont été utilisés pour estimer le lien entre les grandes fuites et les variables d'intérêt.



Les variables d'intérêt étaient les suivantes : âge, indice de masse corporelle, IAH initial, tabagisme actif, hypertension, diabète, IAH résiduel (estimé par la méthode intégrée de PPC), Epworth Sleepiness Scale (ESS), type de masque, humidificateur chauffant, observance, niveau et type de PPC (fixe vs autopiloté).

Ensuite, les covariables avec un $p < 0.15$ en analyse univariée, ont été introduits dans un modèle multivarié. Le rapport de côtes et l'IC à 95% ont été calculés selon la méthode de Woolf, avec un risque alpha de 0.05. La qualité de l'ajustement de ce modèle a été évaluée à l'aide du test de Hosmer-Lemeshow. Pour répondre au deuxième objectif, un test du khi-deux a été utilisé pour comparer la proportion de masques nasaux et oro-nasaux utilisés selon le mode de PPC. D'autres différences dans les caractéristiques du patient entre la PPC fixe et autopilotée ont été testées utilisant un test du khi-deux pour les données catégorielles et un test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour les données quantitatives. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec SAS Enterprise Guide (V.7.1).

c) Résultats

Sur les 322 patients inclus dans l'étude de Pépin et al. (Pépin et al., 2016), les données à 4 mois de 276 patients étaient disponibles. Cependant, parmi les 276 patients, les données de fuites manquaient pour 7 personnes et ont donc été exclues de l'analyse ($n=4$ dans le groupe autopiloté). Les données de 269 patients ont finalement été incluses dans l'analyse (*figure 18*). L'âge médian était de 58 ans [50 ; 64] et 28.3% des patients étaient des femmes. 19.9% sont fumeurs, 66.9% souffrent d'hypertension et 18.2% de diabète.



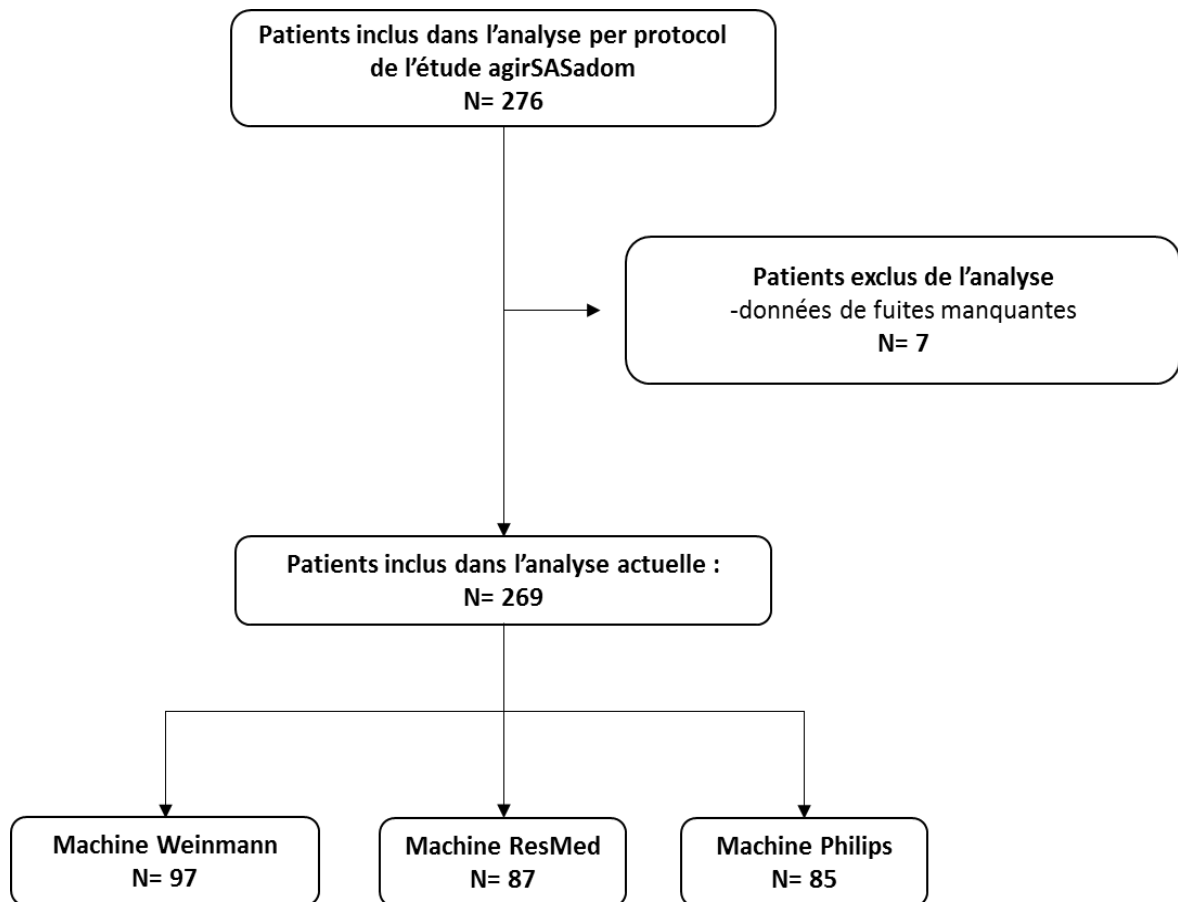


Figure 18. Flow chart de l'étude : patients inclus dans l'analyse

Les données correspondant aux caractéristiques anthropométriques, comorbidités, paramètres de traitement et la sévérité de l'apnée du sommeil sont présentés en [tableau 21](#). Pour répondre à l'objectif secondaire, la proportion de masque de type nasal était identique dans les deux groupes ($p= 0.20$).



	Population générale (n= 269)	PPC-fixe (n= 130)	PPC-auto (n= 139)	P-value
<i>Données anthropométriques et comorbidités</i>				
Age, années	58 [50; 64]	58 [51; 65]	57 [49; 64]	0.51
Sexe, féminin, n (%)	76 (28.3)	36 (27.7)	40 (28.8)	0.84
IMC, kg/m ²	30.1 [27.0 34.8]	31.2 [27.5 35.1]	29.6 [26.6; 34.5]	0.11
Fumeurs actuels, n (%)	51 (19.0)	25 (19.2)	26 (18.7)	0.91
Hypertension, n (%)	180 (66.9)	95 (73.1)	85 (61.2)	0.04
Diabète, n (%)	49 (18.2)	25 (19.2)	24 (17.3)	0.68
<i>Paramètres de traitement</i>				
IAH résiduel, événements/h	3.7 [2.2; 6.9]	3.8 [2.2; 8.0]	3.6 [2.1; 6.3]	0.31
Utilisation de la PPC, h/jour	5.5 [3.9; 6.7]	5.7 [3.9; 6.8]	5.4 [3.8; 6.7]	0.41
Pression, cmH ₂ O	8.5 [7; 10]	9.0 [8; 11]	7.5 [6.5; 9.4]	< 0.0001
Masque facial ^a , n (%)	99 (37.9)	52 (41.9)	47 (34.3)	0.20
Mentonnière ^b , n (%)	5 (1.9)	0 (0)	5 (3.6)	0.06
Humidificateur chauffant ^c , n (%)	130 (48.7)	64 (50)	66 (47.5)	0.68
<i>Sévérité de l'apnée à l'initiation</i>				
IAH, événements /h	39.4 [29.6; 56.9]	39.4 [29.0; 59.1]	39.8 [30.0; 56.6]	0.62
Échelle de somnolence d'Epworth	9 [6; 13]	10 [6; 15]	9 [6; 13]	0.07
IAH : indice d'apnée hypopnée ; IMC : indice de masse corporelle ; PPC : pression positive continue ; les données sont exprimées en % ou médianes [Q1 ; Q3]. ^a le type de masque est manquant pour 8 patients, ^b la mentonnière pour 6 patients est manquante. ^c l'humidificateur chauffant est manquant pour 5 patients.				

Tableau 21. Caractéristiques des patients

Impact du mode de PPC sur les fuites

On n'a pas retrouvé d'association entre le mode de PPC et le niveau de fuites (supérieures à la médiane) (analyse univariée p= 0.52, [tableau 22](#)).

Autres facteurs associés aux fuites

Dans l'analyse univariée, le tabagisme actif, le niveau de pression moyen et l'utilisation d'un masque oro-nasal étaient positivement associés à un risque accru de fuites (supérieures à la médiane) dans l'ensemble de la population ([tableau 22](#)). Le mode de PPC n'était pas associé à un risque de fuite supérieur à la médiane (objectif principal).



Dans l'analyse multivariée, l'utilisation d'un masque oro-nasal et le niveau de pression moyen sont restés indépendamment associés à un risque plus élevé de fuites supérieures à la médiane.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	[IC 95%]	p-value	OR	[IC 95%]	p-value
Age, années	1.01	[0.99; 1.03]	0.37			
Sexe, féminin	0.78	[0.46; 1.32]	0.35			
IMC, kg/m ²	1.02	[0.98; 1.05]	0.41			
IAH actuel, évènements/h	1.01	[0.99; 1.02]	0.36			
Fumeurs actuel	2.10	[1.12; 3.93]	0.02			
Hypertension	0.98	[0.59; 1.63]	0.93			
Diabète	1.42	[0.76; 2.64]	0.27			
IAH résiduel, évènements/h	1.05	[0.99; 1.11]	0.10			
Utilisation de la PPC, h/ jour	0.95	[0.84; 1.07]	0.38			
Pression fixe	1.17	[0.73; 1.89]	0.52			
Pression, cmH ₂ O	1.25	[1.11; 1.41]	0.0003	1.19	[1.05; 1.35]	0.008
Masque facial	2.75	[1.64; 4.61]	0.0001	2.23	[1.30; 3.83]	0.004
Mentonnière	0.71	[0.12; 4.35]	0.71			
Humidificateur chauffant	1.18	[0.73; 1.90]	0.51			

IMC : indice de masse corporelle ; IAH : indice d'apnée hypopnée ; PPC : pression positive continue ; OR : odds ratio.

Tableau 22. Analyse de régression logistique avec « fuites au-dessus de la valeur médiane » comme variable d'intérêt.

La comparaison entre le mode fixe et le mode autopiloté a montré un niveau de pression médian plus élevé pour la PPC fixe que le mode autopiloté. Il n'y avait pas de différence dans le type de masque, l'utilisation de mentonnière ou d'un humidificateur chauffant entre les groupes (*tableau 23*).



	PPC-fixe (n= 130)	PPC-auto (n= 139)	P-value
<i>Machine</i>			
IAH résiduel, évènements/h	3.7 [2.2; 8.0]	3.6 [2.1; 6.5]	0.38
Utilisation de la PPC, h/jour	5.7 [3.9; 6.7]	5.3 [3.8; 6.7]	0.35
Pression, cmH ₂ O	9.0 [8; 11]	7.5 [6.5; 9.4]	< 0.0001
<i>Masque</i>			
facial ^a , n (%)	52 (41.6)	49 (35.3)	0.29
Mentonnière ^b , n (%)	0 (0)	6 (4.23)	NA
Humidificateur chauffant ^c , n (%)	64 (49.6)	67 (47.2)	0.69
IMC : indice de masse corporelle ; IAH : indice d'apnée hypopnée ; PPC : pression positive continue ; les données sont exprimées en % ou médianes [Q1 ; Q3]. ^a données manquantes chez 8 patients, ^b données manquantes chez 6 patients ^c données manquantes chez 5 patients.			

Tableau 23. Comparaison entre la PPC fixe et autopilotée

d) Discussion des résultats

À notre connaissance, il s'agit de la première étude à évaluer l'impact d'un type de PPC sur les fuites entre différentes marques de dispositifs. Nous avons donc dû surmonter les problèmes liés aux différentes méthodes de définition et de notification des fuites entre fabricants, ce qui empêchait la comparaison directe des données. De plus, cela prêle à confusion dans la pratique clinique de routine (SCHWAB ET AL., 2013). Les seuils de fuite « acceptables » proposés par les fabricants sont arbitraires et ne sont pas liés aux résultats cliniques. De plus, la quantité de fuite requise pour affecter l'efficacité du traitement par PPC et l'observance du traitement par le patient reste inconnue (SCHWAB ET AL., 2013). Nous avons donc proposé une méthode pour comparer les données de fuite de différentes marques d'appareils de PPC, en utilisant la valeur de fuite médiane comme seuil pour chaque marque. Une autre solution aurait peut-être consisté à analyser les valeurs extrêmes (par exemple, 10^{ème} et 90^{ème} centiles) Cependant, cela aurait impliqué d'utiliser uniquement les données des patients présentant des valeurs de fuite extrêmes et aurait réduit considérablement la taille de l'échantillon analysé. Enfin, il n'a pas été possible d'utiliser les définitions des seuils de fuite « acceptables » proposés par les fabricants pour comparer les données de fuite entre marques, en raison du biais de sélection introduit par l'analyse per protocol. En effet, lors de la visite de suivi après 4 mois, l'échantillon inclus démontrait une bonne observance à la PPC (5.5 [3.9; 6.7] heures / jour) et seuls 4 patients avaient des fuites supérieures aux seuils de fuite du fabricant.



Le fait que la PPC autopilotée ne soit pas associée à des fuites plus importantes confirme les résultats d'autres études impliquant des échantillons plus petits (BAKKER ET AL., 2012; DAMJANOVIC ET AL., 2009; GALETKE ET AL., 2008; TESCHLER ET AL., 1999; WEST ET AL., 2006). Bien que ces études n'aient pas été conçues spécifiquement pour traiter le problème des fuites, aucune différence de fuite n'a été constatée entre les modes fixes et autopilotés (LEBRET ET AL., 2017). Nos résultats montrent également que le type de PPC n'influence pas la sélection du masque. Par conséquent, bien que cette analyse ne fasse pas partie des mesures des résultats de l'étude initiale et constitue une analyse post-hoc, ni les fuites ni les interfaces ne semblent avoir contribué à la différence de pression artérielle diastolique sur 24 heures entre la PPC autopilotée et fixe trouvée dans l'étude de Pépin et al. (PEPIN ET AL., 2016).

Cette étude a mis en évidence certains facteurs liés aux fuites. Premièrement, le niveau de pression était associé positivement à un risque de fuite supérieur au niveau médian de fuite. Ceci est bien connu des cliniciens et concordant avec nos résultats précédents qui ont identifié des niveaux élevés de PPC en tant que facteur indépendant lié à la fuite non intentionnelle (LEBRET ET AL., 2018); ceci renforce la validité de la méthode utilisée dans la présente étude pour analyser les fuites. Deuxièmement, le masque oro-nasal était également un facteur indépendant contribuant à la fuite. La capacité des masques oro-nasaux à contrôler les fuites non intentionnelles reste controversée (LEBRET ET AL., 2017, 2018); plusieurs études antérieures comparant les interfaces oro-nasales et nasales ont montré des fuites plus importantes avec les masques oro-nasaux (BAKKER ET AL., 2012; EBBEN ET AL., 2012, 2014; TEO ET AL., 2011). Bien que, dans la pratique clinique, ils soient couramment adaptés pour surmonter les fuites buccales présumées, nos résultats ont montré que les masques oro-nasaux pouvaient ne pas être une stratégie efficace pour réduire les fuites dans l'ensemble de la population. Enfin, le tabagisme actif était significativement lié au taux de fuite dans l'analyse univariée. Ce résultat intéressant est probablement dû au niveau plus élevé de résistance nasale causé par l'augmentation de la réponse inflammatoire en raison de la consommation de tabac (KRISHNAN ET AL., 2014; VIRKKULA ET AL., 2007). Ceci est un facteur clé dans la persistance de l'ouverture de la bouche et de la respiration buccale sous PPC (GEORGALAS, 2011; LEBRET ET AL., 2015) favorisant les fuites buccales.



On pourrait émettre l'hypothèse que les fumeurs seraient donc plus susceptibles de porter un masque oro-nasal, ce qui pourrait expliquer pourquoi cette variable n'était plus significative dans l'analyse multivariée (facteur de confusion).

e) Conclusion

En conclusion, la présente analyse a montré que le type de PPC n'affectait pas le volume des fuites, en utilisant une méthode originale pour normaliser la définition des fuites entre différentes marques de dispositifs. De plus, le type d'interface utilisé par les patients n'était pas influencé par le mode de PPC. Cependant, la mesure et le signalement des fuites restent confus, tant pour les cliniciens que pour les essais cliniques. Les fabricants doivent s'efforcer de normaliser le signalement des fuites, comme recommandé par le consensus de l'American Thoracic Society (SCHWAB ET AL., 2013).





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

Short title: Comparison of Auto versus Fixed-CPAP on air-leak in Obstructive Sleep Apnea

Marius LEBRET, PT, PhD^{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 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.

⁹ Cabinet de pneumologie, Echirrolles, France

Correspondence should be addressed to Marius Lebret ; mariuslebret@gmail.com



Abstract

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. This study is an ancillary analysis of a randomized, double-blind, parallel, controlled trial over 4 months, comparing fixed- and auto-CPAP 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 of 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 “above the median” or “below the median”. Data from 269 patients were analyzed. The univariate analysis showed tobacco consumption, CPAP level and oro-nasal masks were associated with leaks above the median value but not type of CPAP. The multivariate analysis showed only CPAP level and oro-nasal masks were associated with leaks below the median. There were no differences in the types of mask used between fixed- and auto-CPAP. There was no impact of type of CPAP on leaks or the type of interface used. We used a method based on the median leak value to standardize comparisons across devices which report leaks with different definitions.

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



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 multifactorial [7] 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 stage [8]. Auto-CPAP was initially used for pressure titration [9] but is now largely deployed for long-term CPAP treatment [10]. 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 compliance [11].

In the AgirSASadom study, a large randomized controlled trial (RTC) (n=322) that compared the impact of auto-adjusting CPAP versus fixed CPAP on blood pressure (BP) in OSA, auto-CPAP did not reduce 24h diastolic blood pressure as efficiently as fixed-CPAP [12]. This might be due to micro-arousals caused by variations in therapeutic pressures during sleep [13, 14] as well as unintentional leakage [15, 16] caused by sudden increases in therapeutic pressure in response to respiratory events. In a previous systematic review [7], 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, 17-20]. 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 [21, 22], 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 mentioned above [12]

Materials and 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 elsewhere [12].

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.

TABLE 1: Leak data reported for each device brand and CPAP mode

Type of device	Definition of leak data	Fixed –CPAP group	Auto-CPAP group
WEINMANN	Time spent with large leakage expressed in %	0.4 (0.0 ; 2.4)	1.5 (0.1 ; 4.5)
RESMED DEVICES	Median non-intentional leakage expressed in L/min	1.2 (0.0 ; 2.4)	1.2 (0.0 ; 3.6)
	95 th percentile of non-intentional leakage expressed in L/min	12.0 (6.0 ; 21.6)	10.8 (6.0 ; 16.8)
PHILIPS DEVICES	Mean total leakage expressed in L/min	39.6 (35.2 ; 41.5)	36.0 (33.5 ; 40.2)
	90 th percentile of total leakage expressed in L/min	47.9 (42.0 ; 51.1)	45.1 (41.0 ; 49.5)

Data are expressed as medians (25th; 75th) and means (SD). Device names: Somnosmart 2 for Weinmann, S8 Spirit 2 for Resmed and Remstar Auto for Philips.

This table shows how the 3 manufacturers report leakage for each mode of PAP used in the study: fixed or auto. Data reporting differs between each of the CPAP adherence tracking system devices.

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 leak [23], the median leak value was determined for each brand and

leaks were classified accordingly as “above the median” or “below the median”, regardless of CPAP mode. Figure 1 shows the distribution of levels of leak for each brand, with their median values. Further details regarding these methods are provided in the supplemental file.

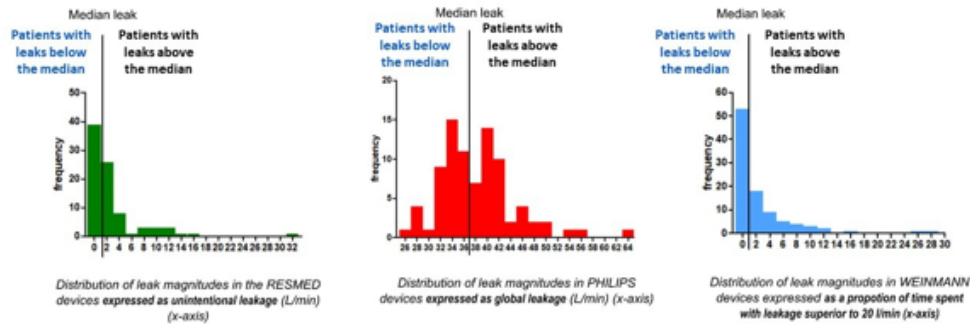


Figure 1 – classification of patients according to leakage reported by machines ; Median leak value was determined for each brand.

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 leaks that were above the median 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.

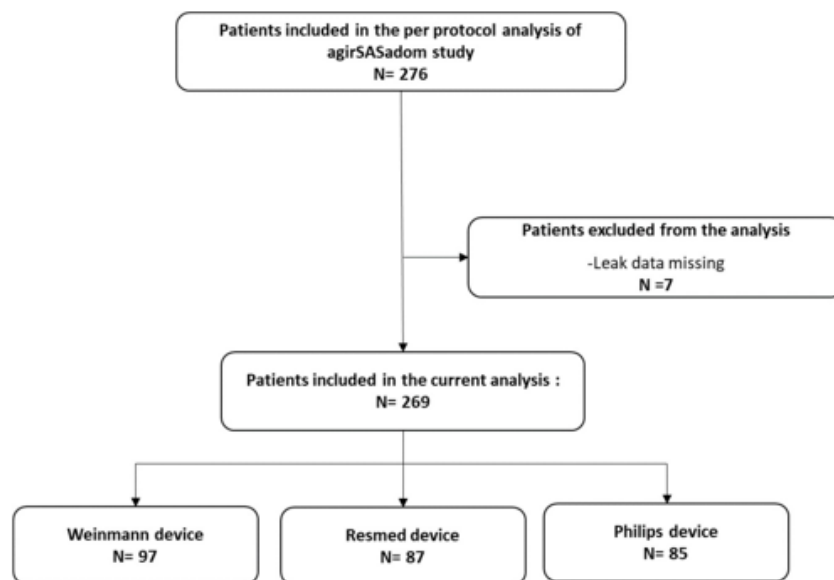


Figure 2 - Study flow chart: patients included in the analysis

TABLE 2] Patient characteristics

Anthropometric data and comorbidities	General population (n=269)	Fixed-CPAP (n=130)	Auto-CPAP (n= 139)	P value
Age, years	58 [50; 64]	58 [51; 65]	57 [49; 64]	0.51
Sex, female, No.(%)	76 (28.3)	36 (27.7)	40 (28.8)	0.84
BMI, kg/m ²	30.1 [27.0 34.8]	31.2 [27.5 35.1]	29.6 [26.6; 34.5]	0.11
Current smoker, No.(%)	51 (19.0)	25 (19.2)	26 (18.7)	0.91
Hypertension, No.(%)	180 (66.9)	95 (73.1)	85 (61.2)	0.04
Diabetes, No.(%)	49 (18.2)	25 (19.2)	24 (17.3)	0.68
Treatment parameters				
Residual AHI, events/h	3.7 [2.2; 6.9]	3.8 [2.2; 8.0]	3.6 [2.1; 6.3]	0.31
CPAP use, hours	5.5 [3.9; 6.7]	5.7 [3.9; 6.8]	5.4 [3.8; 6.7]	0.41
CPAP level, cmH ₂ O	8.5 [7; 10]	9.0 [8; 11]	7.5 [6.5; 9.4]	<0.0001
Oronasal mask ^a , No.(%)	99 (37.9)	52 (41.9)	47 (34.3)	0.20
Chin strap, No.(%) ^b	5 (1.9)	0 (0)	5 (3.6)	0.06
Heated humidifier,	130 (48.7)	64 (50)	66 (47.5)	0.68
Sleep apnea severity at				
AHI, events/h	39.4 [29.6; 56.9]	39.4 [29.0; 59.1]	39.8 [30.0; 56.6]	0.62
Epworth Sleepiness	9 [6; 13]	10 [6; 15]	9 [6; 13]	0.07
<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>				

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 a risk of leaks above the median in the whole population (Table 3). Type of CPAP was not associated with a risk of leaks above the median (primary objective). In the multivariate analysis, use of an oro-nasal mask and mean pressure level remained independently associated with a higher risk of leaks above the median.

TABLE 3] Logistic regression analysis with “leaks above the median value” 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



The results of a sub-analysis based on the manufacturers' recommended thresholds for unintentional leakage are provided in the supplemental file

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.

	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

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

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 leaks above the median leak level. 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 practice [23]. 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 unknown [23]. We thus proposed a method to compare leak data from different brands of CPAP devices, using the median leak-value as a threshold for each brand. Another solution might have been to analyze the extreme values (e.g. 90th and 10th percentile), which may 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. Finally, using the definitions of the “acceptable” leak-thresholds proposed by the manufacturers to compare leak data between brands was not feasible because of the selection bias introduced by the per-protocol analysis. Indeed, at the 4-month follow-up visit, the sample included demonstrated good compliance with CPAP (5.5 [3.9; 6.7] hours/night) and only 4 patients experienced leakage above the manufacturer leak-thresholds.

The fact that auto-CPAP was not associated with larger leaks confirms the results of other studies that involved smaller samples [7]. 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 results also showed that the type of CPAP did not influence mask selection. Therefore, although this analysis was not part of the outcomes measures of the original study and constitutes a post-hoc analysis, 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. [12].

needed to determine if there is a threshold leak level above which there is a negative impact on the effectiveness of CPAP treatment.



Data Availability

The data to support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

Conflicts of Interest

Author M Lebet 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 Lebet has received personal fees and non-financial support from Air liquid Medical System and Sefam unrelated to the submitted work. The other authors declared no conflict of interest

Funding Statement

This study received no funding

Acknowledgments

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

Supplementary Materials

Details regarding the methods used to compare level of leaks between brands of devices are provided in the supplemental file.



References

1. Lévy P, Kohler M, [McNicholas WT](#), et al. (2015) Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primer* 1:15015.
2. Sullivan CE, [Issa FG](#), Berthon-Jones M, Eves L. (1981) Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet Lond Engl* 1:862–865.
3. Bachour A, [Maasilta P](#). (2004) Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 126:1248–1254.
4. Valentin A, Subramanian S, Quan SF, Berry RB, Parthasarathy S. (2011) Air Leak is Associated with Poor Adherence to Autopap Therapy. *SLEEP* 34:801–806.
5. 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.
6. Pépin JL, Leger P, Veale D, Langevin B, Robert D, Lévy P. (1995) Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest* 107:375–381.
7. Lebreton M, Martinot J-B, Arnol N, et al. (2017) Factors Contributing to Unintentional Leak During CPAP Treatment: A Systematic Review. *Chest* 151:707–719.
8. Farré R, Montserrat JM, Rigau J, Trepas X, Pinto P, Navajas D. (2002) Response of Automatic Continuous Positive Airway Pressure Devices to Different Sleep Breathing Patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 166:469–473.
9. Gao W, Jin Y, Wang Y, et al. (2011) Is automatic CPAP titration as effective as manual CPAP titration in OSAHS patients? A meta-analysis. *Sleep Breath* 16:329–340.
10. West SD, Jones DR, Stradling JR. (2006) Comparison of three ways to determine and deliver pressure during nasal CPAP therapy for obstructive sleep apnoea. *Thorax* 61:226–231.
11. Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, et al. (2012) Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. *Syst Rev* 1:1–24.
12. Pépin JL, Tamisier R, Baguet JP, et al. (2016) Fixed-pressure CPAP versus auto-adjusting CPAP: comparison of efficacy on blood pressure in obstructive sleep apnoea, a randomised clinical trial. *Thorax* 207700.
13. Marrone O, Insalaco G, Bonsignore MR, Romano S, Salvaggio A, Bonsignore G. (2002) 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* 121:759–767.



14. Fuchs FS, Wiest GH, Frank M, et al. (2002) Auto-CPAP therapy for obstructive sleep apnea: induction of microarousals by automatic variations of CPAP pressure? *Sleep* 25:514–518.
15. Teschler H, Stampa J, Ragette R, Konietzko N, Berthon-Jones M. (1999) Effect of mouth leak on effectiveness of nasal bilevel ventilatory assistance and sleep architecture. *Eur Respir J* 14:1251–1257.
16. Meyer TJ, Pressman MR, Benditt J, et al. (1997) Air leaking through the mouth during nocturnal nasal ventilation: effect on sleep quality. *Sleep* 20:561–569.
17. Bakker JP, Neill AM, Campbell AJ. (2012) Nasal versus oronasal continuous positive airway pressure masks for obstructive sleep apnea: a pilot investigation of pressure requirement, residual disease, and leak. *Sleep Breath* 16:709–716.
18. Teschler H, Wessendorf TE, Farhat AA, Konietzko N, Berthon-Jones M. (2000) Two months auto-adjusting versus conventional nCPAP for obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 15:990–995.
19. Damjanovic D, Fluck A, Bremer H, Müller-Quernheim J, Idzko M, Sorichter S. (2009) Compliance in sleep apnoea therapy: influence of home care support and pressure mode. *Eur Respir J* 33:804–811.
20. Galetke W, Anduleit N, Richter K, Stieglitz S, Randerath WJ. (2008) Comparison of automatic and continuous positive airway pressure in a night-by-night analysis: a randomized, crossover study. *Respir Int Rev Thorac Dis* 75:163–169.
21. Ebben MR, Narizhnaya M, Segal AZ, Barone D, Krieger AC. (2014) A randomised controlled trial on the effect of mask choice on residual respiratory events with continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Med* 15:619–624.
22. Mortimore IL, Whittle AT, Douglas NJ. (1998) Comparison of nose and face mask CPAP therapy for sleep apnoea. *Thorax* 53:290–292.
23. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, et al. (2013) 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* 188:613–620.
24. Leuret M, Arnol N, Martinot J-B, et al. (2018) Determinants of Unintentional Leaks During CPAP Treatment in OSA. *Chest* 153:834–842.
25. Teo M, Amis T, Lee S, Falland K, Lambert S, Wheatley J. (2011) Equivalence of nasal and oronasal masks during initial CPAP titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 34:951–955.
26. Ebben MR, Oyegbile T, Pollak CP. (2012) The efficacy of three different mask styles on a PAP titration night. *Sleep Med* 13:645–649.
27. Krishnan V, Dixon-Williams S, Thornton JD. (2014) Where there is smoke...there is sleep apnea: exploring the relationship between smoking and sleep apnea. *Chest* 146:1673–1680.
28. Virkkula P, Hytönen M, Bachour A, et al. (2007) Smoking and improvement after nasal surgery in snoring men. *Am J Rhinol* 21:169–173.
29. Georgalas C. (2011) The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update. *Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 268:1365–1373.
30. Leuret M, Arnol N, Contal O, et al. (2015) Nasal obstruction and male gender contribute to the persistence of mouth opening during sleep in CPAP-treated obstructive sleep apnoea. *Respirology* 20:1123–1130



Bibliographie

BACHOUR, A., AND MAASILTA, P. (2004). MOUTH BREATHING COMPROMISES ADHERENCE TO NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY. *CHEST* 126, 1248–1254.

BACHOUR, A., VITIKAINEN, P., VIRKKULA, P., AND MAASILTA, P. (2013). CPAP INTERFACE: SATISFACTION AND SIDE EFFECTS. *SLEEP AND BREATHING* 17, 667–672.

BAKKER, J.P., NEILL, A.M., AND CAMPBELL, A.J. (2012). NASAL VERSUS ORONASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE MASKS FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: A PILOT INVESTIGATION OF PRESSURE REQUIREMENT, RESIDUAL DISEASE, AND LEAK. *SLEEP BREATH* 16, 709–716.

DAMJANOVIC, D., FLUCK, A., BREMER, H., MULLER-QUERNHEIM, J., IDZKO, M., AND SORICHTER, S. (2009). COMPLIANCE IN SLEEP APNOEA THERAPY: INFLUENCE OF HOME CARE SUPPORT AND PRESSURE MODE. *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL* 33, 804–811.

EBBEN, M.R., OYEGBILE, T., AND POLLAK, C.P. (2012). THE EFFICACY OF THREE DIFFERENT MASK STYLES ON A PAP TITRATION NIGHT. *SLEEP MED.* 13, 645–649.

EBBEN, M.R., NARIZHNAYA, M., SEGAL, A.Z., BARONE, D., AND KRIEGER, A.C. (2014). A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL ON THE EFFECT OF MASK CHOICE ON RESIDUAL RESPIRATORY EVENTS WITH CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE TREATMENT. *SLEEP MED.* 15, 619–624.

FUCHS, F.S., WIEST, G.H., FRANK, M., HARSCH, I.A., SCHAHIN, S.P., HAHN, E.G., AND FICKER, J.H. (2002). AUTO-CPAP THERAPY FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: INDUCTION OF MICROAROUSALS BY AUTOMATIC VARIATIONS OF CPAP PRESSURE? *SLEEP* 25, 514–518.

GALETKE, W., ANDULEIT, N., RICHTER, K., STIEGLITZ, S., AND RANDERATH, W.J. (2008). COMPARISON OF AUTOMATIC AND CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE IN A NIGHT-BY-NIGHT ANALYSIS: A RANDOMIZED, CROSSOVER STUDY. *RESPIRATION* 75, 163–169.

GEORGALAS, C. (2011). THE ROLE OF THE NOSE IN SNORING AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA: AN UPDATE. *EUR ARCH OTORHINOLARYNGOL* 268, 1365–1373.

GUERRERO, A., MONTSERRAT, J.M., FARRE, R., MASA, F., DURAN, J., AND EMBID, C. (2012). AUTOMATIC CPAP PERFORMANCE IN PATIENTS WITH SLEEP APNEA PLUS COPD. *COPD* 9, 382–389.

HUKINS, C. (2004). COMPARATIVE STUDY OF AUTOTITRATING AND FIXED-PRESSURE CPAP IN THE HOME: A RANDOMIZED, SINGLE-BLIND CROSSOVER TRIAL. *SLEEP* 27, 1512–1517.

KNOWLES, S.R., O'BRIEN, D.T., ZHANG, S., DEVARA, A., AND ROWLEY, J.A. (2014). EFFECT OF ADDITION OF CHIN STRAP ON PAP COMPLIANCE, NIGHTLY DURATION OF USE, AND OTHER FACTORS. *J CLIN SLEEP MED* 10, 377–383.

KRISHNAN, V., DIXON-WILLIAMS, S., AND THORNTON, J.D. (2014). WHERE THERE IS SMOKE...THERE IS SLEEP APNEA: EXPLORING THE RELATIONSHIP BETWEEN SMOKING AND SLEEP APNEA. *CHEST* 146, 1673–1680.

LEBRET, M., ARNOL, N., CONTAL, O., MARTINOT, J.B., TAMISIER, R., PEPIN, J.-L., AND BOREL, J.-C. (2015). NASAL OBSTRUCTION AND MALE GENDER CONTRIBUTE TO THE PERSISTENCE OF MOUTH OPENING DURING SLEEP IN CPAP-TREATED OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA. *RESPIROLOGY* 20, 1123–1130.

LEBRET, M., MARTINOT, J.-B., ARNOL, N., ZERILLO, D., TAMISIER, R., PEPIN, J.-L., AND BOREL, J.-C. (2017). FACTORS CONTRIBUTING TO UNINTENTIONAL LEAK DURING CPAP TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW. *CHEST* 151, 707–719.

- LEBRET, M., ARNOL, N., MARTINOT, J.-B., LAMBERT, L., TAMISIER, R., PEPIN, J.-L., AND BOREL, J.-C. (2018). DETERMINANTS OF UNINTENTIONAL LEAKS DURING CPAP TREATMENT IN OSA. *CHEST* 153, 834–842.
- LOFASO, F., BROCHARD, LAURENT, TOUCHARD, D., HANG, T., HARF, A., AND ISABEY, D. (1995). EVALUATION OF CARBON DIOXIDE REBREATHING DURING PRESSURE SUPPORT VENTILATION WITH AIRWAY MANAGEMENT SYSTEM (BIPAP) DEVICES. *CHEST* 772–778.
- MARRONE, O., INSALACO, G., BONSIGNORE, M.R., ROMANO, S., SALVAGGIO, A., AND BONSIGNORE, G. (2002). 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* 121, 759–767.
- MEYER, T.J., PRESSMAN, M.R., BENDITT, J., MCCOOL, F.D., MILLMAN, R.P., NATARAJAN, R., AND HILL, N.S. (1997). AIR LEAKING THROUGH THE MOUTH DURING NOCTURNAL NASAL VENTILATION: EFFECT ON SLEEP QUALITY. *SLEEP* 20, 561–569.
- MORTIMORE, I.L., WHITTLE, A.T., AND DOUGLAS, N.J. (1998). COMPARISON OF NOSE AND FACE MASK CPAP THERAPY FOR SLEEP APNOEA. *THORAX* 53, 290–292.
- MWENGE, G.B., DURY, M., DELGUSTE, P., AND RODENSTEIN, D. (2011). RESPONSE OF AUTOMATIC CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE DEVICES IN A NORMAL SUBJECT. *EUR. RESPIR. J.* 37, 1530–1533.
- OZBEK, M.M., MIYAMOTO, K., LOWE, A.A., AND FLEETHAM, J.A. (1998). NATURAL HEAD POSTURE, UPPER AIRWAY MORPHOLOGY AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA SEVERITY IN ADULTS. *EUR J ORTHOD* 20, 133–143.
- PÉPIN, J.L., LEGER, P., VEALE, D., LANGEVIN, B., ROBERT, D., AND LÉVY, P. (1995). SIDE EFFECTS OF NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE IN SLEEP APNEA SYNDROME. *CHEST* 107, 375–381.
- PÉPIN, J.L., TAMISIER, R., BAGUET, J.P., LEPAULLE, B., ARBIB, F., ARNOL, N., TIMSIT, J.F., AND LÉVY, P. (2016). FIXED-PRESSURE CPAP VERSUS AUTO-ADJUSTING CPAP: COMPARISON OF EFFICACY ON BLOOD PRESSURE IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA, A RANDOMISED CLINICAL TRIAL. *THORAX* 71, 726–733.
- SCHETTINO, G.P.P., CHATMONGKOLCHART, S., HESS, D.R., AND KACMAREK, R.M. (2003). POSITION OF EXHALATION PORT AND MASK DESIGN AFFECT CO₂ REBREATHING DURING NONINVASIVE POSITIVE PRESSURE VENTILATION*: *CRITICAL CARE MEDICINE* 31, 2178–2182.
- SCHWAB, R.J., BADR, S.M., EPSTEIN, L.J., GAY, P.C., GOZAL, D., KOHLER, M., LÉVY, P., MALHOTRA, A., PHILLIPS, B.A., ROSEN, I.M., ET AL. (2013). AN OFFICIAL AMERICAN THORACIC SOCIETY STATEMENT: CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE ADHERENCE TRACKING SYSTEMS. THE OPTIMAL MONITORING STRATEGIES AND OUTCOME MEASURES IN ADULTS. *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE* 188, 613–620.
- SOPKOVA, Z., DORKOVA, Z., AND TKACOVA, R. (2009). PREDICTORS OF COMPLIANCE WITH CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE TREATMENT IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND METABOLIC SYNDROME. *WIEN. KLIN. WOCHENSCHR.* 121, 398–404.
- TEO, M., AMIS, T., LEE, S., FALLAND, K., LAMBERT, S., AND WHEATLEY, J. (2011). EQUIVALENCE OF NASAL AND ORONASAL MASKS DURING INITIAL CPAP TITRATION FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME. *SLEEP* 34, 951–955.
- TESCHLER, H., STAMPA, J., RAGETTE, R., KONIETZKO, N., AND BERTHON-JONES, M. (1999). EFFECT OF MOUTH LEAK ON EFFECTIVENESS OF NASAL BILEVEL VENTILATORY ASSISTANCE AND SLEEP ARCHITECTURE. *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL* 14, 1251–1257.
- VALENTIN, A., SUBRAMANIAN, S., QUAN, S.F., BERRY, R.B., AND PARTHASARATHY, S. (2011). AIR LEAK IS ASSOCIATED WITH POOR ADHERENCE TO AUTOPAP THERAPY. *SLEEP* 34, 801–806.



VIRKKULA, P., HYTÖNEN, M., BACHOUR, A., MALMBERG, H., HURMERINTA, K., SALMI, T., AND MAASILTA, P. (2007). SMOKING AND IMPROVEMENT AFTER NASAL SURGERY IN SNORING MEN. *AM J RHINOL* 21, 169–173.

WEST, S.D., NICOLL, D.J., AND STRADLING, J.R. (2006). PREVALENCE OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES. *THORAX* 61, 945–950.

WOEHRLE, H., GRAML, A., AND WEINREICH, G. (2011). AGE- AND GENDER-DEPENDENT ADHERENCE WITH CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY. *SLEEP MEDICINE* 12, 1034–1036.





Chapitre 5 :

Individualisation
du traitement des fuites
sous PPC



État de l'art

La Pression Positive Continue (PPC) est le traitement de première ligne du syndrome d'apnées obstructives du sommeil sévère (SAOS). Cependant, plus de 50% des patients traités par PPC font face à au moins un effet secondaire. Au premiers rang, on retrouve les fuites non-intentionnelles (autour du masque ou par la bouche). Ces fuites diminuent le confort et contribuent à une moindre observance ou à l'abandon du traitement (BACHOUR ET MAASILTA, 2004; VALENTIN ET AL., 2011). Les logiciels des dispositifs récents de PPC fournissent une analyse du niveau de fuites générées au cours du traitement. Cependant, il n'existe aucun seuil clairement défini à partir duquel il conviendrait de mettre en œuvre des moyens de correction de ces fuites. De plus, les méthodes de calcul de mesure des fuites et la terminologie utilisée varient selon les constructeurs de PPC, ce qui complexifie l'interprétation clinique du rapport de fuite fourni par les différents dispositifs de PPC (SCHWAB ET AL., 2013). Une étude exploratoire récente (LEBRET ET AL., 2018) a proposé une méthode d'analyse étiologique de l'apparition des fuites à partir d'enregistrements polysomnographiques réalisés en laboratoire du sommeil chez des patients SAOS traités par PPC. Suite à cette étude, la société NOMICS (Liège Belgique) a finalisé un polygraphe (Brizzy®, marqué CE médical) qui permet d'enregistrer les fuites et de faire une analyse étiologique de ces fuites au moyen du logiciel APIOS® (*figure 19*). Cette analyse est basée sur la même méthodologie que celle décrite dans l'article princeps (LEBRET ET AL., 2018). Elle permet de fournir aux cliniciens un diagnostic étiologique et personnalisé de l'apparition des fuites pour chaque patient exploré.



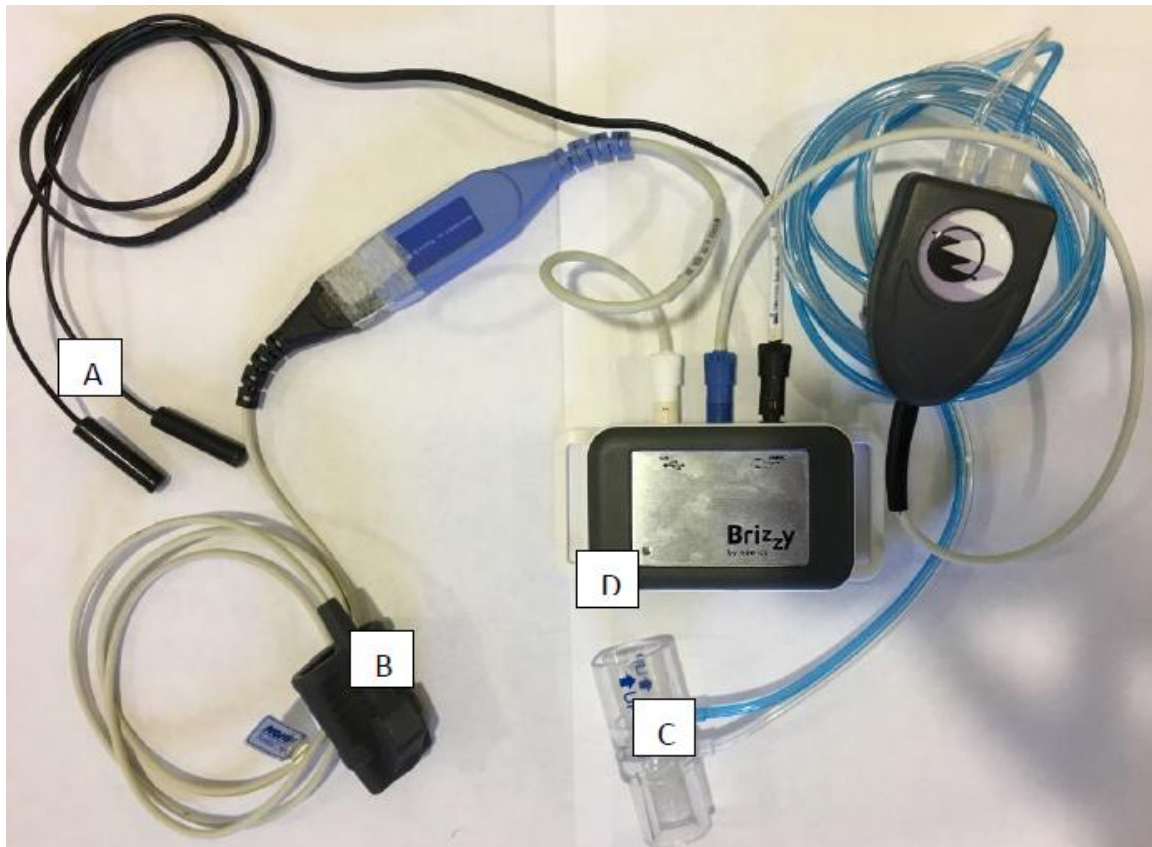


Figure 19. Polygraphe Brizzy® développé par NOMICS. (A) Capteurs de magnétométrie pour la mesure du comportement mandibulaire, (B) oxymètre de pouls, (C) pneumotachographe, (D) boîtier équipé d'un capteur positionnel. La pièce C se clipse directement sur le masque du patient.

a) Objectifs de l'étude

L'objectif principal est d'identifier et de décrire les déterminants des fuites dans une population de patients atteints de SAOS et traités par PPC-auto et au moyen d'une interface nasale. L'objectif secondaire est d'identifier et décrire ces déterminants de façon individuelle, de proposer un traitement spécifique.

b) Matériel et méthodes

Le logiciel APIOS® a enregistré en continu les débits de fuite pour chaque patient tout au long de la nuit, ainsi que des facteurs précédemment identifiés comme déterminants de ces fuites au cours de la nuit (position, mouvement, ouverture de la bouche et pression) (*exemple figure 20*).



Ces enregistrements réalisés en soin courant ont été analysés rétrospectivement au sein de 3 centres (CHU de Montpellier, CHU de Grenoble et la Polyclinique Saint Privat de Boujan sur Libron).

Statistiques

Les données étaient constituées par les mesures de débit de fuite ainsi que de 4 facteurs : ouverture buccale, oscillation mandibulaire, pression de la PPC et position du patient toutes les 10 secondes sur la nuit pour tous les patients. Cela a entraîné un nombre très important de données récoltées. La première étape a été d'effectuer une régression logistique pour calculer quatre rapports de cotes par facteur associé (cités précédemment), par patient, pour un niveau de fuite donné. De cette façon, nous avons obtenu 4 rapports de cote par facteur et par patient soit 50 données par débit de fuite et par facteur.

Une idée originale a été d'utiliser une méta-analyse afin de combiner les résultats des rapports de cotes individuels et de faire une synthèse objective (voir principe à la fin de ce point).

Principe de la méta-analyse

Pour un modèle fixe

Soit k essais qui comparent un effet (A) et un effet (B). Le critère de jugement est le même dans chaque étude. Soit θ_i la valeur de l'effet de l'un des 4 facteurs sur la fuite du i -ème essai.

Notons $\hat{\theta}_i$ une estimation de θ_i faite à partir des résultats du i -ème essai et σ_i^2 la variance de $\hat{\theta}_i$.

Par hypothèse les $\hat{\theta}_i$ sont distribués suivant une loi normale :

$$\hat{\theta}_i \sim \mathbf{N}(\theta_i, \sigma_i^2) \quad i = 1, \dots, k \quad (\text{A})$$

Soit $w_i = 1 / \sigma_i^2$, l'inverse de la variance de l'estimation $\hat{\theta}_i$. Avec cette notation,

$$\hat{\theta}_i \sim \mathbf{N}(\theta_i, w_i^{-1}).$$

L'hypothèse d'homogénéité, décrivant la constance de l'effet quel que soit l'essai, s'écrit :



$$\theta_1 = \dots = \theta_k = \theta \quad (B)$$

La valeur θ est la valeur de l'effet d'un facteur commun à tous les essais.

Estimation de l'effet commun

Pour estimer l'effet commun $\hat{\theta}$ on utilise :

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^k \theta_i w_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (C)$$

qui est la moyenne des estimations réalisées pour chaque essai, pondérée par l'inverse de leur variance. Cette pondération fait que les essais dont les résultats ont une faible variance contribuent fortement à l'estimation commune, contrairement aux essais avec des résultats à forte variance. L'utilisation d'une pondération est rendue nécessaire par le fait que les σ_i^2 ne sont pas égaux entre eux. En effet, si θ_i représente par exemple un rapport des côtes, sa variance σ_i^2 va dépendre des effectifs des groupes et du nombre d'événements survenus dans le groupe contrôle. Ces deux paramètres sont amenés à varier d'un essai à l'autre, interdisant ainsi de faire l'hypothèse de l'égalité des variances. Dans cette situation, nous verrons qu'il est nécessaire de recourir à cette moyenne pondérée afin d'obtenir un estimateur de variance minimale. Pour démontrer que $\hat{\theta}$ est un estimateur de θ , il faut montrer que son espérance mathématique est égale à θ .

$$E(\hat{\theta}) = E\left(\sum_{i=1}^k \hat{\theta}_i w_i / \sum_{i=1}^k w_i\right), \text{ car } 1 / \sum_{i=1}^k w_i \text{ est une constante (les } \sigma_i^2 \text{ étant}$$

considérés comme des constantes par le modèle (A). En appliquant les propriétés linéaires de

$$E(X), \text{ cette expression devient } 1 / \sum_{i=1}^k w_i \times E\left(\sum_{i=1}^k \hat{\theta}_i w_i\right),$$

puis toujours en appliquant les même propriétés

$$1 / \sum_{i=1}^k w_i \times \sum_{i=1}^k E\left(\hat{\theta}_i w_i\right)$$

qui peut encore s'écrire

$$1 / \sum_{i=1}^k w_i \times \sum_{i=1}^k w_i E(\hat{\theta}_i)$$



comme $E(\hat{\theta}_i) = \theta_i$ par définition et comme $\forall i, \theta_i = \theta$ par hypothèse, on obtient finalement :

$$\begin{aligned} E(\hat{\theta}) &= \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i} \sum_{i=1}^k w_i \theta \\ &= \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i} \theta \sum_{i=1}^k w_i \\ &= \theta \end{aligned}$$

Variance

Pour calculer la variance de $\hat{\theta}$ il faut savoir que :

$$\text{var}(aX + b) = a^2 \text{var}(X)$$

à partir de là, la valeur de $\text{var}(\hat{\theta})$ est :

$$\text{var}(\hat{\theta}) = 1 / \sum_{i=1}^k w_i \quad (D)$$

Il apparaît que $\hat{\theta}$ est l'estimateur de θ de variance minimale. En effet, un quelconque autre choix pour les poids w_i conduit à une variance $\text{var}(\hat{\theta})$ supérieure.

En particulier, si aucune pondération n'est utilisée :

$$\text{var}(\hat{\theta}) = 1 / n^2 \sum_{i=1}^k \text{var}(\hat{\theta}_i)$$

On démontre aussi que l'estimateur $\hat{\theta}$ correspond approximativement à l'estimateur du maximum de vraisemblance.

Test d'association

Une statistique permet de tester l'hypothèse nulle $H_0 : \hat{\theta} = \theta_0$. Cette hypothèse correspond à une situation d'absence d'effet du facteur. Ce test est similaire au test réalisé pour un essai, dans le but de savoir si la différence observée entre les deux effets des facteurs est statistiquement significative. θ_0 est la valeur de la mesure de l'effet θ qui correspond à l'absence d'effet du facteur. Elle est variable en fonction de la mesure considérée. Avec le risque relatif ou le rapport des cotes elle vaut 1. Avec le logarithme de ces deux mesures elle vaut zéro comme avec la différence de risque ou avec un effect size.

La variable $\hat{\theta}$ est, sous l'hypothèse nulle, asymptotiquement distribuée suivant une loi normale d'espérance μ_0 et de variance $1 / \sum_{i=1}^k w_i$.



Classiquement dans cette situation, une statistique de test est :

$$Z = \frac{|\hat{\theta} - \theta_0|}{\sqrt{\text{var}(\hat{\theta} - \theta_0)}}$$

qui suit une loi normale centrée réduite. Le carré d'une variable normale centrée réduite est une variable du chi-deux à 1 degré de liberté. En pratique, θ_0 est nulle avec les mesures d'effet utilisées (Les techniques de calcul utilisent en effet le logarithme du risque relatif et du rapport des côtes et non pas directement ces deux indices). En élevant au carré la statistique précédente et en remplaçant θ_0 par 0, on obtient :

$$U = \frac{(\sum_{i=1}^k w_i \hat{\theta}_i / \sum_{i=1}^k w_i)^2}{\left(\sqrt{1 / \sum_{i=1}^k w_i}\right)^2}$$

$$= \frac{(\sum_{i=1}^k w_i \hat{\theta}_i)^2}{(\sum_{i=1}^k w_i)^2} \sum_{i=1}^k w_i$$

D'où

$$U = \left(\sum_{i=1}^k w_i \hat{\theta}_i\right)^2 \sum_{i=1}^k w_i \quad (E)$$

qui suit une loi du chi-deux à 1 degré de liberté (ddl). En pratique, si U dépasse la valeur critique d'une loi du chi-deux à 1 ddl correspondant au seuil de signification α choisi, le test est statistiquement significatif. Il est possible de conclure à l'existence d'un effet non nul, avec un risque de d'erreur inférieur à α .

Test d'hétérogénéité

Sous l'hypothèse d'homogénéité, $\forall i; \theta_i = \theta$, c'est-à-dire $\hat{\theta}_i - \theta$ vaut en moyenne zéro et la variable $(\hat{\theta}_i - \theta) / \sqrt{\text{var}(\hat{\theta}_i)} = (\hat{\theta}_i - \theta) / \sqrt{w_i}$ est approximativement une variable normale centrée réduite. Son carré est donc une variable du chi-deux à 1 degré de liberté. En pratique, θ est inconnu. Il est remplacé par son estimation $\hat{\theta}$ issue de (E), ce qui conduit à une statistique asymptotiquement exacte :

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2 \quad (F)$$



qui suit une loi du chi-deux à k-1 degrés de liberté. En effet la somme de k variables du chi-deux à 1 ddl est une variable du chi-deux à k ddl, mais il existe une relation entre les $\hat{\theta}_i$ et $\hat{\theta}$ (C) qui enlève 1 ddl, conduisant donc bien à k-1 ddl pour (F). Ce test est connu sous le nom de test Q de Cochran.

Un développement algébrique de (G) conduit à une expression dont le calcul est plus facile :

$$Q = \sum_{i=1}^k (w_i \cdot d_i^2) - (\sum_{i=1}^k (w_i d_i))^2 / \sum_{i=1}^k (w_i)$$

En pratique, si Q dépasse la valeur critique d'une loi du chi-deux à k-1 ddl correspondant au seuil de signification α choisi, le test est statistiquement significatif. Il est possible de conclure à l'existence d'une hétérogénéité, avec un risque de d'erreur inférieur à α .

Celle-ci permettant de quantifier le résultat global pour l'ensemble des 50 patients.

Une première étape a consisté en une transformation logarithmique des OR afin de normaliser les données. Ensuite, dans l'environnement de programmation R avec les packages suivants : meta, rmeta, metafor et ggplot2 nous avons calculé l'effet global.

Cette technique nous a donné un odds ratio unique (avec leurs intervalles de confiance de 95% associés) pour chaque variable indépendante et son niveau de fuite. Plusieurs niveaux de fuite ont été analysés afin d'explorer la robustesse des résultats.

En raison d'une inexistence de seuil de fuites non-intentionnelles considérées par consensus comme élevées, l'analyse a été effectuée pour trois seuils arbitraires des fuites non intentionnelles : 5L/min, 10L/min et 20L/min.

Le logiciel APIOS® émettait un résultat indéterminé lorsque 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
- 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) ;



- il y avait moins de 10% ou plus de 90% des intervalles de 10 secondes passés avec une oscillation mandibulaire $>0.3\text{mm}$ ou $<0.3\text{mm}$.

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

- la pression était en dehors de l'intervalle $[1-200]$ cmH_2O
- la pression était inférieure à $4 \text{ cmH}_2\text{O}$
- la fuite était en dehors de l'intervalle $[0-200]$ L/min
- le signal d'abaissement lorsque l'oscillation mandibulaire était supérieure à 45 mm

Calcul du NSN : Le caractère exploratoire de l'analyse induisait une impossibilité de calculer un nombre de sujets à priori. Ainsi, nous avons recueilli et analysé l'ensemble des enregistrements réalisés entre le 1er juin et le 31 décembre 2017 des trois centres.

Cette étude a reçu un avis favorable au comité local d'éthique recherche du CHU de Montpellier (2017-CLER-MTP-12-03) et est enregistrée sur www.clinicaltrials.gov sous le numéro NCT03381508. L'ensemble des patients ont été informés de l'étude et leurs données ont été anonymisées. Aucun patient ne s'est opposé à l'utilisation de ses données personnelles.



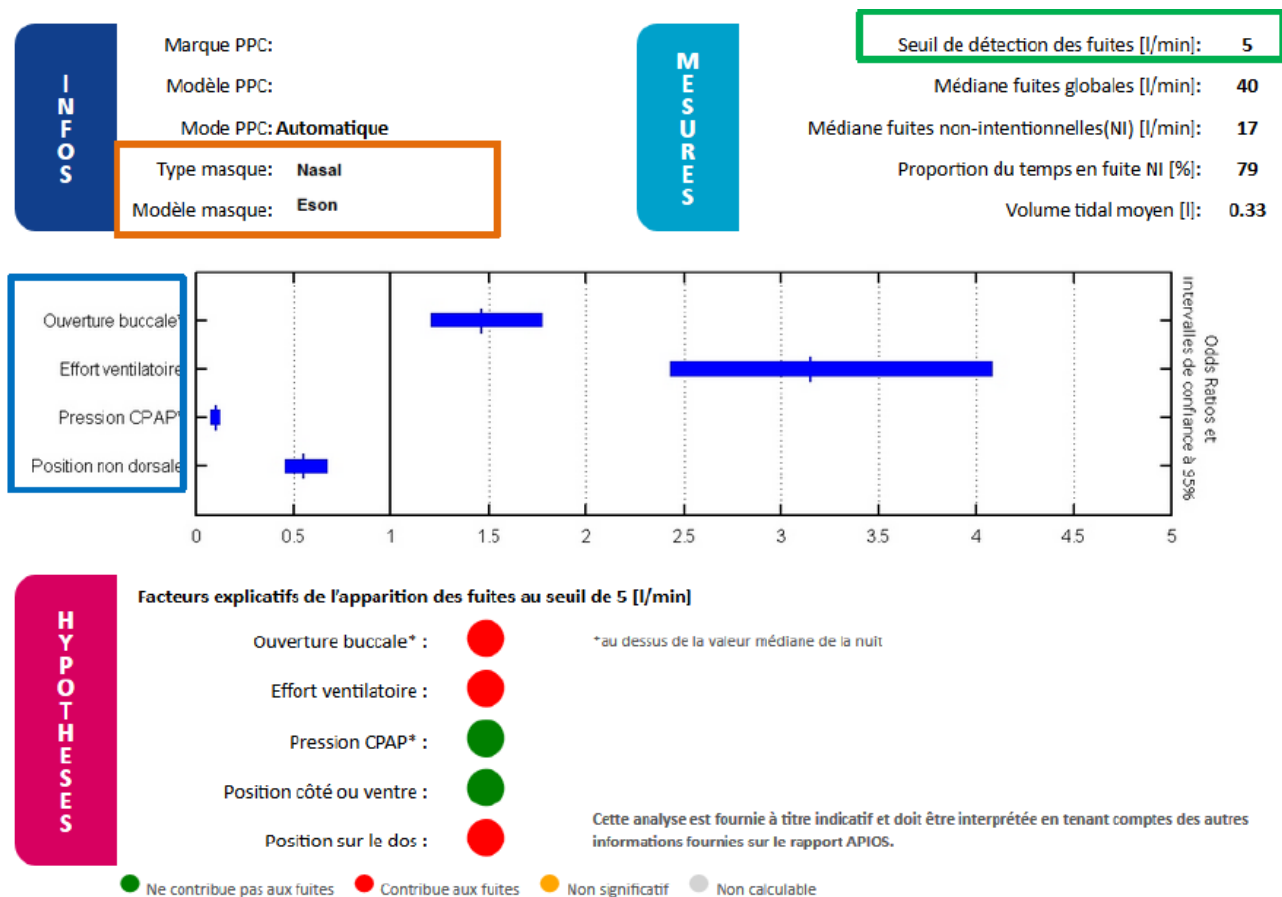


Figure 20. Exemple d'un compte rendu d'analyse automatique des déterminants de fuites par le logiciel APIOS®. L'ouverture buccale correspond à une OB > à la médiane de la nuit ainsi que la pression, la position est celle autre que sur le dos et l'oscillation mandibulaire est >0.3 mm. Ici, le seuil de détection des fuites non-intentionnelles a été fixé préalablement à 5L/min (encadré vert). Le type et le modèle de masque sont aussi précisés pour un calcul précis des fuites (encadré orange). Les résultats montrent que l'ouverture buccale (> à la médiane de la nuit), l'effort ventilatoire (oscillation mandibulaire >0.3 mm) et la position sur le dos contribuent aux fuites contrairement à la pression (> à la médiane de la nuit) et la position sur le côté ou sur le ventre (encadré bleu).

c) Résultats

50 patients ont été inclus dans l'analyse. Les caractéristiques de ceux-ci sont résumées dans le [tableau 24](#).

	Population entière (n = 50)
Caractéristiques démographiques	
Age (années)	65 [57; 75]
Genre, féminin (%)	16 (32)
IMC (kg/m ²)	31.1 [27.4; 35.3]
IAH initial (événements/h)	37.1 [31.0; 46.7]
Fumeurs actifs (%)	5 (10.6)
ESS (score)	11 [9; 15]
Comorbidités^a	
Insuffisance cardiaque chronique (%)	15 (30.6)
Insuffisance respiratoire chronique (%)	6 (12.2)
Hypertension artérielle (%)	24 (50)
Diabète de type 1 (%)	0 (0)
Diabète de type 2 (%)	7 (14.3)
Matériel	
Humidificateur chauffant (%)	17 (34)
Circuit chauffant (%)	2 (4)
Mentonnière (%) ^b	1 (2.2)

Les données sont rapportées en médianes et interquartiles ou effectifs et pourcentages.
^adonnées manquantes chez 3 patients, ^bdonnées manquantes chez 5 patients

Tableau 24. Caractéristiques de la population

Pour répondre aux objectifs, nous avons choisi de représenter les résultats sous deux formes : une représentation populationnelle ([figure 21](#)) et une représentation individuelle ([figure 22](#)).



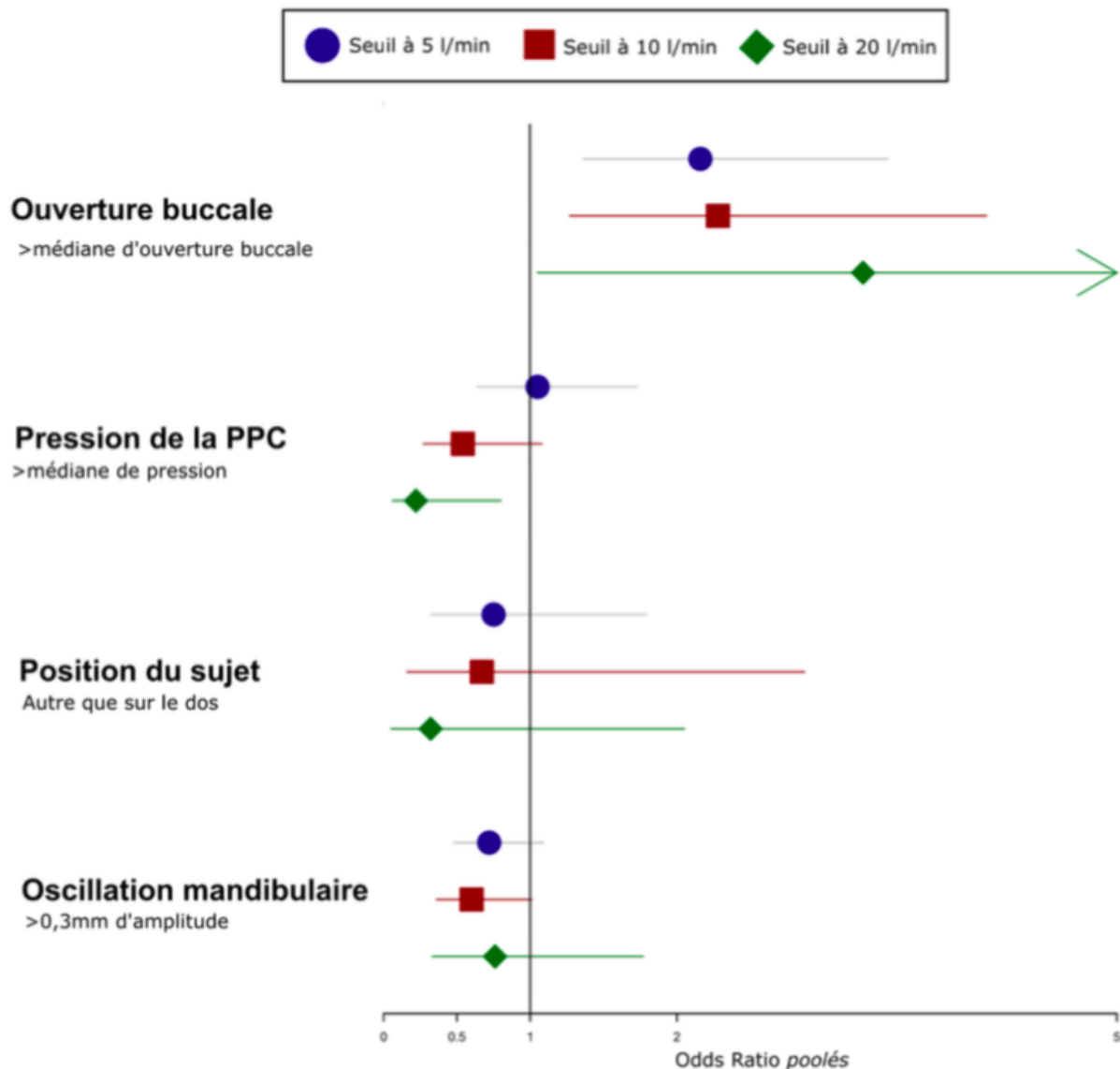


Figure 21. Forest plot des déterminants des fuites

La **figure 21** 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. Les positions et oscillation mandibulaires étaient systématiquement non significativement associées aux fuites.

La **figure 22** illustre la variabilité individuelle du risque de fuite en fonction du déterminant et du seuil de fuite considéré.



Chez certains sujets comme le numéro 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 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 26, la position « autre que sur le dos » réduisait le risque de fuite « position protectrice » (odds ratio proche de 0).



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

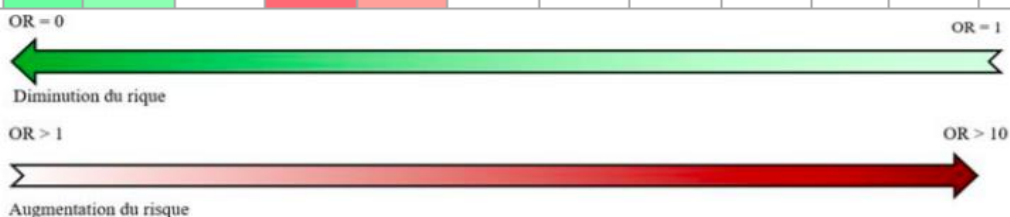


Figure 22. Heat map des données individualisées

Cette figure rapporte l'Odds ratio selon les couleurs suivantes associé à chaque déterminant de fuites. OB : ouverture buccale, OM : oscillation mandibulaire.

Un consensus de prise en charge de chaque patient par 4 professionnels a été réalisé (*figure 23*).

Ce consensus a comporté deux étapes. L'une ou chaque médecin a proposé une solution thérapeutique, plusieurs possibilités s'offraient à eux :

- Augmenter la pression
- Diminuer la pression
- Favoriser le décubitus dorsal
- Limiter le décubitus dorsal
- Mettre un masque facial ou une mentonnière
- Ne rien faire

puis une seconde étape étant celle du consensus à proprement parler des 4 experts avec proposition d'une solution consensuelle en précisant le niveau de confiance dans le consensus (faible, moyen, fort).



Sujets	Ouverture buccale			Pression			Position			Oscillation mandibulaire			niveau consensus	consensus
	5l/ min	10l/ min	20l/ min	5l/ min	10l/ min	20l/ min	5l/ min	10l/ min	20l/ min	5l/ min	10l/ min	20l/ min		
1													Fort	Augmenter pression
2			NC			NC			NC			NC	Moyen	Ne rien faire
3	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Fort	Ne rien faire
4		NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC		NC	NC	Fort	Ne rien faire
5			NC			NC			NC			NC	Moyen	Favoriser DD/oreiller "à trou"
6	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Fort	Ne rien faire
7	NC			NC			NC			NC			Faible	Dimnuer la pression
8			NC			NC			NC			NC	Fort	Augmenter pression
9		NC	NC			NC			NC		NC	NC	Moyen	Dimnuer la pression
10	NC	NC		NC	NC		NC	NC		NC	NC		Fort	Augmenter pression
11	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Fort	Ne rien faire
12	NC	NC		NC	NC		NC	NC		NC	NC		Faible	Limiter DD
13	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Fort	Ne rien faire
14		NC	NC		NC	NC		NC	NC		NC	NC	Fort	masque facial/mentonniere
15		NC	NC		NC	NC		NC	NC		NC	NC	Moyen	masque facial/mentonniere
16			NC			NC			NC			NC	Fort	masque facial/mentonniere
17		NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC		NC	NC	Fort	masque facial/mentonniere
18			NC			NC			NC	NC		NC	Fort	Augmenter pression
19		NC	NC		NC	NC		NC	NC		NC	NC	Fort	masque facial/mentonniere
20			NC			NC			NC			NC	Faible	Favoriser DD/oreiller "à trou"
21			NC			NC			NC			NC	Moyen	Limiter DD
22	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Fort	Ne rien faire
23	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Fort	Ne rien faire
24			NC			NC			NC			NC	Faible	Limiter DD
25							NC	NC	NC				Moyen	Dimnuer la pression
26			NC			NC			NC			NC	Faible	Limiter DD
27													Fort	masque facial/mentonniere
28													Moyen	Augmenter pression
29			NC		NC	NC	NC	NC	NC			NC	Moyen	Dimnuer la pression
30			NC			NC			NC			NC	Fort	masque facial/mentonniere
31		NC	NC		NC	NC			NC	NC		NC	Fort	Limiter DD
32			NC			NC			NC			NC	Fort	Limiter DD
33	NC	NC		NC	NC		NC	NC		NC	NC		Fort	Augmenter pression
34			NC									NC	Faible	Dimnuer la pression
35		NC	NC		NC	NC		NC	NC		NC	NC	Moyen	Augmenter pression
36		NC	NC		NC	NC		NC	NC		NC	NC	Faible	Limiter DD
37										NC	NC	NC	Faible	masque facial/mentonniere
38		NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC		NC	NC	Fort	Dimnuer la pression
39	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Fort	Ne rien faire
40	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Fort	Ne rien faire
41		NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Moyen	Augmenter pression
42	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Fort	Ne rien faire
43			NC			NC	NC	NC	NC			NC	Fort	Augmenter pression
44										NC	NC	NC	Faible	masque facial/mentonniere
45							NC	NC	NC				Fort	Augmenter pression
46	NC		NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Fort	masque facial/mentonniere
47			NC			NC			NC			NC	Moyen	Augmenter pression
48	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Fort	Ne rien faire
49		NC	NC		NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC	Fort	masque facial/mentonniere
50			NC			NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Fort	Dimnuer la pression

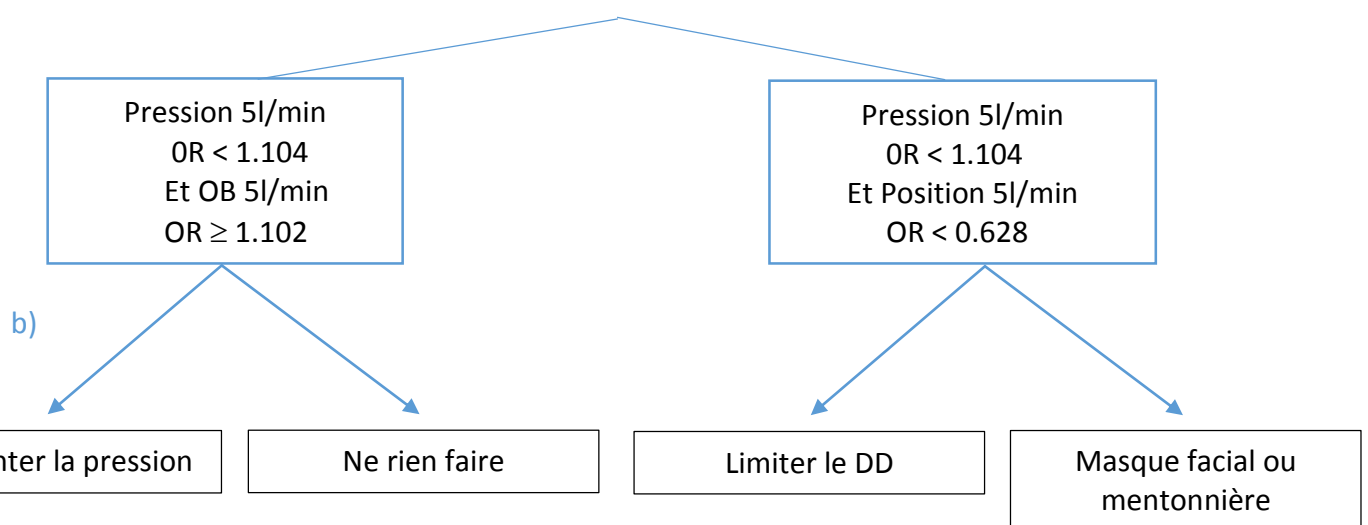
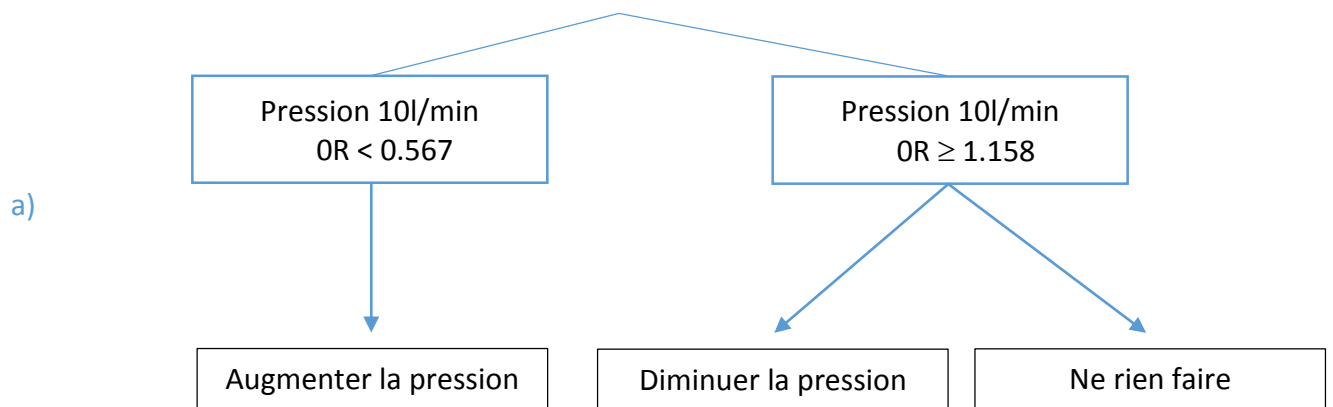
Figure 23. Heat map et consensus de prise en charge

Ce consensus abouti à un coefficient Kappa moyen pour les 4 professionnels de 0.58.

	Professionnel 1	Professionnel 2	Professionnel 3	Professionnel 4
Professionnel 1	1.00	0.60	0.47	0.67
Professionnel 2	0.70	1.00	0.52	0.45
Professionnel 3	0.56	0.61	1.00	0.54
Professionnel 4	0.54	0.47	0.58	1.00

La variable qui est la plus associée au consensus est la pression au seuil de 5L/min et 10L/min.

Elle donne les arbres de décision suivants (*figures 24a et b*).



Figures 24a et b. Arbres décisionnels aboutissant au consensus des fuites



d) Discussion des résultats

Cette analyse nous a montré que seul l'ouverture buccale était un facteur systématiquement associé à un risque accru de fuites, quel que soit le seuil sélectionné. Au seuil de 20L/min, la pression était un facteur protecteur. Au niveau populationnel, seul l'ouverture buccale était un facteur significativement associé aux fuites dans tous les cas. Il convient donc de privilégier les données individuelles pour les autres facteurs surtout que le logiciel APIOS® a pour vocation d'être utilisé par individu afin de mettre en place un traitement personnalisé. Le Heat map présenté en [figure 23](#) répond à cette problématique.

Cependant, ce travail a plusieurs limites. Outre la quantité de fuites mesurées par le système, la gêne rapportée par le patient n'était pas connue. Il serait nécessaire de refaire une analyse dans une sous-population de patients qui rapporteraient cette gêne. Ensuite, l'analyse tient compte de la position du patient mais ne considère pas le changement de position. Ces transitions pourraient influencer de façon plus importante le risque de fuite que la position à proprement parler. Le seuil d'oscillation mandibulaire défini à 0.3 mm, même si basé sur des études publiées (MARTINOT ET AL., 2015, 2017 ; SENNY, 2012), reste discutable quant à la variabilité individuelle. L'effort respiratoire pourrait avoir été sur ou sous-évalué en fonction des patients. Enfin, seuls des patients bénéficiant d'une interface nasale ont été analysés. Nous savons que le type de masque peut influencer les déterminants des fuites (LEBRET ET AL., 2017) et afin de s'affranchir de ce potentiel biais, nous n'avons pas introduit les interfaces faciales et narinaires dans l'analyse sachant que ce sont des interfaces installées en seconde intention. L'application d'une autre durée de fenêtre d'enregistrement que celle de 10 secondes serait aussi possible et permettrait de confirmer les résultats obtenus.

Pour conclure, nous pouvons dire que ce travail a cherché 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 corrections de fuites, basées sur l'analyse du logiciel APIOS® pourrait être envisagée afin d'évaluer l'intérêt clinique en comparaison à une prise en charge identique mais sans l'aide de cette analyse des fuites.



En cas de résultats favorables, l'étape finale pourrait être de coupler à ce logiciel de détermination des fuites non intentionnelles un algorithme de correction de la fuite basée sur un consensus d'expert et de l'intelligence artificielle.



Bibliographie

BACHOUR, A., AND MAASILTA, P. (2004). MOUTH BREATHING COMPROMISES ADHERENCE TO NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY. *CHEST* 126, 1248–1254.

BACHOUR, A., VITIKAINEN, P., VIRKKULA, P., AND MAASILTA, P. (2013). CPAP INTERFACE: SATISFACTION AND SIDE EFFECTS. *SLEEP AND BREATHING* 17, 667–672.

BAKKER, J.P., NEILL, A.M., AND CAMPBELL, A.J. (2012). NASAL VERSUS ORONASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE MASKS FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: A PILOT INVESTIGATION OF PRESSURE REQUIREMENT, RESIDUAL DISEASE, AND LEAK. *SLEEP BREATH* 16, 709–716.

DAMJANOVIC, D., FLUCK, A., BREMER, H., MULLER-QUERNHEIM, J., IDZKO, M., AND SORICHTER, S. (2009). COMPLIANCE IN SLEEP APNOEA THERAPY: INFLUENCE OF HOME CARE SUPPORT AND PRESSURE MODE. *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL* 33, 804–811.

EBBEN, M.R., OYEGBILE, T., AND POLLAK, C.P. (2012). THE EFFICACY OF THREE DIFFERENT MASK STYLES ON A PAP TITRATION NIGHT. *SLEEP MED.* 13, 645–649.

EBBEN, M.R., NARIZHNAYA, M., SEGAL, A.Z., BARONE, D., AND KRIEGER, A.C. (2014). A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL ON THE EFFECT OF MASK CHOICE ON RESIDUAL RESPIRATORY EVENTS WITH CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE TREATMENT. *SLEEP MED.* 15, 619–624.

FUCHS, F.S., WIEST, G.H., FRANK, M., HARSCH, I.A., SCHAHIN, S.P., HAHN, E.G., AND FICKER, J.H. (2002). AUTO-CPAP THERAPY FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: INDUCTION OF MICROAROUSALS BY AUTOMATIC VARIATIONS OF CPAP PRESSURE? *SLEEP* 25, 514–518.

GALETKE, W., ANDULEIT, N., RICHTER, K., STIEGLITZ, S., AND RANDERATH, W.J. (2008). COMPARISON OF AUTOMATIC AND CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE IN A NIGHT-BY-NIGHT ANALYSIS: A RANDOMIZED, CROSSOVER STUDY. *RESPIRATION* 75, 163–169.

GEORGALAS, C. (2011). THE ROLE OF THE NOSE IN SNORING AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA: AN UPDATE. *EUR ARCH OTORHINOLARYNGOL* 268, 1365–1373.

GUERRERO, A., MONTSERRAT, J.M., FARRE, R., MASA, F., DURAN, J., AND EMBID, C. (2012). AUTOMATIC CPAP PERFORMANCE IN PATIENTS WITH SLEEP APNEA PLUS COPD. *COPD* 9, 382–389.

HUKINS, C. (2004). COMPARATIVE STUDY OF AUTOTITRATING AND FIXED-PRESSURE CPAP IN THE HOME: A RANDOMIZED, SINGLE-BLIND CROSSOVER TRIAL. *SLEEP* 27, 1512–1517.

KNOWLES, S.R., O'BRIEN, D.T., ZHANG, S., DEVARA, A., AND ROWLEY, J.A. (2014). EFFECT OF ADDITION OF CHIN STRAP ON PAP COMPLIANCE, NIGHTLY DURATION OF USE, AND OTHER FACTORS. *J CLIN SLEEP MED* 10, 377–383.

KRISHNAN, V., DIXON-WILLIAMS, S., AND THORNTON, J.D. (2014). WHERE THERE IS SMOKE...THERE IS SLEEP APNEA: EXPLORING THE RELATIONSHIP BETWEEN SMOKING AND SLEEP APNEA. *CHEST* 146, 1673–1680.

LEBRET, M., ARNOL, N., CONTAL, O., MARTINOT, J.B., TAMISIER, R., PEPIN, J.-L., AND BOREL, J.-C. (2015). NASAL OBSTRUCTION AND MALE GENDER CONTRIBUTE TO THE PERSISTENCE OF MOUTH OPENING DURING SLEEP IN CPAP-TREATED OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA. *RESPIROLOGY* 20, 1123–1130.

LEBRET, M., MARTINOT, J.-B., ARNOL, N., ZERILLO, D., TAMISIER, R., PEPIN, J.-L., AND BOREL, J.-C. (2017). FACTORS CONTRIBUTING TO UNINTENTIONAL LEAK DURING CPAP TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW. *CHEST* 151, 707–719.



- LEBRET, M., ARNOL, N., MARTINOT, J.-B., LAMBERT, L., TAMISIER, R., PEPIN, J.-L., AND BOREL, J.-C. (2018). DETERMINANTS OF UNINTENTIONAL LEAKS DURING CPAP TREATMENT IN OSA. *CHEST* 153, 834–842.
- LOFASO, F., BROCHARD, LAURENT, TOUCHARD, D., HANG, T., HARF, A., AND ISABEY, D. (1995). EVALUATION OF CARBON DIOXIDE REBREATHING DURING PRESSURE SUPPORT VENTILATION WITH AIRWAY MANAGEMENT SYSTEM (BIPAP) DEVICES. *CHEST* 772–778.
- MARRONE, O., INSALACO, G., BONSIGNORE, M.R., ROMANO, S., SALVAGGIO, A., AND BONSIGNORE, G. (2002). 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* 121, 759–767.
- MEYER, T.J., PRESSMAN, M.R., BENDITT, J., MCCOOL, F.D., MILLMAN, R.P., NATARAJAN, R., AND HILL, N.S. (1997). AIR LEAKING THROUGH THE MOUTH DURING NOCTURNAL NASAL VENTILATION: EFFECT ON SLEEP QUALITY. *SLEEP* 20, 561–569.
- MORTIMORE, I.L., WHITTLE, A.T., AND DOUGLAS, N.J. (1998). COMPARISON OF NOSE AND FACE MASK CPAP THERAPY FOR SLEEP APNOEA. *THORAX* 53, 290–292.
- MWENGE, G.B., DURY, M., DELGUSTE, P., AND RODENSTEIN, D. (2011). RESPONSE OF AUTOMATIC CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE DEVICES IN A NORMAL SUBJECT. *EUR. RESPIR. J.* 37, 1530–1533.
- OZBEK, M.M., MIYAMOTO, K., LOWE, A.A., AND FLEETHAM, J.A. (1998). NATURAL HEAD POSTURE, UPPER AIRWAY MORPHOLOGY AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA SEVERITY IN ADULTS. *EUR J ORTHOD* 20, 133–143.
- PÉPIN, J.L., LEGER, P., VEALE, D., LANGEVIN, B., ROBERT, D., AND LÉVY, P. (1995). SIDE EFFECTS OF NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE IN SLEEP APNEA SYNDROME. *CHEST* 107, 375–381.
- PÉPIN, J.L., TAMISIER, R., BAGUET, J.P., LEPAULLE, B., ARBIB, F., ARNOL, N., TIMSIT, J.F., AND LÉVY, P. (2016). FIXED-PRESSURE CPAP VERSUS AUTO-ADJUSTING CPAP: COMPARISON OF EFFICACY ON BLOOD PRESSURE IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA, A RANDOMISED CLINICAL TRIAL. *THORAX* 71, 726–733.
- SCHETTINO, G.P.P., CHATMONGKOLCHART, S., HESS, D.R., AND KACMAREK, R.M. (2003). POSITION OF EXHALATION PORT AND MASK DESIGN AFFECT CO₂ REBREATHING DURING NONINVASIVE POSITIVE PRESSURE VENTILATION*: *CRITICAL CARE MEDICINE* 31, 2178–2182.
- SCHWAB, R.J., BADR, S.M., EPSTEIN, L.J., GAY, P.C., GOZAL, D., KOHLER, M., LÉVY, P., MALHOTRA, A., PHILLIPS, B.A., ROSEN, I.M., ET AL. (2013). AN OFFICIAL AMERICAN THORACIC SOCIETY STATEMENT: CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE ADHERENCE TRACKING SYSTEMS. THE OPTIMAL MONITORING STRATEGIES AND OUTCOME MEASURES IN ADULTS. *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE* 188, 613–620.
- SOPKOVA, Z., DORKOVA, Z., AND TKACOVA, R. (2009). PREDICTORS OF COMPLIANCE WITH CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE TREATMENT IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND METABOLIC SYNDROME. *WIEN. KLIN. WOCHENSCHR.* 121, 398–404.
- TEO, M., AMIS, T., LEE, S., FALLAND, K., LAMBERT, S., AND WHEATLEY, J. (2011). EQUIVALENCE OF NASAL AND ORONASAL MASKS DURING INITIAL CPAP TITRATION FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME. *SLEEP* 34, 951–955.
- TESCHLER, H., STAMPA, J., RAGETTE, R., KONIETZKO, N., AND BERTHON-JONES, M. (1999). EFFECT OF MOUTH LEAK ON EFFECTIVENESS OF NASAL BILEVEL VENTILATORY ASSISTANCE AND SLEEP ARCHITECTURE. *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL* 14, 1251–1257.
- VALENTIN, A., SUBRAMANIAN, S., QUAN, S.F., BERRY, R.B., AND PARTHASARATHY, S. (2011). AIR LEAK IS ASSOCIATED WITH POOR ADHERENCE TO AUTOPAP THERAPY. *SLEEP* 34, 801–806.



VIRKKULA, P., HYTÖNEN, M., BACHOUR, A., MALMBERG, H., HURMERINTA, K., SALMI, T., AND MAASILTA, P. (2007). SMOKING AND IMPROVEMENT AFTER NASAL SURGERY IN SNORING MEN. *AM J RHINOL* 21, 169–173.

WEST, S.D., NICOLL, D.J., AND STRADLING, J.R. (2006). PREVALENCE OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES. *THORAX* 61, 945–950.

WOEHRLE, H., GRAML, A., AND WEINREICH, G. (2011). AGE- AND GENDER-DEPENDENT ADHERENCE WITH CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY. *SLEEP MEDICINE* 12, 1034–1036.



Chapitre 6 :

Conclusions et perspectives



Au cours de cette thèse, nous avons abordé différents aspects du diagnostic et du traitement du SAHOS :

- Notre publication sur le Brizzy® confirme que le signal Jawac pourrait être utilisé comme méthode de dépistage de masse compte tenu de ses nombreux atouts (simplicité d'utilisation et coût). La prochaine étape comportera deux aspects. Coupler cette mesure à des auto-questionnaires pour augmenter la sensibilité/spécificité de la mesure et comparer cela au gold standard (PSG).

- L'étude InterfaceVent, projet principal de cette thèse a permis de collecter, sur un grand nombre de patients, des données machines mais aussi des données d'effets secondaires perçus par les patients traités au long cours. Il est important de souligner que ces résultats ne concernent que des patients traités au long cours. Seules les données concernant la PPC ont été analysées et soumises à ce jour. Nous avons mis en évidence chez ces patients traités au long cours que les données les plus discriminantes pour prédire l'observance ou la qualité de vie étaient davantage les données rapportées par le patient (effets secondaires) que celles rapportées par la machine (IAH_{débit} et fuites). Cela souligne la nécessité d'une réflexion sur la pertinence des données actuellement utilisées pour effectuer le télé-suivi de ces patients (données exclusivement de type machine, pas de données de clinique de type perception des effets secondaires par le patient). Ce résultat a été retrouvé sur l'ensemble de la cohorte PPC InterfaceVent (avec une expression harmonisée de la mesure de la fuite) mais également lors de l'analyse d'un sous-groupe de patients respectant l'algorithme ATS 2013 ([publication 2](#)) où les seuils utilisés étaient les seuils proposés par les constructeurs. A ce stade, la question qui se pose est de savoir si ces seuils d'IAH_{débit} ou de fuites sont pertinents à court terme et/ou si ce sont des variations de mesures qui seraient plus pertinentes pour prédire l'inobservance à la PPC et la somnolence résiduelle.

Fort de notre expérience dans l'exploitation des résultats « PPC » de la cohorte InterfaceVent, nous allons exploiter les résultats concernant les patients traités par ventilation à deux niveaux de pression. Ces patients font l'objet dans la littérature de résultats très partiels et très anciens concernant les effets secondaires des interfaces, correspondant à du matériel et des phénotypes patients différents de ceux qui sont pris en charge actuellement.



- Nos différentes interactions avec le groupe de Grenoble nous ont permis d'aborder la thématique des fuites sous un double aspect. Une publication ([publication 2](#)) souligne l'absence du mode constant versus autopiloté de la PPC sur le niveau de fuites machine (et confirme par contre que l'interface faciale et le niveau de pression de la PPC impacte ce niveau de fuites machine). L'étude SAS-leaks souligne l'énorme hétérogénéité des déterminants des fuites. Indirectement, elle pose également la question du seuil de fuite machine significatif en terme d'impacts sur l'observance et la qualité de vie. Notre sentiment est que très probablement, au niveau « individuel », la notion de seuil de fuite impactant ces critères forts n'a pas de sens, la mesure physique de la fuite machine n'étant pas forcément associée à la perception de la fuite par le patient. Au-delà de savoir qu'elle fuite « traiter », les modalités de la correction de la fuite ont été abordées lors de cette étude. Si un consensus de traitement existe pour certains « clusters » de déterminants de la fuite, pour d'autres il faut probablement donner au clinicien d'autres éléments (déterminants de la disparition de la fuite par exemple). Fort d'une meilleure analyse et identification de ces phénomènes qui conditionnent la survenue ou pas d'une fuite chez un patient, on peut imaginer pouvoir concevoir un algorithme de proposition de traitement de la fuite (à partir de consensus d'experts et d'intelligence artificielle) qui serait simplement intégré au logiciel de l'appareil de polygraphie/polysomnographie.



Annexes

Annexe 1 : Questionnaire de Berlin

BERLIN QUESTIONNAIRE			
Height (m) _____	Weight (kg) _____	Age _____	Male / Female
Please choose the correct response to each question.			
CATEGORY 1	CATEGORY 2		
1. Do you snore? a. Yes b. No c. Don't know	6. How often do you feel tired or fatigued after your sleep? a. Nearly every day b. 3-4 times a week c. 1-2 times a week d. 1-2 times a month e. Never or nearly never		
If you snore:			
2. Your snoring is: a. Slightly louder than breathing b. As loud as talking c. Louder than talking d. Very loud – can be heard in adjacent rooms	7. During your waking time, do you feel tired, fatigued or not up to par? a. Nearly every day b. 3-4 times a week c. 1-2 times a week d. 1-2 times a month e. Never or nearly never		
3. How often do you snore a. Nearly every day b. 3-4 times a week c. 1-2 times a week d. 1-2 times a month e. Never or nearly never	8. Have you ever nodded off or fallen asleep while driving a vehicle? a. Yes b. No		
4. Has your snoring ever bothered other people? a. Yes b. No c. Don't Know	If yes:		
5. Has anyone noticed that you quit breathing during your sleep? a. Nearly every day b. 3-4 times a week c. 1-2 times a week d. 1-2 times a month e. Never or nearly never	9. How often does this occur? a. Nearly every day b. 3-4 times a week c. 1-2 times a week d. 1-2 times a month e. Never or nearly never		
	CATEGORY 3		
	10. Do you have high blood pressure? Yes No Don't know		



Annexe 2 : Questionnaire du Stop-Bang

STOP-Bang Questionnaire

1. **Snoring:** Do you snore loudly (loud enough to be heard through closed doors)?
Yes No
2. **Tired:** Do you often feel tired, fatigued, or sleepy during daytime?
Yes No
3. **Observed:** Has anyone observed you stop breathing during your sleep?
Yes No
4. **Blood Pressure:** Do you have or are you being treated for high blood pressure?
Yes No
5. **BMI:** BMI more than 35 kg/m²?
Yes No
6. **Age:** Age over 50 years old?
Yes No
7. **Neck circumference:** Neck circumference greater than 40 cm?
Yes No
8. **Gender:** Male?
Yes No

High risk of OSA: Yes to 3 or more questions

Low risk of OSA: Yes to less than 3 questions

Chung F et al. *Anesthesiology* 2008;108:812-21.



ECHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Fait **Non fait**

Si non fait, raison :

Quelle chance avez-vous de somnoler ou de vous endormir et non de vous sentir seulement fatigué dans les situations suivantes ?

Situation	Chance de somnoler			
	Jamais (0)	Faible (1)	Modérée (2)	Forte (3)
Assis en train de lire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En regardant la télévision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assis inactif dans un lieu public (théâtre, réunion)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Passager dans une voiture roulant sans arrêt pendant une heure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allongé pour se reposer l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assis en train de parler à quelqu'un	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assis calmement après un déjeuner sans alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dans une voiture arrêtée quelques instants dans la circulation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Annexe 4: Forest plot de la méta-analyse d'Andrade 2018

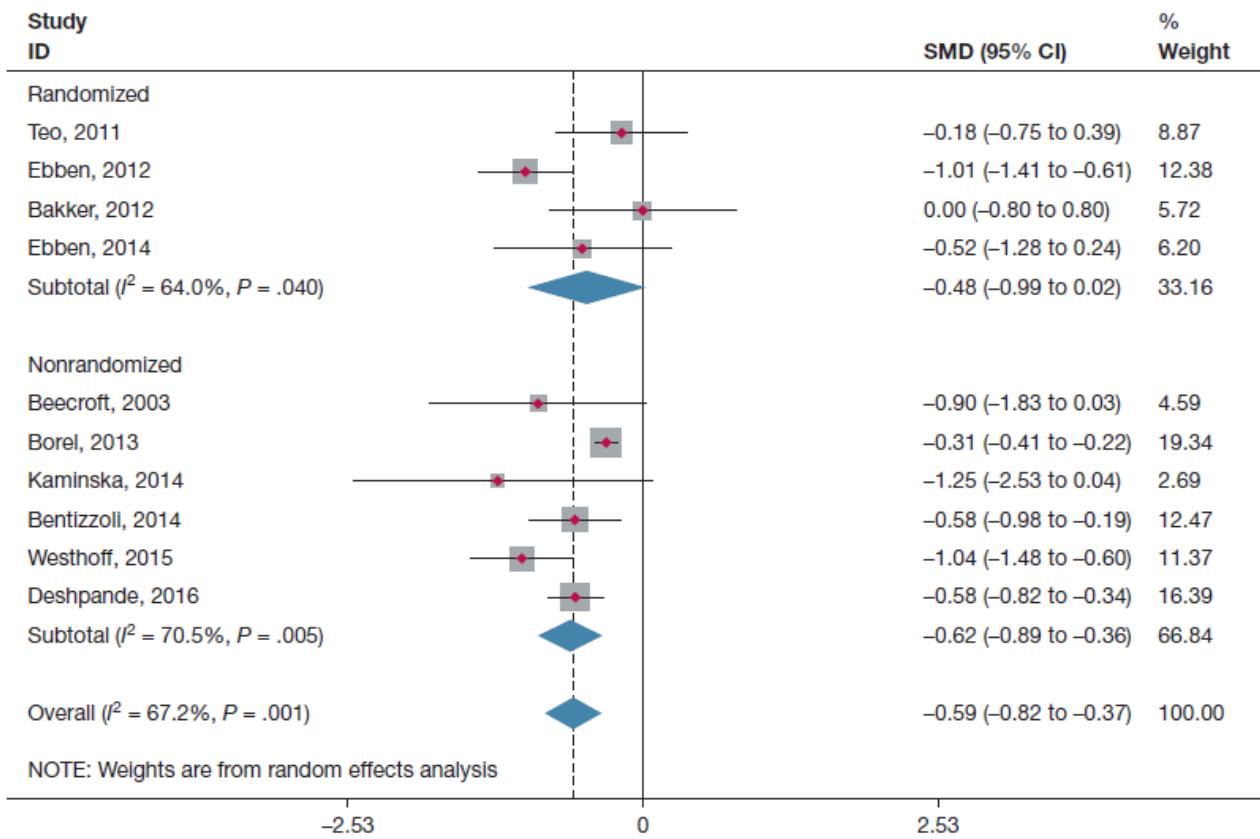


Figure 2 – Forest plot for continuous positive airway pressure level. Data are presented separately for randomized and nonrandomized studies (random-effects model). The effect size statistic is Hedges' g. Values below 0 favor lower nasal mask pressure and values above 0 favor lower oronasal mask pressure. $I^2 = 67.2\%$ ($P = .001$), suggesting substantial heterogeneity. SMD = standard mean difference.



Annexe 5 : Questionnaire de l'étude InterfaceVent

N° PATIENT :

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

INCLUSION

Nom technicien : _____ Date : |_|_|/|_|_|/20|_|_|

N°	CRITERES D'INCLUSION	Oui/Non
1	Patient âgé d'au moins 18 ans	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
2	Patient bénéficiant d'un traitement de PPC ou VNI depuis au moins 3 mois	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
3	Patient dont le prestataire de soin est l'APARD	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
4	Patient informé de sa participation à la recherche avec recueil de non opposition	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui

Important : si au moins un critère d'inclusion est coché "NON", le sujet ne doit pas être inclus dans l'étude

N°	CRITERES DE NON INCLUSION	Oui/Non
1	Patient bénéficiant d'une interface bucco-narinaire ou buccale intra-orale	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
2	Patient participant à une autre étude avec interdiction de participer à une autre étude	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
3	Patient en période d'exclusion déterminée par une étude précédente	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
4	Patient pour lequel il s'avère impossible de donner au sujet des informations éclairées	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
5	Patient ne lisant pas couramment la langue française	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
6	Patient vulnérable selon l'article L1121-6 du CSP	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
7	Personne majeure protégée ou dans l'incapacité de donner son consentement selon l'article L1121-8 du CSP	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
8	Femme enceinte, allaitante selon l'article L1121-5 du CSP	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
9	Tout élément qui peut rendre la participation à l'étude problématique de l'avis des investigateurs	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui

Important : si au moins un critère de non inclusion est coché "OUI", le sujet ne doit pas être inclus dans l'étude

Au terme de la vérification des critères d'inclusion et de non inclusion,

le sujet est-il inclus dans l'étude ? Non Oui

le patient s'est opposé à l'étude : Non Oui





N° PATIENT :

Fiche à remplir par le patient

Merci de prendre le temps de répondre à ce questionnaire recto-verso qui concerne votre masque et la perception que vous en avez, cela permettra de mieux répondre à vos attentes.	
1	Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Actif(ve) <input type="checkbox"/> Retraité(e) <input type="checkbox"/> au Chômage <input type="checkbox"/> Etudiant(e)
2	Statut marital <input type="checkbox"/> Marié(e)/Concubin(e) <input type="checkbox"/> Divorcé(e) <input type="checkbox"/> Veuf(ve) <input type="checkbox"/> Célibataire
3	J'ai déjà rempli ce questionnaire dans les derniers mois, <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui si oui merci d'avertir le technicien
4	<i>Si homme</i> , Moustache <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
5	<i>Si homme</i> , Barbe <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
6	Vous portez des lunettes <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
7	Tabac actif <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
8	Vous êtes satisfait(e) en général de votre masque <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
9	Vous posez le masque tout seul(e) <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
10	Le masque est facile à mettre en place <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
11	Vous souhaitez essayer un autre masque <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
12	Vous êtes intéressé(e) par l'essai d'un masque dans le cadre d'une recherche clinique <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
13	Le masque est confortable <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
14	Le harnais est facile à ajuster <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
15	La texture du harnais vous gêne <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
16	La texture de la bulle vous gêne <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
17	Le traitement vous provoque de l'aérophagie et/ou douleurs abdominales <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
18	Le traitement vous provoque des saignements de nez <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui



		 Non  Oui										
		←—————→										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
19	Les fuites autour du masque vous gênent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Les fuites gênent votre conjoint	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Le masque est bruyant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Le masque semble lourd	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Le masque provoque des douleurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Le masque provoque des blessures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Le harnais provoque des douleurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Le harnais provoque des blessures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Vous avez les yeux larmoyants ou rouges en fin de séance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	Vous avez les yeux qui grattent en fin de séance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Vous avez le nez sec en fin de séance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Vous avez le nez bouché en fin de séance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	Vous avez un écoulement nasal en fin de séance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32	Vous avez la bouche sèche en fin de séance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



QUESTIONNAIRE SUR LA SANTE EQ-5D 3L

Fait **Non fait**

Si non fait, raison :.....

Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

Mobilité

- Je n'ai pas de problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes pour me déplacer à pied
- Je suis obligé(e) de rester alité(e)

Autonomie de la personne

- Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi
- J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

Activités courantes (ex: travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

Douleurs / gêne

- Je n'ai ni douleur ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

Anxiété / Dépression

- Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)



QUESTIONNAIRE SUR LA SANTE EQ-5D 3L (Suite)

A remplir par le patient

Faites un trait horizontal sur l'échelle pour représenter votre santé aujourd'hui

Meilleur
état de santé
imaginable



Pire
état de santé
imaginable



Résumés

Le SAHOS présente une prévalence de 5.9% à 79% dans la population générale de plus de 35 ans mais reste sous diagnostiqué. Le traitement de référence des formes modérées à sévère reste en 2019 la Pressions Positive Continue (PPC). Le bénéfice à la PPC implique une observance suffisante du patient, cette observance étant conditionnée par de multiples facteurs dont les effets secondaires liés à l'interface (fuite entre autres et conséquences de ces fuites).

Au cours de cette thèse, nous démontrons la faisabilité du dépistage du SAOS par signal Jawac® dans la population générale.

L'analyse des résultats des patients de la cohorte InterfaceVent traités par PPC au long cours, souligne que les effets secondaires tels que rapportés par ces patients (dont certains associés aux fuites) sont associés à l'observance et à la somnolence alors que les données machines (index d'apnée hypopnée résiduel et fuites machines) ne le sont pas. Cette absence d'association entre données machine pouvant faire l'objet d'un télé-suivi (tel que proposé dans l'algorithme ATS 2013) et observance du patient a été confirmée pour le sous-groupe de patient de la cohorte respectant les critères d'appareillage machine et d'interface de l'algorithme ATS 2013.

Les travaux de collaborations ont par ailleurs permis d'aborder la thématique des fuites rapportées par la machine sous deux autres aspects. Tout d'abord, il a été démontré que le mode auto-piloté ou constant de la PPC n'a aucun effet sur le niveau de la fuite rapportée par la machine (alors que l'interface faciale et le niveau de pression machine ont un impact). L'étude des déterminants des fuites au cours d'une nuit d'enregistrement polygraphique a permis de souligner l'hétérogénéité des déterminants de ces fuites non intentionnelles au niveau individuel et la difficulté pour certains patterns de fuites à trouver un consensus de traitement de la fuite.

Sleep Apnea syndrome (SAS) is a common sleep disorder with a prevalence ranging from 5.9% to 79.2% in European general populations over 35 years of age old but remains under diagnosed. Continuous positive airway Pressure (CPAP) remains the treatment reference for moderate to severe forms of SAS in 2019. CPAP benefits depend on sufficient patient adherence, which is conditioned by multiple factors, including interface related side effects (leakage and their consequences, among others).

In this thesis, we demonstrate the feasibility of OSA screening with Jawac® signaling in the general population. The analysis of the long-term CPAP-treated patient results in the interfaceVent cohort highlighted that side-effects reported by these patients (some associated with leakage) are associated with compliance and sleepiness, while machine data (residual apnea/hypopnea index and machine leakage) are not. This lack of association between machine data (that could be monitored as proposed in the ATS 2013 algorithm) and patient compliance was confirmed for the patient subgroup of the cohort respecting the machine criteria and interface equipment of the ATS 2013 algorithm.

Collaborative work has also made it possible to address the issue of leaks reported by the machine under two other aspects. First of all, it has been shown that the auto- or constant mode of the CPAP has no effect on the level of the leak reported by the machine (while the oro-nasal interface and the pressure level machine have an impact). By studying determinants of leaks during a night of polygraphic recording, the heterogeneity of unintentional leak determinants at the individual was demonstrated. Finding a consensus for how to quantify leak patterns remains a challenge in the field.

