



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

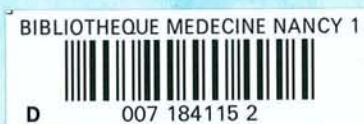
PETIT François-Xavier

le 19 octobre 2000

**Hypoventilation alvéolaire et obésité :
présentation et étude de faisabilité d'un protocole de recherche
diagnostique et thérapeutique multicentrique**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur J.M. POLU, Professeur de Pneumologie	Président
M. le Professeur O. ZIEGLER, Professeur de Nutrition	Juge
M. le Professeur J.F. CHABOT, Professeur de Pneumologie	Juge
M. le Docteur A. CORNETTE, Docteur en Médecine	Juge
M. le Docteur J.L. PEPIN, Docteur en Médecine	Juge





THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

PETIT François-Xavier

le 19 octobre 2000

**Hypoventilation alvéolaire et obésité :
présentation et étude de faisabilité d'un protocole de recherche
diagnostique et thérapeutique multicentrique**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur J.M. POLU, Professeur de Pneumologie	Président
M. le Professeur O. ZIEGLER, Professeur de Nutrition	Juge
M. le Professeur J.F. CHABOT, Professeur de Pneumologie	Juge
M. le Docteur A. CORNETTE, Docteur en Médecine	Juge
M. le Docteur J.L. PEPIN, Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (Anatomie)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (Histologie, Embryologie, Cytogénétique)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (Biophysique et traitement de l'image)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Francine NABET

Professeur Jean-Louis GUEANT

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur René-Jean ROYER - Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur Michel MERLE - Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Nicolas DANCHIN - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

-

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

-

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Gilbert ALIN
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Au Président du jury,

M. le Professeur Jean-Marie Polu, professeur de pneumologie,

Nous le remercions de nous faire l'honneur de présider ce jury.

Nous le remercions de nous avoir communiqué l'envie de savoir, d'apprendre et de faire apprendre.

Nous le remercions pour ses connaissances étendues qu'il nous fait partager.

Nous le remercions pour son énergie perpétuelle et communicative mise au service de la pneumologie à Nancy et à ses étudiants.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect.

Aux membres du jury,

Nous remercions M. le Professeur Olivier Ziegler, professeur de nutrition, pour nous avoir guidé dans des domaines qui nous étaient étrangers, pour avoir accepté de participer à ce jury et pour permettre ainsi d'établir une passerelle entre nos spécialités.

Nous remercions M. le Professeur Jean-François-Chabot, professeur de pneumologie, pour nous avoir guidé depuis le début de notre cursus en pneumologie en nous prodiguant conseils et enseignements dont la valeur ne s'est jamais démentie. Nous le remercions pour nous avoir transmis la passion de notre métier. Nous le remercions pour nous avoir guidé le long de ce travail et pour avoir accepté de participer à ce jury.

Nous remercions M. le Docteur André Cornette pour nous avoir le premier enseigné la pathologie du sommeil en y mettant beaucoup de sympathie. Nous le remercions de nous avoir guidé dans cette thèse et de nous avoir fait bénéficier de sa grande expérience.

Nous remercions M. le Docteur Jean-Louis Pépin pour sa simplicité, sa gentillesse et pour l'énergie qu'il a utilisée pour nous enseigner les méandres de la pathologie du sommeil. Qu'il soit assuré de notre amitié.

Qu'ils soient chacun assurés de notre respect et de notre sincère reconnaissance.

Nous tenons à remercier M. le Professeur Nicolas Delorme pour nous avoir au cours d'une année intense appris que la clinique et la logique sont bien plus nécessaires que nombre d'examens complémentaires et que la réflexion doit précéder l'action.

Nous tenons à remercier M. le Professeur Patrick Lévy dont l'immense étendue de connaissances et la vivacité intellectuelle n'ont d'égales que la gentillesse et la simplicité.

Nous tenons à remercier l'ensemble des autres personnes qui nous ont enseigné la pneumologie et la médecine avec gentillesse et expérience au cours de notre cursus : M. le Docteur Marc David, Mme le Docteur Marie-Claude Level, M. le Professeur Michel Duc, Mme le Professeur Denise-Anne Monneret-Vautrin, M. le Docteur Pierre Zuck, M. le Docteur Gérard Peiffer, M. le Docteur Bernard Wuyam, M. le Professeur Yves Martinet, M. le Docteur Philippe Scheid, Mme le Docteur Mary-Anne Haller.

Qu'ils soient chacun assurés de notre respect et de notre sincère reconnaissance.

A Patricia, mon soupir de soleil, qui m'aide, me soutient et même me supporte.

A Pierre-Loup, petite boule d'énergie et de bonheur concentré qui, j'en suis sûr, manifestera sa présence en soutien de son père au jury.

A ma mère, Brigitte, ma sœur Catherine et sa petite famille, mon frère Hervé, cercle uni, accueillant et rassurant depuis longtemps et pour toujours.

Je tiens à remercier mes amis fidèles de longue date que j'espère conserver longtemps : Philippe et Valérie, Marc, Remi et Grégoire, Jean-Marc et Isabelle, Georges et Anne.

A tous ces amis que j'ai rencontré grâce à la pneumologie, qui m'ont souvent aidé et qui forment une vraie famille : Boris, Valérie, Stéphane, Cécile, Anne, Jean-Yves, Bruno, Fabien, Mireille et Hélène.

A mes amis grenoblois qui m'ont accueilli avec gentillesse et ont permis mon intégration au pays de la raclette et du syndrome d'apnées : Martine , Corine, Gilles, Jérôme, Samia et Nasser, et Deborah.

A toutes les équipes de secrétaires, cadres, infirmières, aide-soignantes, kinésithérapeutes et ASH qui m'ont rendu la vie d'interne plus facile.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Table des matières

Introduction	p.19
I. Rappels et Définitions	p.21
1.1) L'obésité	p.22
1.2) L'hypoventilation alvéolaire	p.24
1.3) Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)	p.25
II. Respiration et obésité	p.27
2.1) Besoins et travail ventilatoires de l'obèse	p.28
2.2) Explorations fonctionnelles respiratoires de l'obèse	p.29
2.3) Explorations de l'hématose chez l'obèse	p.33
a) Hypoxémie	p.33
b) Hypoventilation alvéolaire	p.34
2.4) Cas particulier de l'obésité massive	p.35
2.5) Mécanismes de l'hypoventilation alvéolaire de l'obèse	p.35
2.6) Anomalie de la commande centrale	p.36
III. Respiration et sommeil	p.40
3.1) Définition des stades du sommeil	p.41
a) le sommeil lent léger	p.41
b) le sommeil lent profond	p.41
c) le sommeil paradoxal	p.42
3.2) Physiologie de la respiration au cours du sommeil	p.42
a) Passage veille-sommeil	p.42
b) Sommeil lent	p.43
c) Sommeil paradoxal	p.44
3.3) Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS).	p.44

a) Epidémiologie	p.44
b) Symptomatologie clinique	p.45
c) Diagnostic du SAOS	p.46
d) Mécanismes du syndrome d'apnées du sommeil chez l'obèse	p.48
e) Cas particulier de l'hypoventilation lors du sommeil de l'obèse	p.49
f) Morbidité du SAOS et particularités dans l'association avec l'obésité	p.51

IV. Traitement ventilatoire : pression positive continue, ventilation à double niveau de pression et ventilation à volume contrôlé.

p.53

4.1) Intérêt du traitement ventilatoire	p.54
4.2) Pression positive continue (PPC)	p.54
4.3) Ventilation à double niveau de pression (VNDP)	p.57
4.4) Ventilation à volume assisté contrôlé (VAC)	p.60

V. Présentation du protocole :

« Insuffisance respiratoire chronique et Obésité.

Prise en charge thérapeutique : efficacité comparée de la pression positive continue, de la ventilation à deux niveaux de pression et de la ventilation à volume contrôlé. »

p.61

5.1) Objectifs du protocole	p.62
5.11) Objectifs diagnostiques	p.62
a) Etude de la fonction respiratoire de l'obèse	p.62
b) Etude du sommeil de l'obèse hypercapnique	p.62
c) Etude de la qualité de vie de l'obèse hypercapnique	p.63
5.12) Objectifs thérapeutiques	p.63
a) Différents moyens mis en œuvre	p.63
b) Différents paramètres évalués	p.64

5.2) Hypothèses	p.64
a) Hypothèses diagnostiques	p.64
b) Hypothèses thérapeutiques	p.65
5.3) Matériels et Méthodes	p.66
a) Patients	p.66
b) Type de l'étude	p.67
c) Variables mesurées et méthodes de mesure	p.67
5.4) Déroulement de l'étude	p.70
a) Hospitalisation initiale	p.70
b) Consultation à J7	p.70
c) Hospitalisation finale	p.71
5.5) Justification du nombre de sujets inclus et méthodes d'analyse	p.71

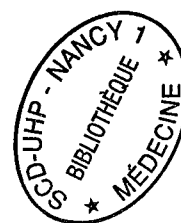
VI. Etude de faisabilité du protocole

et résultats préliminaires	p.73
6.1) Présentation de la population explorée	p.74
6.2) Caractérisation de la fonction respiratoire de l'obèse	p.76
6.3) Caractérisation du sommeil de l'obèse hypercapnique	p.79
6.4) Caractérisation de la qualité de vie de l'obèse hypercapnique	p.82
6.5) Efficacité des différents modes de ventilation	p.83
a) Efficacité sur l'hématose	p.83
b) Efficacité sur les paramètres ventilatoires du sommeil	p.84
c) Efficacité sur les paramètres neurologiques du sommeil	p.85
d) Observance	p.86
e) Effets secondaires.	p.86

VII. Discussion

7.1) Les principaux résultats	p.88
-------------------------------	------

a) L'hypoventilation alvéolaire de l'obèse	p.88
b) Le sommeil de l'obèse hypercapnique	p.89
c) Le traitement de l'hypoventilation alvéolaire de l'obèse	p.90
7.2) Etude de faisabilité du protocole et difficultés méthodologiques	p.92
a) Difficultés de recrutement	p.92
b) Différences inter-centres	p.92
c) Difficultés de moyens	p.93
d) Difficultés de réalisation et de standardisation diagnostique	p.93
e) Difficultés de réalisation et de standardisation thérapeutique	p.94
Conclusion	p.95
Annexes	p.97
a) Bibliographie	p.98
b) Protocole	p.109
c) Annexes du protocole	p.122
d) Liste des abréviations	p.144
e) Sommaire	p.145



Introduction

L'obésité (index de masse corporelle $>30\text{kg/m}^2$) touche 12% de la population adulte en France et 17% aux Etats-Unis, dont la moitié présente une obésité massive (IMC $>40\text{kg/m}^2$). Elle se complique de nombreuses pathologies dont l'insuffisance respiratoire chronique avec hypoventilation alvéolaire et le syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

Les mécanismes de l'hypoventilation alvéolaire de l'obèse peuvent provenir d'une altération de l'effecteur ou de la commande de la respiration, avec des anomalies des explorations fonctionnelles portant sur le volume de réserve expiratoire et les pressions inspiratoires principalement. Ces anomalies sont majorées lors du décubitus.

Le sommeil de l'obèse est caractérisé par une hypoventilation plus importante que chez le sujet sain, particulièrement en sommeil paradoxal. Il s'y associe fréquemment un syndrome d'apnées obstructives du sommeil qui augmente le risque d'hypoventilation alvéolaire chronique.

Trois différents modes de traitement ventilatoire sont proposés. La pression positive continue est indiquée essentiellement dans le syndrome d'apnées obstructives, la ventilation volumétrique dans l'insuffisance respiratoire et la ventilation à double niveau de pression dans les deux.

Nous débuterons par la présentation des anomalies fonctionnelles respiratoires et du sommeil de l'obèse, puis détaillerons les différents modes de traitement.

Nous présenterons alors un protocole de recherche diagnostique et thérapeutique multicentrique qui cherche à déterminer l'efficacité comparée de ces traitements, et en étudierons les résultats préliminaires.

Enfin, nous discuterons les principaux résultats, les aspects méthodologiques et la faisabilité de ce protocole.



I. Rappels et Définitions

1.1) L'obésité

L'obésité est définie par un index de masse corporelle (poids/taille²) supérieur ou égal à 30kg/m², l'obésité massive par un IMC ≥ 40kg/m², le surpoids par un IMC compris entre 25 et 30kg/m².

L'obésité touche 8 millions de personnes en France dont 5% d'obésité massive (41). Sur le plan national, la prévalence de l'obésité a augmenté d'environ 45 % entre 1987 et 1996. Aux Etats Unis, 97.1 millions d'adultes ont un IMC supérieur à 25 (limite du surpoids), soit 55% de la population adulte (38), 30 millions sont obèses et 15 millions obèses massifs (41). La prévalence de l'obésité s'accroît actuellement dans les pays développés, et donc celle des pathologies qui s'y associent, comme les coronaropathies et l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'hypertension artérielle systémique et le syndrome d'apnées du sommeil (36) (tableau 1).

L'obésité résulte de l'interaction de la génétique et de l'environnement. L'environnement intervient par la sédentarité, par l'excès calorique global, par la densité calorique élevée de la nourriture, par l'augmentation du rapport lipides/glucides, par la pauvreté en fibres et le grignotage.

La génétique explique 30% de la variance statistique de la corpulence. L'hérédité intervient à différents niveaux : dépenses énergétiques, réponses thermogéniques et métaboliques à la suralimentation, contrôle de la prise alimentaire, réponse des récepteurs adrénérgiques, réponse à la leptine.

La leptine, produite par le gène *ob* situé sur le chromosome 1, est une hormone de découverte récente sécrétée spécifiquement par le tissu adipeux qui intervient dans le contrôle de la masse grasse en modulant la prise alimentaire et la dépense d'énergie (83). La leptine agit au niveau du cerveau en se fixant sur un récepteur spécifique (protéine Ob-R produite par le gène *db*). Chez la souris, les mutations des gènes *ob* (absence de leptine) ou *db*² (leptine totalement inefficace) sont responsables d'obésités massives et précoces.

Tableau 1

Principales complications de l'obésité

(adapté de Fricker)

☐ Troubles métaboliques

- Diabète
- Hyperuricémie, goutte, lithiase urique
- Dyslipidémies

☐ Troubles cardio-vasculaires

- Hypertension artérielle
- Insuffisance coronaire, infarctus du myocarde
- Hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque
- Mort subite
- Varices
- Accidents thrombo-emboliques

☐ Troubles respiratoires

- SAOS
- Insuffisance respiratoire Chronique

☐ Cancer

- Colon
- Pancréas
- Sein
- Ovaires
- Utérus

☐ Pathologies articulaires

- Arthrose (genou..)
- Aggravation de troubles staturaux préexistants (scoliose)

☐ Troubles endocriniens

- Hypogonadisme

☐ Troubles gynécologiques

- Irrégularités
- Stérilité
- Syndrome des ovaires polykystiques

☐ Complications obstétricales

- Diabète gestationnel
- Hypertension artérielle gravidique, toxémie
- Prolongation de la durée du travail
- Césarienne

☐ Troubles digestifs

- Lithiase biliaire
- Stéatose hépatique
- Hernie hiatale

☐ Troubles cutanés et phanériens

- Hirsutisme
- Vergetures
- Cellulite exagérée
- Intertrigo
- Acanthosis nigricans

☐ Risques anesthésiques

☐ Dysfonctionnement psychosocial

- Anxiété
- Autodépréciation
- Mauvaise image du corps
- Discrimination professionnelle
- Chômage
- Isolement social

Chez l'homme, à part 2 mutations du gène de la leptine récemment identifiées dans 2 familles avec obésité sévère, la plupart des sujets obèses ont des taux élevés de leptine en proportion de l'augmentation de leur masse grasse. Ceci suggère plutôt une résistance à l'action centrale de cette hormone (83).

1.2) L'hypoventilation alvéolaire

L'hypoventilation alvéolaire est définie par la diminution de la PO_2 et l'élévation de la PCO_2 alvéolaires et en conséquence baisse de la PaO_2 et augmentation de la $PaCO_2$ (J.B. West).

Les causes classiques d'hypoventilation comprennent :

- les altérations de la commande centrale (médicaments dépresseurs respiratoires, atteinte génétique type Prader-Willi, atteinte secondaire tumorale ou autre),
- les déficiences de la pompe (traumatisme thoracique, paralysie diaphragmatique, diminution de la compliance thoracique),
- l'existence d'une résistance ventilatoire élevée.

L'association de l'hypoventilation alvéolaire et de l'obésité est connue de longue date et fait l'objet de nombreuses recherches depuis 1956 et la création du terme « syndrome de Pickwick » par Burwell et al (5). Ce syndrome associe classiquement une obésité, une hypersomnolence diurne, une insuffisance cardiaque droite et une insuffisance respiratoire. S'ensuivit la démonstration de la présence d'apnées dans la respiration du sommeil de certains obèses (18) jusqu'à la création du terme syndrome d'apnées du sommeil par Guilleminault en 1976 (22).

1.3) Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil est défini (59) par :

- plus de cinq arrêts complets du débit aérien par heure de sommeil pendant au moins dix secondes (apnées)
- ou par une diminution de 50% de ce débit pendant 10 secondes
- ou par une diminution de 30% de ce débit pendant 10 secondes avec chute de la SpO₂ de plus de 3% ou microéveil (hypopnées).

Les événements sont classés en centraux/obstructifs/mixtes selon la présence ou non d'efforts respiratoires (figure 1).

Le SAOS touche environ 4% de la population nord-américaine (116), avec une nette prédominance masculine. Il représente comme l'obésité un problème de santé publique du fait de sa prévalence, de sa morbidité et de son coût thérapeutique. Son diagnostic se fait par polysomnographie.

Le syndrome de résistances des voies aériennes supérieures (22), dont la réalité est fortement discutée actuellement, associe la présence d'un effort respiratoire augmenté durant plus de dix secondes à un microéveil sans avoir les critères de l'hypopnée ni de l'apnée (RERA : respiratory effort related arousal), mais se traduisant par une symptomatologie identique à celle du SAOS. Ce syndrome constituerait une « frontière » entre ronfleurs sains et apnéiques.

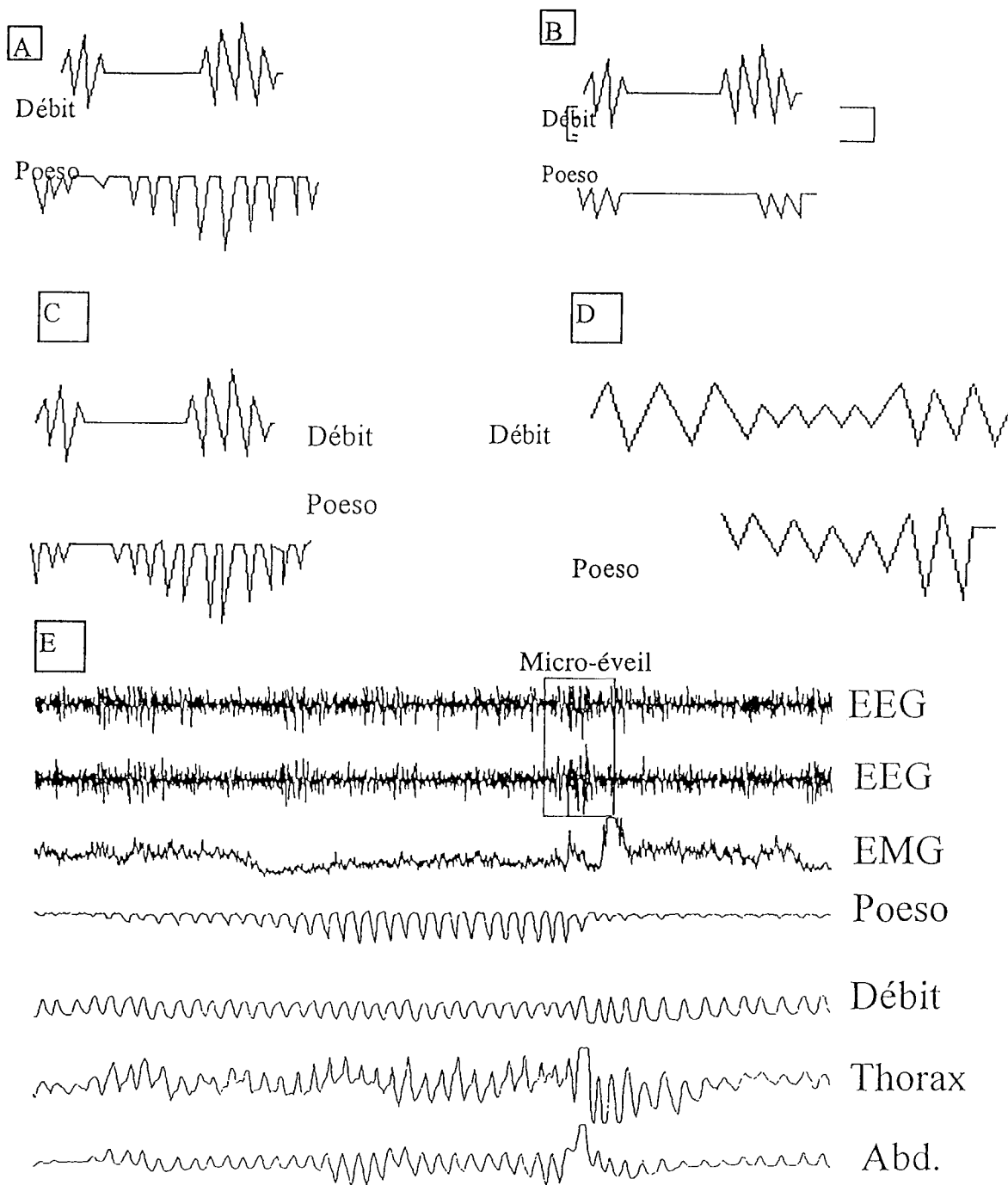


Figure 1 : Différents types d'évènements respiratoires. A : apnée obstructive, interruption totale de la ventilation associée à une augmentation progressive de l'effort inspiratoire. B : Apnée centrale, l'arrêt de la ventilation est dû à un arrêt de la commande, il n'y a donc pas d'effort respiratoire mesuré. C : apnée mixte, débutant comme une apnée centrale puis devenant obstructive. D : Hypopnée obstructive, diminution de la ventilation et effort inspiratoire croissant. E : événement de haute résistance, augmentation progressive de l'effort respiratoire sans réduction franche du débit. Comme pour les événements décrits précédemment, c'est le micro-éveil qui permet la fin de l'évènement de haute résistance.

II. Respiration et obésité

2.1/ Besoins et travail ventilatoires de l'obèse

L'augmentation de la masse corporelle qui définit l'obésité s'accompagne d'une augmentation des besoins métaboliques et donc d'une augmentation de la consommation d'O₂ et de la production de CO₂. Ces anomalies s'accroissent lors de l'exercice

Ainsi, l'obèse augmente sa ventilation minute. La surcharge de travail de ses muscles respiratoires et la diminution de sa compliance thoracique font que la fréquence respiratoire augmente en gardant un volume courant normal ou plus souvent abaissé (75, 41). Ceci va entraîner une diminution du temps expiratoire.

L'augmentation de la ventilation-minute augmente le travail ventilatoire. En effet, l'effort ventilatoire de l'obèse est plus important en raison de la diminution de la compliance thoracique. Il a récemment été démontré que la consommation d'O₂ de l'obèses réservée à son travail ventilatoire est augmentée non seulement à l'effort mais également au repos (37).

La compliance thoracique est diminuée par un engainement graisseux, une inefficacité diaphragmatique et la remontée des viscères abdominaux, qui s'aggrave en position couchée. La compliance thoraco-pulmonaire est diminuée également du fait d'une diminution modérée de la compliance pulmonaire (41). Il existe une augmentation du volume sanguin pulmonaire parallèle à l'augmentation du volume sanguin total.

L'augmentation du travail ventilatoire ne s'accompagne pas systématiquement d'une dyspnée. Ce symptôme clinique a été étonnement peu évalué dans la littérature et ce n'est que très récemment que Sahebjami (87) a cherché à le corrélérer à des valeurs fonctionnelles respiratoires. Il retrouve une dyspnée au repos chez 15 sujets sur 23 obèses (IMC moyen=32kg/m²), évaluée en moyenne à 3.1 sur l'échelle de Borg.

Au sein de la population suédoise d'obèses d'âge moyen et non fumeurs (IMC>30), 80% ressentent une dyspnée après une montée de deux étages, contre 16% d'une population de non-obèses (96).

L'effet de la répartition du tissu adipeux sur la fonction respiratoire a fait l'objet de plusieurs publications contradictoires. Il semble cependant qu'une répartition de type androïde soit défavorable (8), bien que ceci soit à rapporter à l'âge (surtout vrai au-delà de 50 ans) (47).

Le rôle des facteurs génétiques n'a été étudié que chez la souris obèse homozygote (*ob/ob*) avec des résultats surprenants : il existerait des déterminants génétiques de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie qui seraient liés au locus de l'obésité et qui seraient exprimés avant l'apparition de l'obésité. Par contre, les modifications de fréquence respiratoire et de volume courant ne seraient dépendant que de la prise de poids âge-dépendante. Chez ces mêmes souris, une perfusion continue de leptine augmente la ventilation-minute et la réponse à l'hypercapnie (104).

Les anomalies ventilatoires constatées sont donc nombreuses, en revanche leur traduction en explorations fonctionnelles est modérée.

2.2/ Explorations fonctionnelles respiratoires de l'obèse

Un important nombre d'études se sont attachées à rechercher une diminution des volumes mobilisables ou non et des débits chez les obèses. Beaucoup d'entre elles comportaient d'importants biais : non-exclusion des asthmatiques, des fumeurs, absence de notification de la position de réalisation des examens en particulier lors des ponctions artérielles radiales, absence de randomisation vis-à-vis de groupes contrôles, absence de différenciation selon l'âge, le sexe, l'importance de l'obésité. Par ailleurs, l'absence de recherche d'un syndrome d'apnées du sommeil dans la plupart des études constitue un

frein majeur à l'exploitation des données. Du fait de cette absence d'homogénéisation des populations et des critères, les résultats obtenus sont souvent contradictoires, voire franchement opposés, et seules les études les plus récentes apportent des données claires.

- *Capacité pulmonaire totale* : on la retrouve souvent abaissée mais sa diminution est inférieure à 20% de la valeur prédite dans la plupart des cas, il n'y a donc pas de syndrome restrictif vrai habituellement. Les rares cas de syndrome restrictifs de l'obèse surviennent en présence d'obésité massive et de façon très prépondérante chez les hommes (43).

Le déséquilibre entre les forces élastiques tissulaires pulmonaires -peu atteintes- et les forces élastiques thoraciques -effondrées- entraîne un déplacement de la position d'équilibre du système respiratoire dans le sens d'une diminution de la CRF avec volume résiduel normal et VRE diminué :

- *Volume de réserve expiratoire* : c'est la valeur la plus constamment abaissée dans l'obésité. Le volume de réserve inspiratoire s'accroît légèrement. Ces modifications sont plus importantes en position couchée. La baisse du VRE est secondaire à l'accumulation de graisse dans la cage thoracique et l'abdomen (75). Elle est proportionnelle à l'augmentation de l'index de masse corporelle et à la baisse de la compliance thoracique. Inversement, le diminution de l'IMC s'accompagne parallèlement de la remontée du VRE.
- *Capacité résiduelle fonctionnelle* : elle est abaissée parfois réduite au volume résiduel. La diminution de la CRF sous le volume de fermeture crée une fermeture des petites voies aériennes, particulièrement dans les zones déclives. Ceci entraîne des anomalies de ventilation/perfusion et donc une hypoxie par effet shunt. Ce phénomène est augmenté en position de décubitus.

- *Capacité vitale* : elle est difficile à interpréter . En effet, celle-ci est reliée au poids sans distinction de la masse grasse et de la masse maigre. Chez le sujet normal, la CV augmente en parallèle avec le poids. Chez l'obèse, elle décroît inversement au poids si on fait la distinction masse grasse et maigre (19). Ceci est dû à l'augmentation de la masse grasse chez l'obèse. La CV est diminuée en cas de réduction de la CPT secondaire à l'obésité.
- *VEMS* : ce volume est conservé ou légèrement abaissé mais de façon non significative. Les différentes études qui retrouvaient une baisse du VEMS n'excluaient pas les fumeurs ni les asthmatiques.
- *VEMS/CV (coefficient de Tiffeneau)* : ce rapport est conservé
- *DEM50 et DEM75* : une diminution de ces valeurs est fréquemment retrouvée. Ceci provient d'une fermeture précoce des petites voies aériennes avec un certain degré de piégeage de l'air qui prédomine au niveau des bases comprimées. Ceci est noté de façon très fréquente en cas d'obésité massive.
- *Transfert du CO* : deux études chez l'obèse ont examiné l'effet de l'obésité sur le transfert du CO et secondairement l'effet d'une perte de poids. La première montre une absence d'anomalie et aucun changement après amaigrissement (105), la seconde une augmentation du T_LCO initiale disparaissant après perte de poids (75). Etant donnée l'augmentation du volume sanguin pulmonaire, il est classique de considérer que la DLCO est normale ou augmentée et que sa diminution doit faire rechercher une pathologie autre (41).

- *Résistances spécifiques des voies aériennes* : elles sont accrues en raison d'une CRF diminuée avec conductance spécifique des voies aériennes normale (118).
- *Pression expiratoire maximale* : elle est normale ou légèrement diminuée (35)
- *Pression inspiratoire maximale* : elle est normale ou plus souvent diminuée (35). La diminution de la PImax est retrouvée de façon significative chez les sujets obèses dyspnéiques par rapport aux sujets obèses non dyspnéiques (87). Les pressions maximales sont augmentées par perte de poids majeure (108)
- *Rendement diaphragmatique* : pour une ventilation-minute identique à celle d'un sujet non-obèse, on constate une importante majoration de l'activité électromyographique confirmant la diminution du rendement diaphragmatique (45).
- *Ventilation maximale volontaire* : elle est diminuée par fatigabilité des muscles respiratoires. L'obèse, en raison de cette incapacité des muscles respiratoires à assurer un accroissement de la dépense énergétique ventilatoire, tend vers l'hypercapnie. Cette diminution de la ventilation maximale volontaire est retrouvée de façon significative chez les sujets obèses dyspnéiques par rapport aux sujets obèses non dyspnéiques.

Ainsi, en pratique courante, les anomalies constatées en EFR sont mineures avec principalement une diminution du VRE et de la PI max. Ces légères variations contrastent avec l'altération fréquente et parfois majeure de la gazométrie artérielle.

2.3/ Explorations de l'hématose chez l'obèse

a) Hypoxémie

Une hypoxémie isolée est retrouvée fréquemment dans l'obésité, particulièrement en cas d'obésité massive. Ainsi, dans une population d'obèses français d'âge moyen, 31% présentent une PaO_2 inférieure à 80mmHg (41). La réduction pondérale entraîne une remontée de la PaO_2 quand elle est importante (supérieure à 20kg/ m²).

L'obésité entraîne une diminution des rapports locaux ventilation-perfusion dans les zones déclives (25). Ceci survient d'une part par fermeture des petites voies aériennes (par compression, déplacement de la CRF en-dessous du volume de fermeture, micro-atélectasies) et d'autre part par augmentation de la perfusion (augmentation du volume sanguin pulmonaire, augmentation du débit cardiaque). La diminution de la PaO_2 est bien corrélée à la diminution du volume de réserve expiratoire (41). L'ensemble de ces anomalies est aggravé par le décubitus qui augmente la proportion de zones mal ventilées et bien perfusées.

La pathologie thrombo-embolique est plus fréquente chez l'obèse que chez le sujet sain, ceci venant s'ajouter aux autres causes d'hypoxémie.

Bien entendu, les causes classiques d'hypoxémie sont également présentes chez l'obèse, en particulier la bronchopathie chronique obstructive post-tabagique, malgré une prévalence du tabagisme plus faible dans cette population que dans la population générale.

b) Hypoventilation alvéolaire

La définition de l'hypercapnie est une PaCO_2 strictement supérieure à 44mmHg. Cette définition ne fait pas l'unanimité, ce qui explique les différences de pourcentage d'obèses hypercapniques variant de 8 à 31% selon les études (42, 110). Seule l'étude de Laaban est largement détaillée et porte sur un nombre suffisant de patients pour être exploitable. On retrouve dans une population de patients atteints d'obésité massive 14% d'hypercapniques, la quasi totalité de ces patients souffrant également d'un SAOS. Une récente étude portant sur 150 patients expose le sous-diagnostic important de l'hypoventilation alvéolaire de l'obèse mais les gazométries artérielles effectuées l'étaient en décubitus dorsal (Nowbar, poster ATS 2000, correspondance avec l'auteur). Il convient qu'une ponction artérielle diagnostique doit être effectuée en position assise afin de ne pas majorer artificiellement cette hypoventilation alvéolaire. D'autres études portent le diagnostic d'hypoventilation alvéolaire de l'obèse immédiatement après un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë (72).

L'épreuve d'hyperventilation a été décrite pour la première fois en 1969 (79). Il s'agit d'une hyperventilation volontaire de trente à quatre-vingt-dix secondes au terme de laquelle une gazométrie artérielle est effectuée. Si la cause de l'hypoventilation alvéolaire est exclusivement non mécanique (absence de syndrome obstructif ou restrictif), cette épreuve permet une normalisation complète de la PaCO_2 ou une diminution d'au-moins 11mmHg de la PaCO_2 .

Ce test chez l'obèse permet une normalisation de la PaCO_2 dans la majorité des cas confirmant le caractère central de l'hypoventilation. Les sujets ne ramenant pas leur PaCO_2 à une valeur normale présentent des altérations mécaniques respiratoires (48).

L'hypoxémie est donc plus fréquente que l'hypoventilation alvéolaire, qui existe particulièrement en cas d'obésité massive.

2.4/ Cas particulier de l'obésité massive

L'incidence de l'obésité massive sur la respiration est plus aisée à comprendre que celle de l'obésité simple. Les facteurs mécaniques prennent une place prépondérante dans le développement d'une hypoventilation alvéolaire. La prévalence de l'hypoxémie, de l'hypoventilation alvéolaire, d'un syndrome restrictif est plus importante que dans la population obèse non massive. Il existe plus souvent une diminution des débits dans les petites bronches (41).

La qualité des études portant sur des patients souffrant d'obésité massive est bien meilleure que celles concernant l'obésité simple en raison du nombre important d'études longitudinales pré, per et post-opératoires de chirurgie gastrique avec sujets contrôles (33, 100, 101, 105, 107, 108).

2.5/ Mécanismes de l'hypoventilation alvéolaire de l'obèse

L'apparition d'une hypercapnie associe plusieurs des facteurs suivants : augmentation de production du CO_2 , anomalies des échanges gazeux, anomalies du système mécanique, anomalies du contrôle ventilatoire.

Comme nous l'avons déjà exposé auparavant, plusieurs de ces mécanismes peuvent être impliqués dans l'hypoventilation alvéolaire de l'obèse.

Tout d'abord, l'augmentation de la masse corporelle entraîne une augmentation du métabolisme (même si le tissu adipeux a une activité métabolique moindre que la masse maigre) et donc une augmentation de la production du CO_2 .

Les anomalies du système mécanique ont longtemps été désignées comme facteur majeur de l'hypercapnie de l'obèse. Le patient présente une incapacité à développer une force diaphragmatique suffisante pour assurer une ventilation adéquate. Ceci est secondaire à la diminution de la compliance thoracique, à la

mauvaise position du diaphragme refoulé par les viscères abdominaux particulièrement en cas d'obésité androïde et à l'infiltration graisseuse du diaphragme et des muscles accessoires (45, 82). La présence d'un syndrome restrictif est un facteur de risque majeur d'apparition d'une hypoventilation alvéolaire.

L'association à une pathologie obstructive du type bronchopneumopathie obstructive post-tabagique est une des premières causes de développement d'une hypercapnie (43, 109). Il s'agit d'un facteur confondant majeur dans l'étude du syndrome obésité-hypoventilation.

L'association de l'obésité avec un syndrome d'apnées du sommeil est également une cause majeure d'hypercapnie (41, 49). Cependant, ni la sévérité des apnées, ni l'index d'apnées-hypopnées, ni la sévérité des désaturations nocturnes ne sont significativement reliées à l'hypoventilation alvéolaire d'éveil (110).

2.6/ Anomalie de la commande centrale

De nombreuses études se sont attachées à rechercher une anomalie de la commande. Nous avons vu auparavant que l'épreuve d'hyperventilation volontaire corrige la gazométrie artérielle dans le cadre du syndrome obésité-hypoventilation. L'étude de la commande respiratoire s'effectue par deux tests : la réponse à l'hypoxie et la réponse à l'hypercapnie. Là encore, deux méthodes de mesure existent : soit on recherche la réponse ventilatoire à l'un de ces deux stimulus, soit on recherche la valeur de la pression d'occlusion à 0.1sec (P0.1).

La plupart des études portant sur ce sujet sont peu interprétables. En effet, elles recherchent ces réponses chez des sujets obèses sans avoir recherché de SAOS, ou bien chez des sujets apnéiques sans population contrôle non obèse.

Les variations observées peuvent donc résulter d'un effet pathogène de l'un ou de l'autre. Un fait est cependant très souvent retrouvé : l'absence d'anomalie de la réponse à l'hypoxie hormis dans une étude (40).

Concernant la réponse à l'hypercapnie, les résultats sont également très variables et dépendent en grande partie des méthodes de mesure.

La réponse ventilatoire au CO_2 est mesurée normalement en faisant respirer au patient un mélange gazeux contenant du CO_2 ou par réinspiration dans un sac s'enrichissant en O_2 . Deux paramètres sont étudiés : le niveau de $P_{\text{Alvéolaire}}\text{CO}_2$ à partir duquel la ventilation-minute s'accroît et la pente d'accélération de la ventilation-minute en fonction de l'augmentation de la $P_{\text{Alvéolaire}}\text{CO}_2$ (figure 2). La réponse ventilatoire à l'hypercapnie exprimée ainsi évalue un système associant commande centrale et mécanique thoracique. Ce type de test est toujours altéré chez l'obèse en raison de la baisse de compliance thoracique et de la diminution d'efficacité des muscles respiratoires, même si la réponse initiale de la commande est normale ou plus vive (80). Cependant, cette méthode a été utilisée par de nombreux auteurs. Sin (95) ne retrouve pas de différence dans une population d'obèses apnéiques et non apnéiques, mais par contre constate une diminution de la pente de réponse chez les sujets hypercapniques. La chémosensibilité des obèses hypercapniques vis-à-vis du CO_2 serait donc altérée. Sans qu'une explication puisse être avancée, une meilleure réponse est observée chez les femmes obèses.

Chez les obèses apnéiques non hypercapniques, Gold (20) montre a contrario une diminution de la pente par rapport à des sujets contrôles obèses non apnéiques, ceci étant associé à une diminution de la capacité pulmonaire totale.

Hudgel conclut à un feed-back ventilatoire négatif chez les obèses apnéiques (29). Concernant les modifications de cette réponse ventilatoire à l'hypercapnie chez les obèses apnéiques, deux études ont effectué ces mesures avant et après un mois de traitement par pression positive continue (11, 57). Les résultats

obtenus sont opposés avec une absence complète de modification dans l'étude française alors que Lin constate une amélioration de la réponse concomitante de l'amélioration de la PaCO_2 .

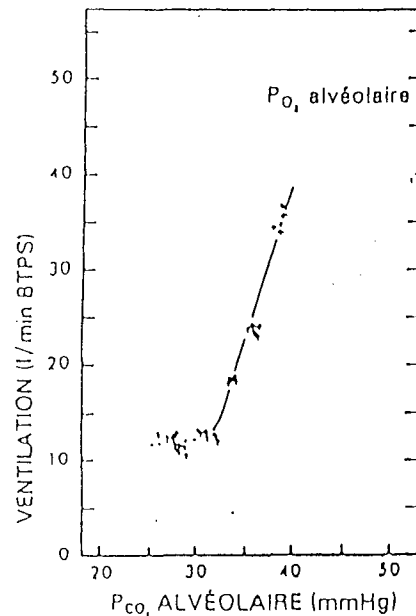


Figure 2: Réponse ventilatoire au CO_2 . La courbe de ventilation en fonction de la PCO_2 alvéolaire correspond à une PO_2 alvéolaire donnée constante (d'après Nielsen et Smith : Acta Physiol Scand 1951 ; 24 : 293).

Le second test pour évaluer la commande est la P0.1 (112). Il s'agit d'enregistrer la pression inspiratoire pendant une brève période d'occlusion des voies aériennes lors des 100 premières millisecondes de l'effort inspiratoire. Cette mesure est un réel reflet de la commande puisque réflexe et indépendante des propriétés mécaniques du système respiratoire. Ce test a été étudié chez l'obèse apnéique mais jamais chez l'obèse non apnéique. On retrouve (57) une diminution de la réponse au CO_2 sur la P0.1 qui régresse après 14 jours de traitement par pression positive continue.

La normalisation de l'hématose après hyperventilation et la diminution de la P0.1 tendent à affirmer qu'il existe bien une hypoventilation d'origine centrale

chez les obèses. Cependant, l'absence de distinction entre apnéiques et non apnéiques empêche pour l'instant d'en avoir la preuve.

Au total, l'obésité induit parfois des anomalies ventilatoires cliniques (dyspnée), fonctionnelles (baisse du VRE, diminution des Pimax, voire syndrome restrictif) et/ou gazométriques (hypoxémie, hypoventilation alvéolaire). Ceci n'est pas constant et survient plutôt en cas d'obésité massive, de SAOS ou de BPCO associée. La cause en est à la fois mécanique et centrale.

III. Respiration et sommeil

3.1/ Définition des stades du sommeil

Trois stades de vigilance existent : la veille, le sommeil lent et le sommeil paradoxal.

Le sommeil lent (SL) se compose de 4 stades : les stades 1 et 2 qui représentent le sommeil lent léger (SLL) et 3 et 4 pour le sommeil lent profond (SLP). Ces stades se suivent dans le sommeil normal.

Le sommeil paradoxal (SP) comporte un fond de SP tonique et des passages de SP phasique ou phases de mouvements oculaires rapides.

Ces différentes étapes se suivent en cycles qui se succèdent au cours de la nuit.

a) Le sommeil lent léger

- Le stade 1 : c'est la période d'endormissement. Sur le tracé de l'électroencéphalogramme, l'activité alpha (de 8 à 13 Hz) se morcelle et disparaît progressivement pour laisser place à des fréquences plus lentes de type onde thêta (3.5 à 7.5 Hz). En même temps apparaissent des mouvements oculaires lents et une légère diminution du tonus musculaire.
- Le stade 2 : sur un fond de tracé thêta apparaissent deux éléments typiques du stade 2 : les fuseaux de sommeil (bouffée d'activité de 12 à 14 Hz) et les complexes K (onde négative aiguë puis positive lente). Le sommeil tend à s'approfondir. Les mouvements oculaires disparaissent.

b) Le sommeil lent profond

- Le stade 3 : toujours sur un rythme thêta de fond, des ondes lentes delta (2Hz) apparaissent mais ne représentent que 20 à 50% des époques.
- Le stade 4 : ce stade est caractérisé par des ondes delta occupant plus de 50% des époques.

Les mouvements oculaires sont absents. Le tonus musculaire est fortement diminué. Le sommeil lent profond est le sommeil dit « récupérateur ». C'est le moment où la sécrétion d'hormone de croissance se fait.

c) Le sommeil paradoxal

Il se caractérise par l'association :

- d'une activité EEG riche avec un mélange d'ondes thêta et alpha
- d'une atonie musculaire
- de bouffées de mouvements oculaires rapides et désynchronisés.

C'est le support de l'activité onirique. Il prédomine en fin de nuit.

Tout au long de la nuit se succèdent les stades 1, 2, 3, 4 et le SP en cycles pour un total de 3 à 5 cycles. Tout événement dit « éveillant » (bruit, réplétion vésicale, apnée ou autre) empêche l'approfondissement du sommeil ne laissant persister que du SLL. Avec le vieillissement, on constate une importante diminution du SLP, du SP avec beaucoup de SLL et de périodes d'éveil.

3.2/ Physiologie de la respiration au cours du sommeil

a) Passage veille-sommeil

Ce passage est diagnostiqué en polysomnographie par la disparition sur le tracé EEG de l'activité alpha. On remarque alors une diminution de la ventilation secondaire à une diminution du volume courant (9).

La fréquence respiratoire en revanche peut augmenter, diminuer ou rester inchangée (9, 13, 21, 111). On assiste dans ces périodes d'instabilité ventilatoire à la survenue d'apnées centrales typiques d'installation du sommeil, parfaitement physiologiques et non prises en compte dans l'index apnées-hypopnées. Parallèlement, la PaCO_2 augmente (67) et la PaO_2 diminue (9).

b) Sommeil lent

Par rapport à la veille, la ventilation diminue de 13 à 15% du sommeil lent léger au sommeil lent profond (39). Ceci est secondaire à nouveau à une diminution du volume courant, sans changement de la fréquence respiratoire. L'activité musculaire au cours du sommeil se compose d'un rythme de fond (activité tonique) et de bouffées d'activité plus importante (activité phasique). Le débit inspiratoire moyen et la CRF diminuent (13, 21, 27) en raison d'une diminution de l'activité tonique des muscles inspiratoires. L'activité phasique des muscles intercostaux augmente entraînant une participation plus importante à la création du volume courant de ceux-ci. L'activité phasique du diaphragme est inchangée mais la performance de ce muscle est augmentée avec des pressions transdiaphragmatiques qui s'élèvent.

La ventilation diminue malgré l'augmentation de l'activité mécanique des muscles respiratoires pour trois raisons :

- Une importante majoration des résistances des voies aériennes supérieures de 250% se produit (28), principal facteur de cette diminution de la ventilation (94).
- L'activité métabolique au cours du sommeil lent diminue (111) avec une consommation d'O₂ diminuant de 8.5% et une production de CO₂ diminuant de 12.5% en moyenne.
- Les stimuli des centres respiratoires diminuent par rapport à l'état de veille (tests de réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie).

Ainsi, la capnie se majore en moyenne de 4mmHg chez le sujet sain (94) lors du sommeil lent.

c) Sommeil paradoxal

On constate une ventilation très irrégulière avec de grandes variations du volume courant et de la fréquence respiratoire, particulièrement lors des phases de mouvements oculaires rapides. La CRF diminue encore plus du fait de l'atonie des muscles intercostaux et des autres muscles accessoires de la ventilation (27). L'atonie concerne également les muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures. L'activité phasique en bouffées du diaphragme est augmentée mais pour une efficacité moindre. Elle assure seule une ventilation minimale lors des phases de mouvements oculaires rapides. Ces phases sont particulièrement délétères chez les sujets dont le diaphragme est inefficace.

La ventilation physiologique présente donc de nombreuses variations au cours du sommeil normal. Elle peut par ailleurs être altérée dans certaines pathologies comme dans les pathologies neuro-musculaires ou le SAOS.

3.3/ Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS).

a) Epidémiologie

De découverte relativement récente (1976, Guilleminault), ce syndrome semble très largement réparti au sein de la population générale. Ainsi, aux Etats-Unis, on retrouve ses critères chez 2% de la population féminine et 4% de la population masculine (116) associant définition polygraphique et clinique. La prévalence de ce syndrome est nettement augmentée chez les sujets âgés (98), dans la population masculine et dans les pays développés. Cette prévalence est vraisemblablement en partie sous estimée car ne prenant pas en compte le syndrome de haute résistance des voies aériennes supérieures.

Le ronflement habituel est une donnée fréquente que l'on retrouve dans 41% de la population de 25 à 50 ans et 46% de plus de 50 ans aux Etats-Unis (98).

L'élément de comorbidité le plus souvent associé au SAOS est l'obésité. Les différentes études épidémiologiques retrouvent un index de masse corporelle supérieur à 28 kg/m² chez plus de 60% des apnéiques (98, 43). Inversement, 42% des patients atteints d'obésité massive sont apnéiques (43, 73). Alors que dans l'obésité simple le sex ratio de patients apnéiques est franchement en faveur de la population masculine, il s'équilibre dans l'obésité massive entre hommes et femmes.

b) Symptomatologie clinique

La symptomatologie du SAOS se divise en signes diurnes et signes nocturnes.

La symptomatologie nocturne est dominée par un signe quasi-constant : le ronflement. Cette ronchopathie est généralement habituelle, survenant toutes les nuits, dans n'importe quelle position. Elle est ancienne et se majore après la prise d'alcool ou d'hypnotiques, sans effet du tabac. Elle peut être très sonore sans que ceci ait un rapport avec l'index d'apnées-hypopnées. Le sommeil est en général agité, perclus d'éveils, considéré comme de mauvaise qualité et non récupérateur. Les siestes ne diminuent pas la somnolence contrairement à la narcolepsie. L'entourage remarque souvent la présence de pauses respiratoires avec reprise inspiratoire bruyante ou d'éveils nocturnes avec sensation de suffocation. La polyurie nocturne est un signe très évocateur mais non spécifique.

L'ensemble de ce tableau explique la nécessité de la présence du conjoint lors de l'interrogatoire, d'ailleurs souvent principal demandeur de la consultation.

Au cours de la journée, l'apnéique présente comme symptôme majeur une hypersomnolence. Celle-ci se manifeste essentiellement lors des moments de moindre stimulation (lecture, télévision, repos) mais peut parfois survenir, dans les formes les plus graves, lors de la conduite, en pleine conversation ou au travail. La somnolence diurne est évaluée en pratique quotidienne par l'échelle d'Epworth qui va de 0 à 24, la limite de l'hypersomnolence étant diagnostiquée au-delà de 9. Les autres symptômes associent troubles de l'attention, irritabilité, troubles de la concentration et de la mémoire. Il existe également une diminution de la libido et des capacités sexuelles chez l'homme. Les céphalées matinales parfois décrites sont plutôt le reflet d'une hypercapnie transitoire qu'un symptôme du SAOS.

c) Diagnostic du SAOS

Le diagnostic du SAOS est fait par polygraphie ou polysomnographie.

La polygraphie de ventilation associe l'étude du flux aérien, des ronflements, de la position, des mouvements thoraciques et abdominaux et de la saturation en O₂.

La polysomnographie y associe l'étude des stades de sommeil par un EEG, un électrooculogramme (EOG) et un électromyogramme (EMG).

Comme vu précédemment, le diagnostic de SAOS est porté devant soit un index d'apnées supérieur à 5 soit un index d'apnées-hypopnées supérieur à 10.

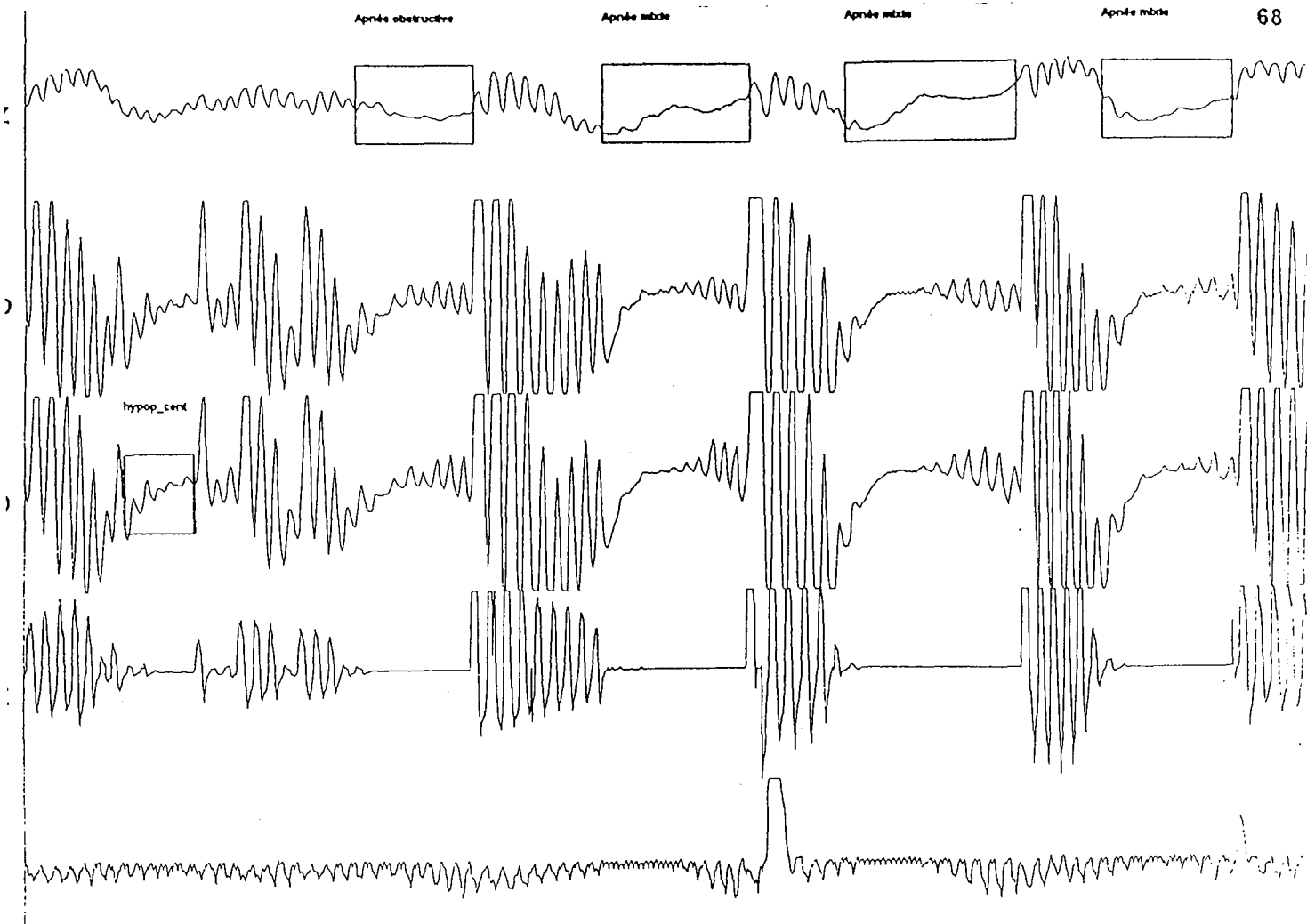


Figure 3: tracé polygraphique montrant une apnée obstructive suivie de trois apnées mixtes (centrales puis obstructives). Ligne 1 : thermistances nasales. Ligne 2 : mouvements thoraciques. Ligne 3 : mouvements abdominaux. Ligne 4 : débit aérien nasal. Ligne 5 : pression oesophagienne.

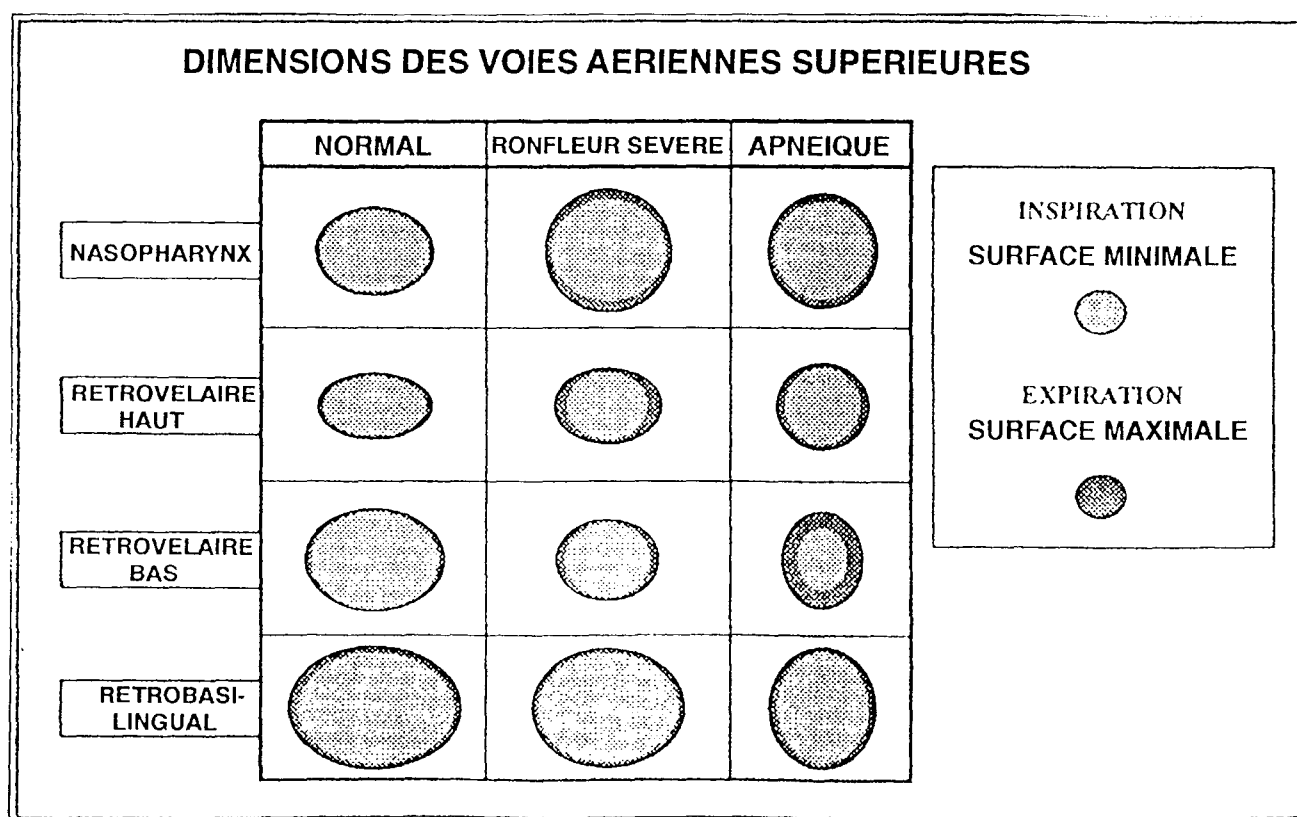
Il convient d'associer aux apnées et hypopnées les événements de haute résistance. Ces événements n'entrent pas dans les critères de l'hypopnée. Ils sont caractérisés par une augmentation des résistances des voies aériennes entraînant une majoration de la dépression inspiratoire qui, à un certain niveau, va devenir éveillante avec apparition d'un éveil ou d'un micro-éveil sur l'EEG. Pour diagnostiquer ces événements, deux méthodes sont utilisées : la mise en place d'une mesure de la pression oesophagienne par une sonde à ballonnet ou le temps de transit du pouls (1).

d) Mécanismes du syndrome d'apnées du sommeil chez l'obèse

Les apnées proviennent d'un collapsus des voies aériennes supérieures en fin d'expiration et en début d'inspiration, entraînant un éveil ou un microéveil à l'origine d'une déstructuration du sommeil qui génère les symptômes précités. Il est aggravé par l'alcool et le sommeil.

Ce collapsus ou même un simple rétrécissement peut survenir à différents niveaux des voies aériennes supérieures: fosses nasales, pharynx rétrovélaire haut, pharynx rétrovélaire bas et pharynx rétrobasilingual (figure 4). Chez l'apnéique, les surfaces de section de ces différentes régions anatomiques sont réduites, particulièrement aux dépens des faces latérales (24). Chez l'obèse apnéique, l'infiltration adipeuse de la paroi pharyngée est plus importante et sa compliance augmentée par rapport à l'obèse non apnéique (26). Certains auteurs parlent de compression externe du cou par la graisse ce qui paraît physiologiquement et anatomiquement peu vraisemblable.

Figure 4: diagramme schématique de la forme et des dimensions de la lumière à différents étages du pharynx, avec inversion du grand axe en fonction du type de sujet.



La surface de section pharyngée est dépendante de la capacité résiduelle fonctionnelle du patient. Celle-ci est généralement diminuée chez l'obèse en raison de la baisse du volume de réserve expiratoire, entraînant ainsi une diminution de la surface pharyngée (91).

Le tour de cou est un élément clinique aussi important que le poids à notifier. Il est significativement plus élevé chez les apnéiques que chez les non apnéiques à poids comparable. L'index d'apnées-hypopnées lui est très corrélé (12).

Sur un plan fonctionnel et non plus anatomique, il existe dans le SAOS un asynchronisme et un déséquilibre entre l'activation des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures et l'activation diaphragmatique pendant le sommeil (28). Ainsi, l'effort inspiratoire provoqué par le diaphragme se produit avant l'activité maximale des muscles dilatateurs du pharynx, ce qui aggrave le collapsus.

e) Cas particulier de l'hypoventilation lors du sommeil de l'obèse :

On constatait lors des premières études du sommeil chez les patients « pickwickiens » non seulement la présence d'apnées obstructives mais également ce qui était considéré à tort comme des apnées centrales. En effet, il était noté la présence d'épisodes de chute de la saturation transcutanée en oxygène et ceci avec une absence d'effort inspiratoire ou d'asynergie thoraco-abdominale.

Ceci n'est en fait que le reflet de la respiration au cours du sommeil des patients présentant des causes d'hypoventilation alvéolaire comme les patients atteints de pathologies neuromusculaires ou les insuffisants respiratoires chroniques obstructifs graves. Chez ces patients, dès l'installation du sommeil, la saturation chute de façon progressive et en plateau de façon plus importante

que chez le sujet sain. Ceci est induit par la diminution de l'efficacité des muscles respiratoires accessoires au cours du sommeil lent.

Lors des phases de sommeil paradoxal, ces muscles accessoires sont au repos complet et l'obèse ne respire donc plus qu'avec le diaphragme. Cependant, celui-ci est dans un rapport tension-longueur inefficace et est gêné par la remontée des viscères abdominaux. L'examen polygraphique retrouve alors des plages d'hypoventilation profonde avec chute de la saturation, mouvements thoraciques presque indétectables et absence d'effort respiratoire constaté. Ces phases d'hypoventilation sont particulièrement sévères au moment des phases de sommeil paradoxal avec mouvements oculaires rapides.

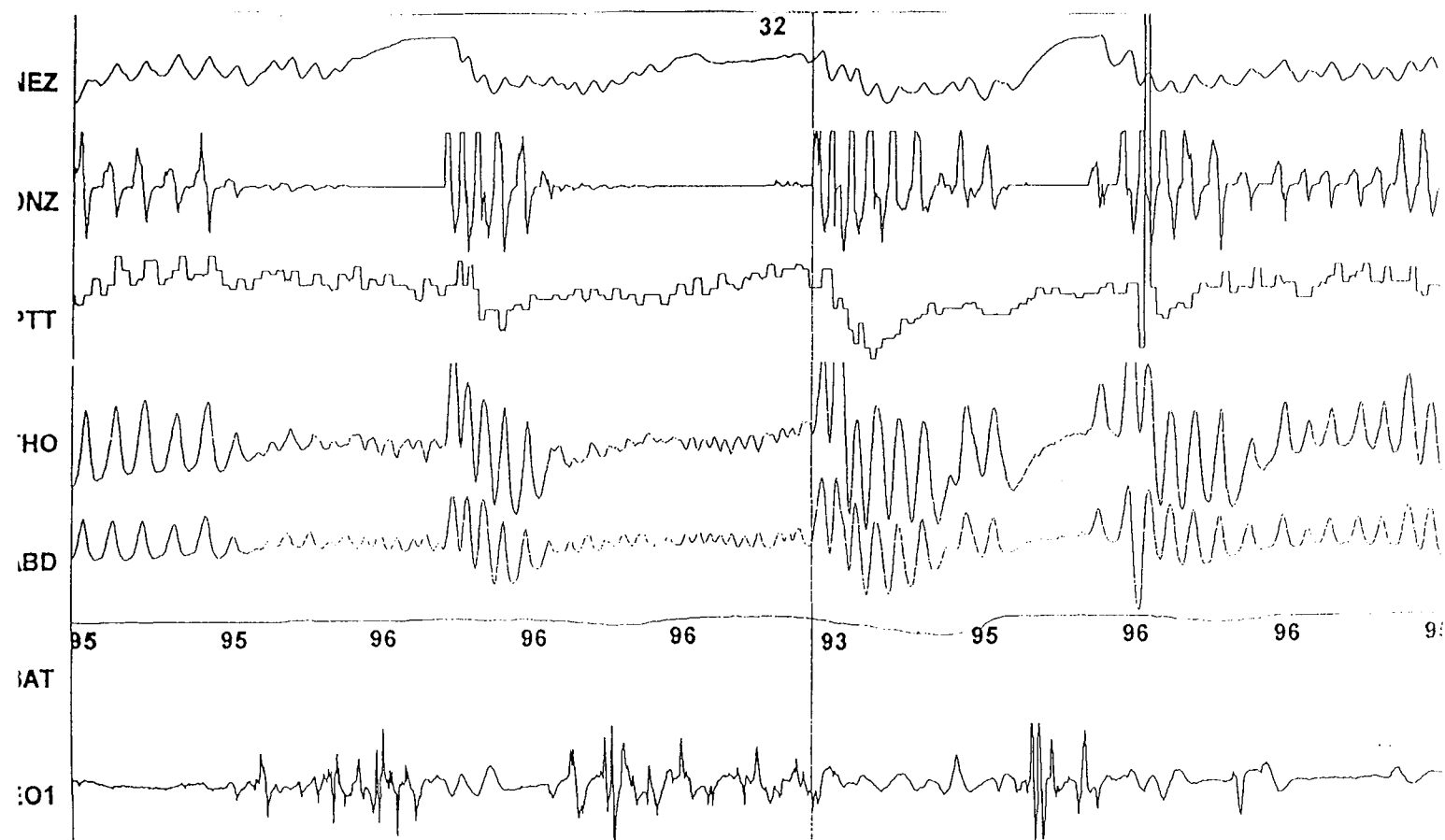


Figure 5: hypoventilation profonde par atonie musculaire lors des mouvements oculaires rapides. Ligne 1 : thermistances naso-buccales, ligne 2 : débit aérien nasal, ligne 3 : temps de transit du pouls, ligne 4 : mouvements thoraciques, ligne 5 : mouvements abdominaux, ligne 16 : SpO₂, ligne 7 : électrooculogramme.

f) Morbidité du SAOS et particularités dans l'association avec l'obésité.

Les conséquences cardio-vasculaires du syndrome d'apnées du sommeil font l'objet de très nombreuses études actuellement en raison des nombreux facteurs confondants, particulièrement l'obésité, l'âge, le sexe et le tabagisme.

Le SAOS est très fréquemment associé à l'hypertension artérielle systémique chronique. Son rôle en tant que facteur de risque de cette pathologie est toujours discuté, les différentes opinions des auteurs portant exclusivement sur la valeur des tests statistiques utilisés (117, 88).

Les autres pathologies cardio-vasculaires associées sont les pathologies coronariennes, les troubles du rythme et de la conduction, les accidents vasculaires cérébraux, l'hypertrophie ventriculaire gauche (116). La plupart de ces troubles sont connus pour avoir l'obésité comme facteur de risque, et l'association des deux le potentialise. Il existe une surmortalité au sein de cette population.

Le SAOS crée une surmortalité en raison des accidents de la circulation imputables au défaut de vigilance (116).

L'association de l'obésité et d'un SAOS est un facteur de risque d'hypoventilation alvéolaire, particulièrement en cas d'obésité massive. Cependant, les patients apnéiques hypercapniques et les patients apnéiques présentant une hypertension artérielle pulmonaire ont un index de masse corporelle non significativement différent des patients non hypercapniques et sans hypertension artérielle pulmonaire (110). L'insuffisance respiratoire aiguë est un mode rare de révélation d'un SAOS (moins de 5% des cas) mais s'observe avec prédilection chez les sujets ayant un syndrome obésité-hypoventilation (72).

Au total, la respiration de l'obèse au cours du sommeil est fortement altérée en raison des modifications physiologiques induites par le sommeil, de la diminution d'efficacité du diaphragme et des muscles accessoires et de la fréquente association à un syndrome d'apnées du sommeil. Ceci peut conduire à une insuffisance respiratoire hypercapnique diurne. Le traitement devrait donc consister à lutter contre l'hypoventilation alvéolaire, particulièrement la nuit, par des méthodes d'assistance ventilatoire.

IV. Traitement ventilatoire : pression positive continue, ventilation à double niveau de pression et ventilation à volume contrôlé.

4.1/ Intérêt du traitement ventilatoire

La ventilation non invasive (VNI) dans le traitement de l'insuffisance respiratoire a fait ses preuves en terme de survie dans le cadre de l'insuffisance respiratoire aiguë et dans l'insuffisance respiratoire chronique restrictive (IRCR). Par contre, il n'existe pour l'instant aucune preuve de l'efficacité sur la survie de la VNI dans l'insuffisance respiratoire chronique obstructive (IRCO).

Dans l'IRCR secondaire à une altération des effecteurs respiratoires ou à une anomalie de la commande centrale, le rôle de la VNI est d'assurer le volume courant (93). Il existerait également une amélioration des caractéristiques passives de la mécanique respiratoire (amélioration de la compliance pulmonaire chez les cyphoscoliotiques). Dans l'IRCR comme dans l'IRCO, la VNI permet d'améliorer l'activité des muscles inspiratoires en les déchargeant d'une partie du travail ventilatoire, en diminuant l'acidose hypercapnique, en assurant des meilleurs rapport tension-longueur. Enfin, la VNI permettrait d'améliorer la réponse ventilatoire à l'hypercapnie lorsque celle-ci est initialement diminuée (93).

Dans le cas de l'obèse hypercapnique, le mécanisme de l'insuffisance respiratoire se rapproche plus du syndrome restrictif que de l'obstructif. Il existerait donc un intérêt à proposer un traitement d'assistance ventilatoire. Celui-ci doit prendre en compte l'association éventuelle à un syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

4.2/ Pression positive continue

La pression positive continue a été proposée en 1981 par Sullivan (102). Cet appareillage initialement très volumineux devait lutter contre le collapsus des voies aériennes en maintenant en elles une pression positive constante réalisant une véritable attelle pneumatique. La PPC produit une pression positive

dans les voies aériennes supérieures qui vient s'opposer à la pression négative développée lors de l'inspiration et empêche ainsi le collapsus. Son action porte principalement sur la fin d'expiration, au moment où la filière pharyngée est le plus réduite. Elle permet également de lutter contre les forces collabantes extraluminales comme le poids et la bascule de la langue, la masse grasse du cou. Elle a une action stabilisatrice persistante sur les muscles des voies aériennes expliquant la poursuite partielle de son efficacité quelques jours après son arrêt.

Il s'agit d'une turbine délivrant une pression d'air constante de 6 à 20cmH₂O via une tubulure et un masque nasal. Ce système est pourvu d'une valve de fuite pour éviter la réinspiration.

L'adaptation se fait au cours d'une nuit de polygraphie ou de polysomnographie en recherchant le niveau de pression minimal susceptible d'éliminer la totalité des événements obstructifs respiratoires du sommeil et la déstructuration du sommeil associée. Certaines PPC sont autopilotées et s'adaptent donc théoriquement aux besoins du patient.

Un récent consensus (59) a défini les indications de la PPC dans le SAOS. Ce traitement doit être mis en route si l'index d'événements respiratoires est supérieur à 30/heure, ceci sans prendre en compte la symptomatologie. Il s'agit de l'index minimal permettant en France la prise en charge par la Sécurité Sociale du SAOS. Si l'index est compris entre 5 et 30/heure, le traitement par PPC est indiqué en cas de somnolence diurne excessive, de détérioration des facultés intellectuelles, de troubles de l'humeur, d'insomnie, d'hypertension artérielle systémique, de cardiopathie ischémique ou d'accidents vasculaires cérébraux.

L'efficacité de la pression positive continue dans le SAOS est démontrée (32) sur la réduction de la somnolence diurne et l'amélioration de la qualité de vie (64) après quelques critiques (114). Son taux de refus initial et secondaire

avoisine les 25% (Krieger, 39). L'intérêt de la PPC n'est réel qu'au-delà de 4.5h d'observance par nuit.

Dans le cadre de l'insuffisance respiratoire aiguë, la pression positive continue a été étudiée à deux reprises, sur des patients présentant une obésité morbide et un SAOS (92, 103). Le traitement par PPC permettrait dans ce cas particulier de surseoir à la ventilation invasive. Aucun facteur déclenchant n'était retrouvé lors de ces épisodes aigus et les patients n'étaient pas obstructifs.

Concernant l'efficacité de la PPC dans l'insuffisance respiratoire chronique, celle-ci a été démontrée chez certains patients atteints de pathologies neuromusculaires. La PPC améliore l'oxygénation nocturne en augmentant la CRF et en diminuant le shunt (44). Elle améliore peu l'hématose dans le cadre d'un syndrome obésité-hypoventilation, ne réduisant pas les épisodes de désaturation en sommeil paradoxal (61). La pression positive continue diminue la charge des muscles inspiratoires et donc diminue le travail ventilatoire. Elle permet d'améliorer la réponse à l'hypercapnie selon certains auteurs (57).

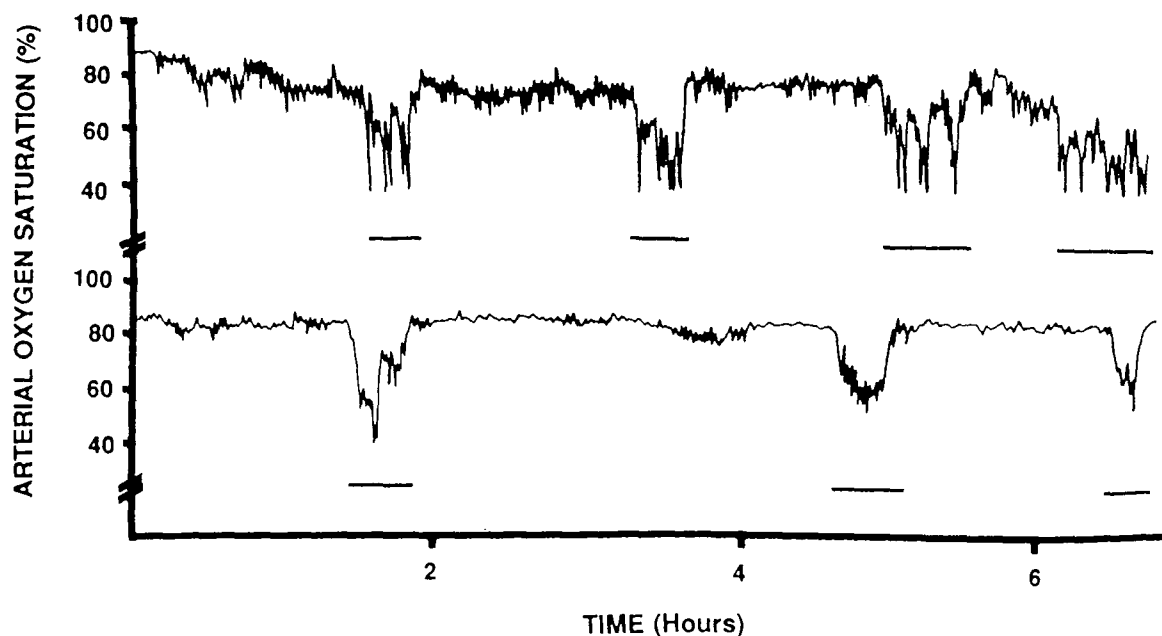


Figure 6: a) représentation de la SaO₂ au cours du sommeil de l'obèse (les tirets indiquent les épisodes de sommeil paradoxal b) même patient après mise en route d'une PPC (d'après Piper)

4.3/ Ventilation à double niveau de pression (VNDP)

La VNDP a été créée initialement pour répondre aux problèmes d'adaptation et d'observance de la pression positive continue dans le cadre du SAOS (89).

C'est une turbine permettant de développer un niveau pré-défini de pression inspiratoire (PIP) et de pression expiratoire positive (PEP). L'aide inspiratoire est définie par le niveau de pression résultant de la $PIP - PEP$.

La pression expiratoire positive a pour rôle d'éviter les apnées et hypopnées obstructives. La PEP maintient les voies aériennes supérieures ouvertes lors de la fin d'expiration (cf supra). La PIP évite la limitation inspiratoire de débit en apportant le supplément de pression nécessaire pour lutter contre l'effet collabant de l'inspiration.

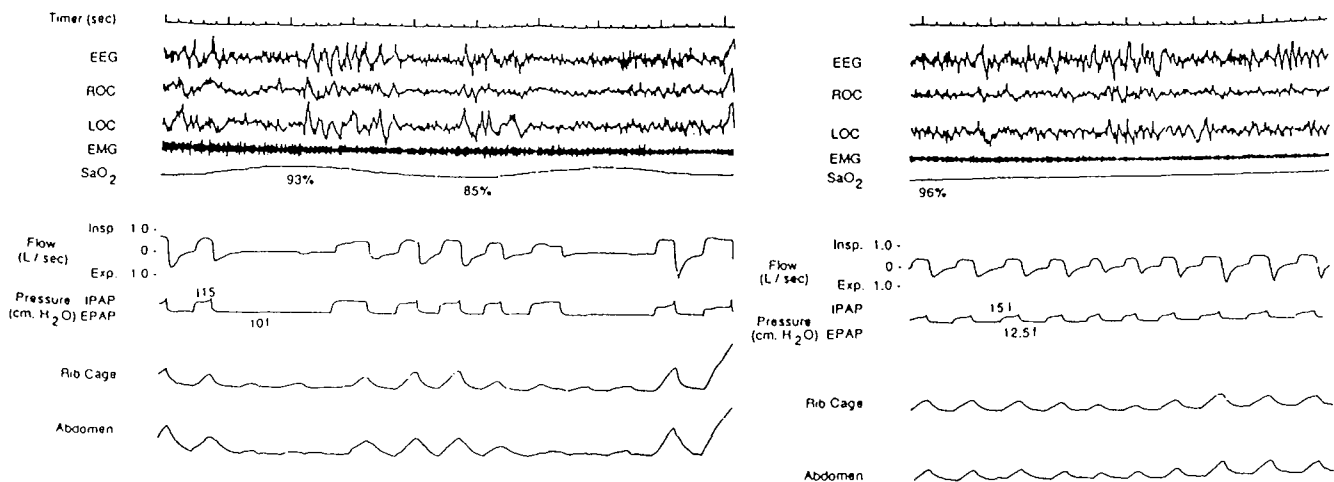


Figure 7: a) apnée obstructive sous VNDP avec PIP à 15cmH₂O et PEP à 10cmH₂O

b) élimination de l'apnée obstructive après majoration de la PEP à 12.5 cmH₂O (d'après Sanders)

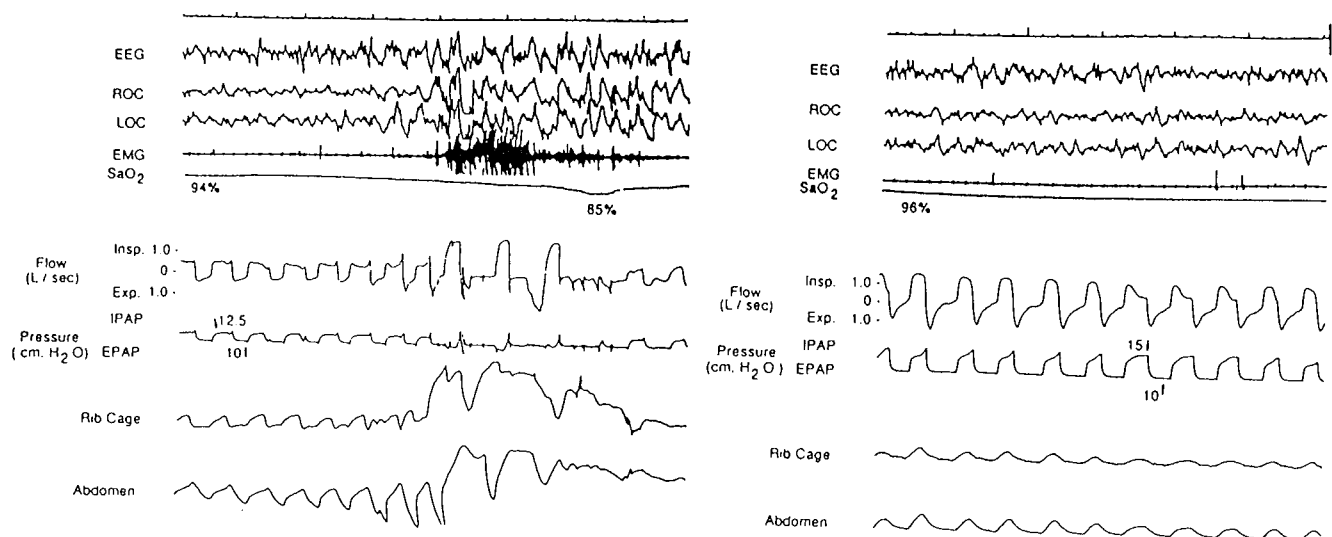


Figure 8: a) Limitation inspiratoire de débit avec micro-éveil b) élimination de la limitation de débit après majoration de la PIP (d'après Sanders).

L'aide inspiratoire sert à réduire l'effort musculaire inspiratoire, à accroître le volume courant en diminuant la fréquence respiratoire.

L'appareil initial de Sanders permettait également d'imposer une fréquence de rattrapage, c'est-à-dire une fréquence respiratoire minimale imposée. Celle-ci assurait la poursuite de la ventilation.

La VNDP diminue la valeur des pressions moyennes et donc entraîne une meilleure tolérance. Elle permet également à l'inverse d'appliquer des niveaux de pression plus élevés si nécessaire comme par exemple chez les obèses en raison de la faible compliance thoracique.

La ventilation à double niveau de pression est un mode de ventilation réel au contraire de la PPC car il assure une véritable aide inspiratoire représentée par la différence PIP moins PEP. C'est pourquoi elle est également utilisée dans le cadre de l'insuffisance respiratoire aiguë et chronique.

La VNDP a été utilisée dans le SAOS en état stable (46, 14). Deux études randomisées ne retrouvent aucune différence d'efficacité, d'effets secondaires ou même d'observance entre PPC et VNDP (79, 50). Par contre, en cas de

difficultés d'adaptation de la PPC, la VNDP peut se révéler bénéfique (90, 78). Ceci se produit particulièrement chez les patients apnéiques avec obésité morbide et hypoventilation alvéolaire. La VNDP entraîne alors une amélioration de l'hématose plus importante que la PPC (90).

Dans l'insuffisance respiratoire chronique, elle a démontré son efficacité (15, 51). Cependant, aucune différence vis-à-vis de la ventilation à volume contrôlé n'a été démontrée. Dans l'insuffisance respiratoire chronique du syndrome obésité-hypoventilation, elle est également efficace sur l'hématose (61, 71, 69). Elle permet dans cette indication de diminuer l'activité inspiratoire en diminuant la charge résistive chez l'obèse (69). La VNDP permet d'améliorer la fonction respiratoire pré et post opératoire en diminuant les incidents post-opératoires lors de gastropplasties (33).

Dans l'insuffisance respiratoire aiguë, la VNDP est utilisée de façon courante dans les services de réanimation respiratoire afin d'éviter le recours à la ventilation instrumentale trachéale ou d'en faciliter le sevrage (7, 3).

Dans le cadre de l'insuffisance respiratoire aiguë de l'obèse, la VNDP a également été utilisée avec efficacité (71, 72).

Les modalités de réglage des pressions inspiratoires et expiratoires sont variables selon les équipes, incluant ou non la probabilité de présence d'un SAOS. L'intubation trachéale est souvent évitée mais par contre le retour à la normocapnie n'est pas obtenu comme en cas de ventilation à volume contrôlé.

4.4/ Ventilation à volume assisté contrôlé (VAC)

Il s'agit du deuxième mode de ventilation assistée créé, après la ventilation périthoracique à pression négative (86). La VAC donne au patient un volume courant prédéfini à une fréquence imposée prédéfinie. Le patient a la possibilité

en exerçant un léger effort inspiratoire dit trigger (de débit ou de pression) de déclencher la phase inspiratoire. C'est le mode de référence de traitement ventilatoire de l'insuffisance respiratoire chronique et aiguë (66).

Elle a été utilisée pour la première fois pour un syndrome d'apnées du sommeil chez un obèse en 1989 (16). Par la suite, elle est utilisée exclusivement à l'occasion des épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique comme méthode de réanimation ou en cas d'échec de la PPC (hypercapnie persistante, somnolence persistante). Cette dernière indication a rapidement disparu en raison de l'apparition de la VNDP dont c'est précisément le but. Si son efficacité sur la gazométrie artérielle est nette, celle sur la qualité du sommeil n'a pas encore été étudiée. Il paraît logique de penser que le SAOS est guéri par la fréquence imposée mais on ne sait pas si cette fréquence est ou non à l'origine de micro-éveils et d'une déstructuration du sommeil.

Nous disposons donc de trois méthodes de traitement ventilatoire. La PPC est le traitement de référence du syndrome d'apnées du sommeil mais semble peu efficace sur l'hypoventilation alvéolaire chronique. La VAC est le traitement de référence de l'insuffisance respiratoire chronique hypercapnique mais son action sur le sommeil n'a pour ainsi dire jamais été étudiée. Enfin, la VNDP semble pouvoir associer les avantages des deux précédents modes, particulièrement chez l'obèse. L'efficacité comparée de ces trois types de traitement n'a jamais été étudiée.

V. Présentation du protocole :

« Insuffisance respiratoire chronique et Obésité.

Prise en charge thérapeutique : efficacité comparée de la pression positive continue, de la ventilation à deux niveaux de pression et de la ventilation à volume contrôlé. »

5.1/ Objectifs du protocole

Le protocole exposé est avant tout un protocole de recherche thérapeutique, cherchant à déterminer le moyen de traitement ventilatoire idéal selon le profil pathologique du patient.

5.11/ Objectifs diagnostiques

a/ Etude de la fonction respiratoire de l'obèse

L'étude de l'insuffisance respiratoire fera l'objet d'un interrogatoire et d'un examen physique détaillés car la notion même de dyspnée chez l'obèse est mal codifiée.

Ainsi que précédemment décrit, la fonction respiratoire de l'obèse présente des altérations qui sont inconstantes, généralement modérées. Ce protocole s'attachera à effectuer un bilan fonctionnel et gazométrique complet afin de caractériser au mieux les déficits respiratoires et de séparer les patients selon les anomalies constatées. Nous rechercherons à la fois un déficit mécanique et un déficit central de la commande. Nous apporterons un soin particulier à l'exclusion des facteurs confondants, particulièrement la bronchopathie chronique obstructive post-tabagique. Nous tenterons de différencier atteinte fonctionnelle de l'obésité simple et de l'obésité massive. Nous chercherons à distinguer des variations fonctionnelles selon l'âge, le poids et le sexe.

b/ Etude du sommeil de l'obèse hypercapnique

Le sommeil de l'obèse présente deux caractéristiques que nous chercherons à préciser. D'une part, nous rechercherons l'association ou non d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil sur le plan clinique et par un

examen polysomnographique. D'autre part, nous chercherons à identifier des plages d'hypoventilation alvéolaire profonde correspondant aux phases de sommeil paradoxal, mais également une hypoventilation alvéolaire moins profonde en sommeil lent.

Ces différents éléments nous permettront de classer les patients en trois catégories : syndrome obésité-hypoventilation simple, syndrome-obésité-hypoventilation associé à syndrome d'apnées obstructives du sommeil ou SAOS pur.

En plus de ces paramètres ventilatoires, nous décrirons les paramètres classiques du sommeil dans ces trois classes de patients, dans sa macrostructure (sommeil lent léger, sommeil lent profond et sommeil paradoxal) et sa microstructure (microéveils).

c/ Etude de la qualité de vie de l'obèse hypercapnique

La qualité de vie est altérée dans l'obésité, particulièrement dans l'obésité morbide (10). Nous l'étudierons par deux questionnaires: le Short-Form 36 (SF-36) et le questionnaire StGeorge. Nous nous attacherons à déterminer les champs de qualité de vie atteints chez le patient hypercapnique en plus de ceux déjà touchés par son obésité.

5.12/ Objectifs thérapeutiques

a/ Différents moyens mis en œuvre

Le protocole va comparer l'efficacité des trois modes ventilatoires précédemment décrits : la pression positive continue, la ventilation à double

niveau de pression et la ventilation à volume assisté contrôlé. Le choix de la thérapeutique sera fait après randomisation.

b/ Différents paramètres évalués

- Nous jugerons de l'efficacité de chaque méthode sur la gazométrie artérielle de repos à un mois afin de juger de l'amélioration de la fonction respiratoire. La cinétique d'amélioration sera obtenue grâce à deux prélèvements artériels effectués respectivement à j7 et j15.
- Nous étudierons l'amélioration des paramètres respiratoires du sommeil sous traitement également à un mois.
- Nous étudierons l'amélioration des paramètres neurologiques de micro et de macrostructure du sommeil à un mois sous traitement.
- Enfin, une nouvelle évaluation de la qualité de vie au moyen des deux mêmes questionnaires sera effectuée à un mois de traitement afin de juger d'une éventuelle amélioration.
- Chacun de ces paramètres sera analysé en fonction de la pathologie initiale (SAOS pur, syndrome obésité-hypoventilation, troubles mixtes) et du type de traitement ventilatoire (PPC, VNDP, VAC).
- L'observance thérapeutique et le taux de refus immédiat seront rapportés également en fonction des types de traitement.
- Nous chercherons à dégager des facteurs prédictifs d'efficacité des différents types de ventilation en fonction des examens réalisés lors de la phase diagnostique.

5.2/ Hypothèses

a) Hypothèses diagnostiques

- ❑ Une hypoventilation alvéolaire est plus fréquemment retrouvée en cas d'obésité massive que d'obésité simple.
- ❑ Une hypoventilation alvéolaire isolée sans syndrome d'apnées du sommeil est rare.
- ❑ Les explorations fonctionnelles respiratoires ne retrouvent que des anomalies mineures portant avant tout sur le volume de réserve expiratoire et les pressions inspiratoires maximales.
- ❑ La qualité de vie est plus altérée en cas d'association à un SAOS qu'en cas de syndrome obésité-hypoventilation isolé.
- ❑ Des facteurs de comorbidité seront systématiquement retrouvés en cas d'association SAOS et hypoventilation alvéolaire (HTA, diabète).

b) Hypothèses thérapeutiques

- ❑ Seules les ventilations utilisant une pression positive expiratoire permettent une disparition des phénomènes apnéiques avec normalisation de la structure du sommeil, ce qui affirme l'efficacité de la PPC et de la ventilation à double niveau de pression. La ventilation volumétrique est peut-être à l'origine de micro-éveils induits par la fréquence de rappel imposée.
- ❑ Seuls les vrais modes d'assistance ventilatoire (volumétrique et double niveau de pression) entraîneront une correction complète de la gazométrie artérielle. La ventilation volumétrique devrait permettre une correction plus rapide que la VNDP.
- ❑ L'efficacité sur l'amélioration de la qualité de vie des différents modes thérapeutiques dépendra du tableau fonctionnel respiratoire et polysomnographique initial. Elle sera franchement améliorée en cas de SAOS très symptomatique initialement.

5.3/ Matériels et Méthodes

a) Patients

Trente patients dans chaque centre sont recrutés pour participer à cette étude afin d'obtenir un nombre total de patients suffisant pour démontrer une efficacité des traitements sur la qualité de vie, soit 60 patients. Ces patients sont recrutés à partir des consultations de pneumologie, de nutrition ou d'endocrinologie ou des hospitalisations dans les services concernés.

Les patients obèses sont recrutés en fonction de signes cliniques : présence d'une dyspnée, de céphalées, de somnolence, de ronflements, de signes d'insuffisance cardiaque droite. Les patients obèses présentant un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë sont reconvoqués à trois mois avec une gazométrie artérielle en état stable. En raison de l'insuffisance respiratoire chronique, il s'agit de patients qui auraient bénéficié, en l'absence de ce protocole, des mêmes épreuves fonctionnelles et polysomnographiques initiales ainsi que d'une ventilation à domicile, ce qui implique donc la nécessité de réaliser cette étude au sein même des services concernés.

□ Critères d'inclusion

Patients adultes de 18 à 75 ans présentant un index de masse corporelle $>30\text{kg/m}^2$ ainsi qu'une hypercapnie diurne $>44\text{mmHg}$ en état stable. Beaucoup d'études incluent des patients à partir de 28kg/m^2 , nous avons choisi de respecter la définition de l'obésité.

❑ Critères d'exclusion

Toute pathologie susceptible n'entraîner des modifications de la respiration ou du sommeil est écartée : pathologie neurologique ou musculaire, bronchopneumopathie obstructive chronique (VEMS/CVF < 70%), syndrome d'apnées centrales du sommeil pur, antécédent de chirurgie du ronflement ou du SAOS.

Nous excluons les patients ayant présenté un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë moins d'un mois auparavant car le retour aux valeurs habituelles de l'hématose peut prendre plus longtemps.

Nous n'incluons pas les sujets traités par médicaments dépresseurs respiratoires (barbituriques, benzodiazépines, opiacés, neuroleptiques) qui modifient l'hématose et induisent également des modifications de l'hypnogramme. Le traitement par antidépresseurs est également critère de non inclusion car il fait disparaître le sommeil paradoxal.

Pour des raisons légales, les sujets adultes sous tutelle et les femmes enceintes ou allaitantes ne sont pas retenus.

b) Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective randomisée bicentrique (centres tertiaires), avec bénéfice individuel direct pour les patients inclus.

c) Variables mesurées et méthodes de mesure

❑ *Explorations fonctionnelles respiratoires :*

- ☐ Gazométrie artérielle en air ambiant.
- ☐ Epreuve d'hyperventilation de 30 à 90 secondes avec gazométrie artérielle.
- ☐ Gazométrie artérielle en air ambiant chez le patient couché immédiatement au réveil sous ventilation.
- ☐ Courbe débit-volume avec mesure de VEMS, de CVF, du rapport VEMS/CVF. Les résultats seront exprimés en pourcentage des valeurs théoriques.
- ☐ Courbe débit-volume avec réalisation des mêmes mesures en position couchée.
- ☐ Pléthysmographie avec mesure de CPT et de VR, CRF et VRE.
- ☐ Réponse ventilatoire au CO₂ et pressions d'occlusion.
- ☐ Pressions inspiratoires et expiratoires maximales.
- ☐ Hématocrite veineux.

□ *Polysomnographie*

On comparera entre les deux polysomnographies à un mois les paramètres respiratoires (SaO₂ moyenne et minimale, index d'apnées et d'hypopnées, de haute résistance) et neurologiques (quantité de sommeil lent léger et de sommeil lent profond, latences d'endormissement, éveil intra sommeil, indice de microéveils respiratoires et non respiratoires) (76).

□ *Questionnaires de qualité de vie :*

Deux questionnaires sont administrés par le même investigateur au moment de l'inclusion et lors de la fin de protocole : le Short-Form 36 (SF-36) et le Questionnaire StGeorge.

Le SF-36 comporte 36 items portant sur 8 champs de qualité de vie plus une question générale (1 item). Il étudie ainsi le fonctionnement physique (10 items), social (2 items) ; les limitations dues aux problèmes physiques (4 items), émotionnels (3 items) ; l'état mental (5 items) ; l'énergie et la vitalité (4 items) ; la douleur (2 items) et la perception globale de l'état de santé (5 items)(31). Il a été validé dans de nombreuses pathologies (ulcère gastrique, arthralgies inflammatoires, chirurgie orthopédique, lupus érythémateux disséminé...)(17), y compris dans certaines pathologies respiratoires (asthme, SAOS) (31,106) et dans l'obésité (10). C'est un questionnaire généraliste qui prend beaucoup en compte les dimensions psychique et sociale, ce qui est souvent négligé dans les questionnaires adaptés à un certain type de pathologie.

Le Questionnaire respiratoire de StGeorge (34) est un questionnaire de qualité de vie spécifiquement adapté pour l'insuffisance respiratoire. Il est aussi fiable et reproductible que le Chronic Respiratory Disease Questionnaire (85, 23). Il comporte 50 items portant sur trois champs de qualité de vie : symptômes, retentissement sur l'activité et impact sur la vie quotidienne. Une dimension totale résume l'ensemble de l'information. Les scores de chaque dimension vont de 0 à 100, le chiffre de 100 reflétant un excellent état de santé. Une version française a récemment été validée à Nancy (4) et peut donc être utilisée pour ce protocole.

5.4/ Déroulement de l'étude :

a) Hospitalisation initiale :

Elle permet l'inclusion du patient dans le protocole et les premiers examens :

- ☐ Réalisation des explorations fonctionnelles et biologiques.
- ☐ Réalisation de la polysomnographie diagnostique .
- ☐ Questionnaires de qualité de vie.
- ☐ A l'issue de ces examens, les patients sont classés en SAOS, SOH ou troubles respiratoires mixtes.
- ☐ Après randomisation, un des trois traitements -PPC, VNDP, VAC- est mis en route.

b) Consultation à J7

Cette consultation permet, outre l'examen clinique, de vérifier que le sujet effectue correctement sa ventilation nocturne, de pallier les éventuels effets indésirables persistants et d'effectuer une gazométrie artérielle.

Une nouvelle consultation identique pourra avoir lieu à J15 à la demande du patient, effectuée par le même médecin investigateur que celle de J7 dans ce cas.

c) Hospitalisation finale

Trente jours après la mise en place de l'assistance ventilatoire, le patient bénéficie de :

- Polysomnographie sous ventilation.
- Questionnaires de qualité de vie, questionnaire d'observance et de suivi d'appareillage.
- Gazométrie artérielle de réveil après ventilation et de repos à l'éveil.

Au terme de ce protocole, le patient choisit de poursuivre ou non le traitement.

L'ensemble des examens diagnostiques et des traitements proposés dans le cadre du protocole font partie de la prise en charge systématique des patients obèses hypercapniques, réalisée actuellement dans les services de Nancy et de Grenoble.

5.5/ Justification du nombre de sujets inclus et méthodes d'analyse

Trois groupes de patients et trois types de traitement, soient neuf populations de sujets à étudier avec nécessité d'évaluation de l'efficacité sur la gazométrie, la polysomnographie, l'observance et la qualité de vie. Ceci impose la nécessité de trente patients dans chaque centre pour une étude préliminaire (60 patients au total).

Cette étude est à considérer comme une étape préliminaire dont les résultats sur les différents paramètres permettront d'obtenir de façon précise le nombre de sujets nécessaires pour une bonne démonstration. Ce protocole sera étendu à d'autres centres de référence de l'insuffisance respiratoire, dont Strasbourg.

Deux tables de randomisation ont été réalisées, une pour chaque centre, indépendantes l'une de l'autre, avec pour sujet de randomisation les trois types de traitement (PPC, volumétrique, double niveau de pression).

Ce projet de recherche avec bénéfice individuel direct a reçu un avis favorable du CCPPRB de Nancy le 08/02/2000 et a été enregistré sous le numéro 00.01.02.

VI. Etude de faisabilité du protocole et résultats préliminaires

6.1/ Présentation de la population explorée (tableau 2)

Sur les deux centres, six sujets (deux femmes) ont été inclus (cinq à Nancy, un à Grenoble).

L'âge moyen est de 53 ans (39-60).

L'index de masse corporelle moyen est de 46.5kg/m^2 (36-56). 4 sujets présentent une obésité massive.

L'obésité est ancienne pour la totalité des patients (plus de 20 ans). Une prise de poids récente surajoutée est notée dans un seul cas. L'obésité est gynoïde chez les deux femmes et androïde chez les hommes.

Le tour de cou moyen est de 46.5cm (42-51).

Les antécédents principaux relevés sont une hypertension artérielle systémique chronique (5 patients), un diabète non insulino-dépendant (2 patients), une maladie thrombo-embolique (2 patients), des troubles du rythme cardiaque (2 patients). Un patient cumule ces quatre pathologies.

Un tabagisme est relevé chez deux patients, dont un actif au moment de l'inclusion. Il n'y a pas de symptomatologie de bronchite chronique.

La symptomatologie clinique comporte :

- une dyspnée d'effort (6 patients) qui s'exprime dès la marche en côte. Aucun patient ne décrit de dyspnée au repos ou au moindre effort. Le symptôme dyspnée est difficile à rechercher chez deux patients qui présentent une importante limitation de leur activité physique et de leur périmètre de marche en raison d'une gonarthrose secondaire à l'obésité.
- une hypersomnolence diurne (5 patients) avec une échelle de somnolence d'Epworth moyenne à 14.2 (3-21). Aucun sujet n'avait eu d'accident de la circulation mais un s'était déjà endormi au volant.
- un ronflement constant, ancien, dans n'importe quelle position. Un sujet ne savait pas s'il ronfle ou non, son hospitalisation a permis de le confirmer.

- des céphalées matinales : 2 patients.
- des oedèmes des membres inférieurs (5 patients), compliqués chez deux patients de plaies. Ces oedèmes prennent le godet.

Tableau n°2 : caractéristiques anthropométriques des patients

PATIENTS	1	2	3	4	5	6
Age	51	59	60	55	54	39
Sexe	féminin	masculin	féminin	masculin	masculin	masculin
IMC	50	47	38	56	52	36
Obésité massive	oui	oui	non	oui	oui	non
Tour de cou (cm)	48	44	43	51	51	42
Tabac	non	oui	non	non	non	non
Antécédents	HTA-DNID	DNID-phlébite MI	HTA	HTA-ACFA	HTA	
Epworth	11	17	17	3	21	16
Ronflement	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Dyspnée	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Céphalées	non	non	oui	non	oui	oui
Oedèmes MI	oui	oui	oui	oui	non	oui

Patients exclus :

Un sujet a réalisé la première partie de l'étude (qualité de vie, exploration de la fonction respiratoire et du sommeil, adaptation thérapeutique) mais a secondairement refusé de participer à la fin du protocole pour convenances personnelles et a donc été exclu. Ses valeurs recueillies sont rapportées dans les résultats initiaux.

Patients non inclus :

Une personne qui respectait les critères d'inclusion a refusé le protocole en raison du traitement par ventilation non invasive et a donc refusé le traitement également.

Une personne a signé l'accord d'inclusion mais a secondairement refusé pour les mêmes motifs avant d'effectuer les examens complémentaires et a donc été exclue de l'étude.

Six sujets qui présentaient les critères de poids et d'hématose requis avaient un syndrome obstructif.

Trois sujets adressés pour adaptation de ventilation après un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë et qui étaient hypercapniques au sortir de la précédente hospitalisation ne l'étaient plus à l'entrée au service.

Trois patients inclus provenaient du service de Médecine G (service de Diabétologie, Maladies métaboliques et Nutrition). Les autres patients provenaient d'un recrutement interne aux services de pneumologie de Nancy et Grenoble.

6.2/ Caractérisation de la fonction respiratoire de l'obèse

□ Gazométrie artérielle de repos, à l'éveil, en position assise (tableau 3):

Quatre patients sont insuffisants respiratoires, dont deux pourraient bénéficier d'une oxygénothérapie de longue durée.

Tableau n° 3: gaz du sang au repos

Patients	1	2	3	4	5	6	moyenne
pH	7.38	7.42	7.41	7.41	7.42	7.40	7.41
PaO2 (mmHg)	57	47	80	52	80	64	63 (47-80)
PaCO2 (mmHg)	52	54	46	47	45.5	47	48.6 (45-54)
HCO3- (meq/l)	30	34	30	30	29	30	30.5 (29-34)
SaO2 (%)	88	82	97	83	96	92	90 (82-97)

- Gazométrie artérielle de repos au réveil en décubitus dorsal:

Il existe une franche majoration de l'hypoventilation alvéolaire pour les six patients avec passage en acidose respiratoire pour deux d'entre eux.

Tableau n°4: gaz du sang en position couchée

Patients	1	2	3	4	5	6	moyenne
pH	7.34	7.33	7.37	7.40	7.41	7.36	7.37
PaO2 (mmHg)	54	45	71	60	72	56	60 (45-72)
PaCO2 (mmHg)	55	62	53	50	48	51	53 (48-62)
HCO3- (meq/l)	29	32	30	30	29	31	30 (29-32)
SaO2 (%)	85	76	92	90	93	88	87 (76-93)

- Gazométrie artérielle après épreuve d'hyperventilation:

La chute moyenne de PaCO₂ est de 10mmHg (6-13). L'hypoventilation alvéolaire disparaît pour tous les patients avec retour à la normocapnie.

Tableau n°5 : gaz du sang en hyperventilation

Patients	1	2	3	4	5	6	moyenne
pH	7.49	7.48	7.51	7.48	7.44	7.48	7.48
PaO2 (mmHg)	80	82	98	83	86	84	86 (80-98)
PaCO2 (mmHg)	40	41	34	38	42	42	40 (34-42)
HCO3- (meq/l)	29	31	29	28	28	28	29 (28-31)
SaO2 (%)	95	97	99	97	97	96	97 (95-99)

- Courbe débit-volume assis:

Aucun sujet ne présente de syndrome obstructif. On constate une diminution harmonieuse des volumes mobilisables.

Tableau n°6 : courbe débit-volume en position assise

Patients	1	2	3	4	5	6	moyenne
CVF (%)	66	66	95	87	79	83	79 (66-95)
VEMS (%)	67	66	79	85	75	79	75 (66-85)
Coefficient de Tiffeneau (%)	87	81	75	77	78	83	80 (75-87)

□ Courbe débit volume en décubitus:

La diminution des volumes mobilisables se majore profondément mais reste harmonieuse.

Tableau n°7 : courbe débit-volume en decubitus dorsal

Patients	1	2	3	4	5	6	moyenne
CVF (%)	42	48	54	73	58	67	57 (42-73)
VEMS (%)	45	58	50	74	55	65	58 (45-74)
Coefficient de Tiffeneau (%)	90	98	98	80	88	93	91 (80-98)

□ Pléthysmographie:

Un patient avait un volume résiduel et une capacité pulmonaire totale augmentés faisant suspecter une pathologie obstructive non diagnostiquée par le rapport de Tiffeneau.

Deux patients ont un syndrome restrictif affirmé par une capacité pulmonaire totale inférieure à 80% de la théorique.

Le volume de réserve expiratoire est effondré chez 5 patients.

Les pressions inspiratoires maximales sont diminuées chez tous les patients.

Tableau n°8 : caractéristiques pléthysmographiques et pressions maximales

Patients	1	2	3	4	5	6	moyenne
PI_{max} (%)	41	35	50	71	54	52	50 (35-71)
PE_{max} (%)	76	64	59	96	83	72	75 (59-96)
CPT (%)	71	65	130	89	92	81	88 (65-130)
VR (%)	87	63	211	104	70	79	102 (63-211)
VRE (%)	42	47	115	42	51	40	56 (42-115)

□ Hématocrite veineux moyen = 47% (41-67)

Un sujet a eu une saignée initiale en raison d'un hématocrite à 67%.

L'adjonction d'O₂ au traitement ventilatoire de ce patient a été nécessaire par la suite.

6.3/ Caractérisation du sommeil de l'obèse hypercapnique (tableau n°9)

Tableau n°9 : caractéristiques polysomnographiques initiales

Patients	1	2	3	4	5	6	moyenne
Temps total de sommeil (mn)	434	365	320	374	361	365	370 (320-434)
Sommeil lent léger (%)	98	79	95	61	86	84	84 (61-98)
Sommeil lent profond (%)	0.8	2.8	0	22	0	0	4 (0-22)
Sommeil paradoxal (%)	0.6	17.5	5	17	14	16	12 (0.6-17)
Index de micro-éveils R (n/hTTS)	112	75	90	45	105	88	86 (45-112)
IAH	120	76	95	48	105	93	89 (48-120)
SaO₂ moyenne (%)	81	71	81	85	80		80 (71-85)
SaO₂ minimale (%)	58	50	50	50	56		53 (50-58)
SaO₂ < 90 % (%)	95	95	91	94	68		89 (68-95)

Les patients inclus présentent donc tous un syndrome d'apnées obstructives du sommeil d'importance variable (48 à 120 apnées-hypopnées/hTTS).

Aucun syndrome d'apnées du sommeil central n'a été diagnostiqué. On constate la très mauvaise qualité du sommeil avec un pourcentage de sommeil lent profond très en deçà des valeurs normales, un nombre de changements de stades élevé traduisant l'instabilité du sommeil et un index de micro-éveils respiratoires élevé. On retrouve également chez tous les patients des plages d'hypoventilation profonde en sommeil paradoxal sur une hypoventilation globale de sommeil lent. La saturation moyenne au cours du sommeil est basse avec des pics de désaturations très importants en sommeil paradoxal.

Ces données sont celles des six patients inclus initialement et ayant bénéficié d'une polysomnographie initiale. Ces six patients sont classés dans la catégorie troubles mixtes (SOH+SAOS). Un patient présente des valeurs se rapprochant de la normalité concernant les paramètres neurologiques du sommeil, avec un IAH qui reste nettement inférieur à celui des autres patients. Ce patient présente également des valeurs fonctionnelles meilleures et une symptomatologie mineure. Il ne peut cependant être classé dans la catégorie des syndromes obésité-hypoventilation purs en raison d'un IAH pathologique.

Figure 9 : tableau récapitulatif d'une nuit de polysomnographie du patient 2.

Ligne 1 : hypnogramme : sommeil profond absent, changements de stade nombreux avec sommeil instable. Le sommeil paradoxal est relativement conservé de même que l'organisation en cycles.

Ligne 2 : événements apnéiques obstructifs et mixtes très nombreux.

Ligne 3 : événements hypopnéiques très nombreux.

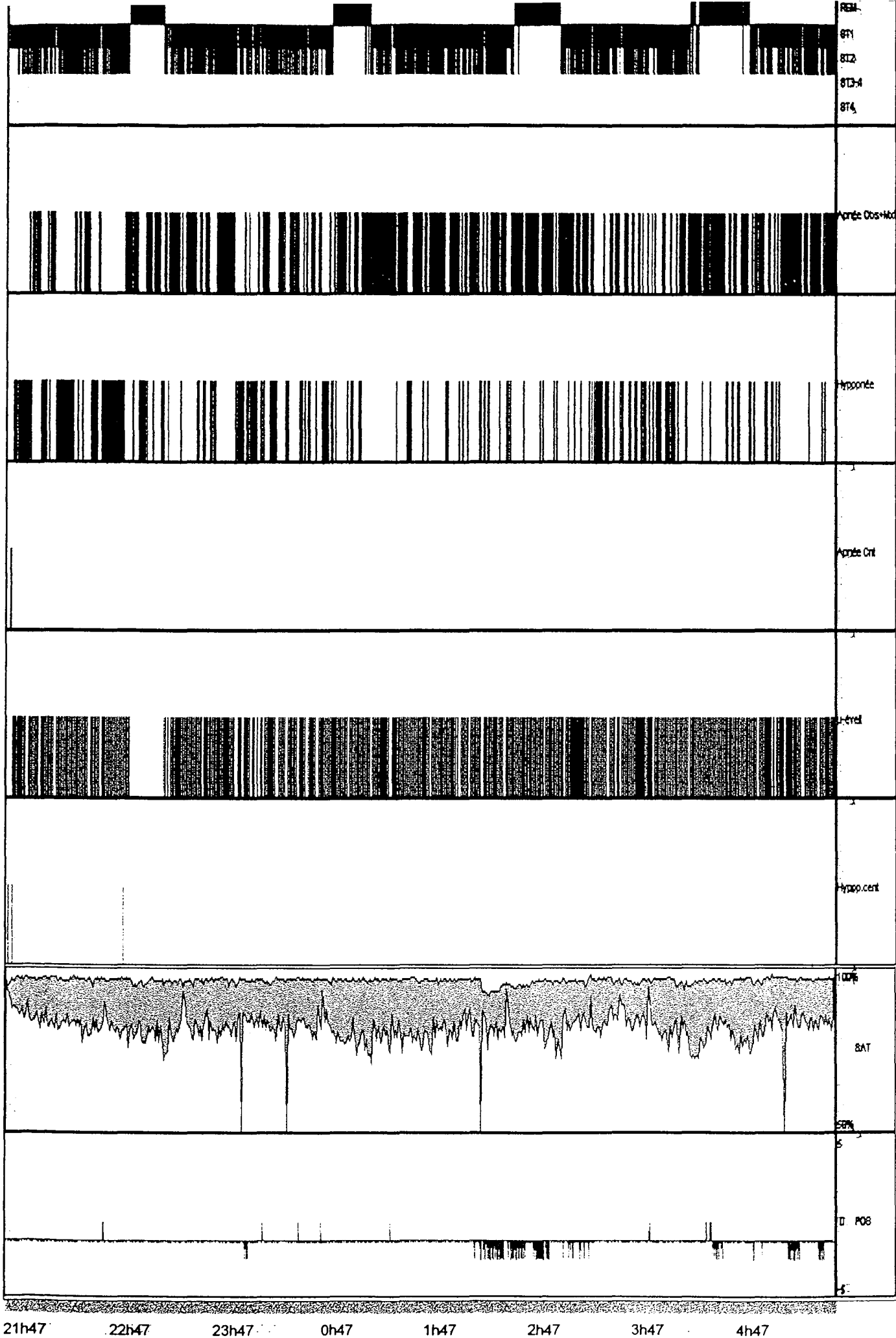
Ligne 4 : absence d'apnées centrales.

Ligne 5 : désorganisation complète de la microstructure du sommeil.

Ligne 6 : absence d'hypopnées centrales.

Ligne 7 : hypoventilation sévère se majorant en sommeil paradoxal.

Ligne 8 : position du corps principalement en décubitus dorsal.



6.3/ Caractérisation de la qualité de vie de l'obèse hypercapnique

Les résultats peuvent être appréciés exclusivement sur la variation obtenue après traitement pour chaque cas mais aucunement en tant que qualité de vie de l'obèse hypercapnique ou de qualité de vie de l'obèse traité au vu du faible nombre actuel d'inclusions. Les résultats sont donc ceux des cinq patients qui ont été revu à un mois, le sixième patient ayant été exclu.

On remarque que les champs concernant la douleur ou le retentissement social n'évoluent pas sous traitement. La qualité de vie générale est très améliorée pour quatre des cinq patients.

Il n'est pas retrouvé d'amélioration significative des items portant sur le fonctionnement physique et les limitations induites par l'état physique sauf chez un patient. L'énergie et la vitalité sont améliorées chez 4 sur 5 patients, de même que l'état mental.

Concernant le questionnaire de StGeorge, certains items ne sont pas adaptés à ce cas particulier d'insuffisance respiratoire. Ainsi, aucune « crise », aucune toux ni expectoration ni sifflement n'ont été retrouvés. De même, les variations journalières de la dyspnée n'existent pas dans ce contexte. Mis à part chez une patiente, la pathologie respiratoire est secondaire dans la vie des patients. La dyspnée n'est que modérément diminuée au bout d'un mois de traitement, de même que son retentissement sur la vie sociale et les activités pratiques.

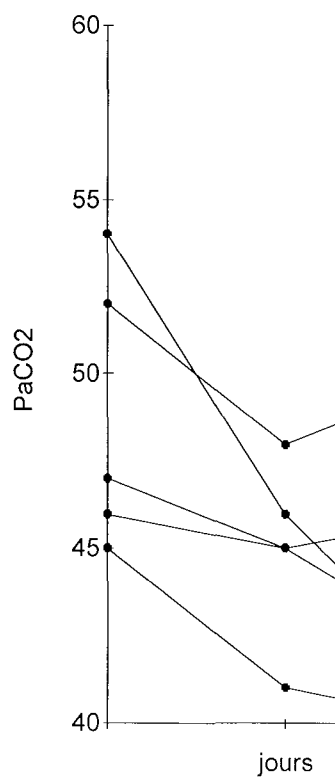
Au total, parmi les cinq patients, seul un n'a ressenti aucune amélioration ou presque de sa qualité de vie sous traitement, mais il s'agit du patient le moins symptomatique au départ. Les paramètres les plus améliorés sous ventilation sont ceux représentatifs des symptômes induits par le syndrome d'apnée du sommeil et non ceux induits par l'insuffisance respiratoire.

6.4/ Efficacité des différents modes de ventilation

Sur les cinq patients, deux ont été traités par ventilation à double niveau de pression, deux par ventilation volumétrique continue et un par pression positive conformément aux tables de randomisation par centre. Le patient exclu était traité par PPC.

a) Efficacité sur l'hématose (figure 10)

Evolution de la PaCO₂ d'après le $\dot{V}_S$



En moyenne :

- A J7, la PaO₂ d'éveil assis se majore de 10.3mmHg (8-20), la PaCO₂ d'éveil assis se minore de 3mmHg (0-6).
- A un mois, la PaO₂ d'éveil assis se majore en moyenne de 12.6mmHg, la PaCO₂ d'éveil assis se minore en moyenne de 5mmHg (0-13).
- En décubitus au réveil immédiat sous ventilation, la PaO₂ s'améliore de 13.2mmHg (2-38) et la PaCO₂ se minore de 9mmHg (2-15).
- Tous les patients ont été améliorés. Trois sont revenus à une capnie normale en ventilation spontanée au bout d'un mois de traitement.
- L'évolution selon les modes de traitement montre que le seul patient sous ventilation volumétrique a été le plus amélioré et le plus rapidement et que la patiente traitée par pression positive continue n'a pas eu de diminution de sa PaCO₂. Le patient le plus amélioré est celui qui présentait la plus importante dégradation de l'hématose initialement. Un ajout d'oxygène sous ventilation a été nécessaire chez un patient qui présentait un hémocrite à 67%.

b) Efficacité sur les paramètres ventilatoires du sommeil

- index d'apnées-hypopnées (IAH) : 5.2/hTTS (0-17)
- SaO₂ moy : 92.3%
- Pourcentage de SaO₂<90% : 28%

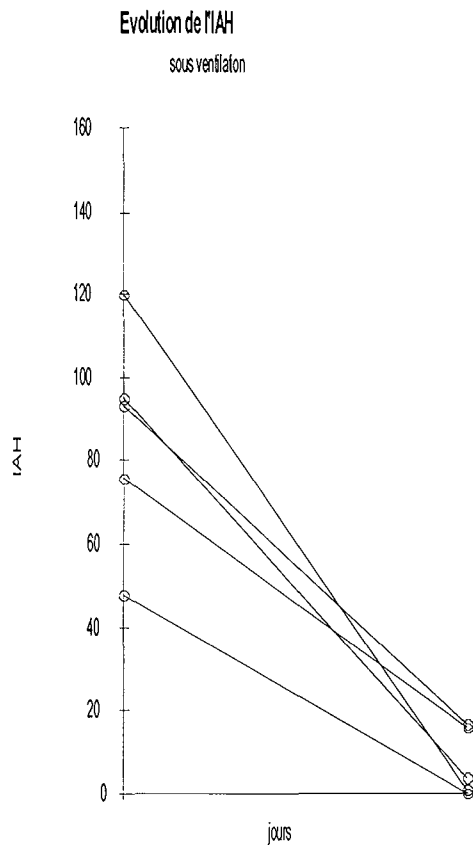


Figure 11 : évolution de l'IAH sous ventilation

L'index d'apnées-hypopnées (figure 11) n'est pas totalement normalisé chez deux patients, les deux ayant été traités par ventilation à double niveau de pression. On constate la persistance d'épisodes d'hypoventilation alvéolaire lors des périodes de sommeil paradoxal sauf chez le patient traité par ventilation volumétrique.

c) Efficacité sur les paramètres neurologiques du sommeil

Les valeurs de l'hypnogramme montrent en moyenne une progression du sommeil lent profond de 16% (1-33) et du sommeil paradoxal de 10% (7-30). Tous les patients ont été améliorés dont deux spectaculairement (un sous VNDP et un sous PPC).

On note la présence de nombreux micro-éveils d'origine non apnéique chez un des deux patients traités par VAC.

L'hypersomnolence diurne a régressé chez tous les patients traités avec une diminution du score d'Epworth à 3.1 (0-5).

d) Observance

Après appareillage, aucun patient n'a refusé la poursuite du traitement. L'observance thérapeutique est en moyenne de 7h15 (6-8), sans différence entre les différents modes ventilatoires. Ce chiffre est légèrement supérieur à la moyenne habituelle, vraisemblablement en raison d'un encadrement plus actif dans le cadre du protocole.

e) Effets secondaires.

Un patient a présenté un épisode d'épistaxis rapidement et spontanément résolutif. Deux patients présentent une sécheresse des muqueuses nasales mais ont refusé l'installation d'un humidificateur chauffant. Une patiente présente une rhinite ne cédant que modérément sous corticoïdes locaux.

Quatre patients présentent des problèmes cutanés mineurs au niveau des points d'appui du masque.

Aucune détérioration de matériel n'a été constatée.

Aucun effet secondaire majeur n'a été constaté.

VII. DISCUSSION

7.1/ Les principaux résultats

a) L'hypoventilation alvéolaire de l'obèse

Nous avons donc obtenu des explorations fonctionnelles respiratoires et des mesures de l'hématose complètes chez six patients. L'hypoxémie est souvent présente comme cela est fréquent dans l'obésité (41), mais à des degrés variables, associée une seule fois à une polyglobulie. Aucun facteur comme l'âge, le sexe, l'index de masse corporelle ne permet de mettre en évidence la cause de ces variations de PaO_2 .

On constate cependant que le seul patient polyglobulique était un ancien fumeur à 20 paquets-année et que la courbe de débit-volume présente une inflexion expiratoire avec une diminution des débits des petites bronches, le volume résiduel étant élevé par ailleurs à 130% de la théorique en pléthysmographie. Les critères choisis de BPCO pour le protocole ($\text{VEMS}/\text{CV} < 70\%$) ne sont vraisemblablement pas assez sensibles car il semble que dans ce cas précis une obstruction bronchique existe.

Les anomalies de l'hématose se majorent franchement lors du décubitus comme décrit dans la littérature (75), reflétant une diminution des volumes pulmonaires par poussée des viscères abdominaux et majoration de l'inefficacité diaphragmatique.

La manoeuvre d'hyperventilation corrige totalement l'hypoventilation alvéolaire chez tous les patients inclus. Ceci confirme le rôle prépondérant de l'altération de la commande par rapport à celui du dysfonctionnement mécanique (79, 49).

On constate que les anomalies retrouvées en EFR sont les anomalies généralement retrouvées chez les obèses, avec une diminution du volume de réserve expiratoire et des pressions inspiratoires maximales (41, 75). Les débits mobilisables s'effondrent en décubitus. Les pressions inspiratoires maximales

sont diminuées permettant à l'obèse d'assurer un travail ventilatoire moins coûteux en énergie (87). Ceci permet donc de dire que notre population est représentative de la population obèse. Par contre, aucun facteur favorisant l'hypercapnie n'est retrouvé et l'on sait que ces anomalies existent également chez l'obèse hypoxique mais non hypercapnique (42). Nous avons cependant retrouvé à deux reprises un syndrome restrictif. Celui-ci était présent chez les deux patients les plus hypercapniques à l'état de base. Ceci va dans le sens des remarques de Laaban qui retrouve également comme facteur de risque majeur d'hypercapnie de l'obèse un syndrome restrictif.

La fonction cardiaque n'a pas été étudiée précisément dans ce protocole. Or, une grande majorité des patients inclus présentaient des pathologies cardiovasculaires (HTA, ACFA). Les anomalies de la fonction cardiaque peuvent retentir sur la dyspnée, sur la PaO_2 , sur le sommeil et la présence d'apnées centrales. Une HTAP n'était évoquée que chez un seul des patients inclus présentant une polyglobulie. Weitzenblum retrouve une HTAP dans 13% de sa population d'obèses apnéiques avec en grande majorité une association à une BPCO post tabagique, comme c'est vraisemblablement le cas chez ce patient (110).

b) Le sommeil de l'obèse hypercapnique

Dans le protocole, il est prévu de séparer les patients en trois groupes : syndrome-obésité-hypoventilation pur, syndrome d'apnées obstructives et troubles mixtes. Notre population de patients inclus avaient tous des troubles mixtes. Un SAOS était présent avec une sévérité variable et sans syndrome d'apnées centrales. Nous sommes donc amenés à étudier une population unique au lieu de trois. Ceci était en partie attendu car déjà retrouvé dans d'autres études où à chaque fois le SOH pur est rare voire absent (72, 109).

Il est donc difficile de définir une déstructuration spécifique de l'hypnogramme de l'obèse hypercapnique sans définir tout simplement le SAOS. Tout au plus remarque-t-on que les plages d'hypoventilation alvéolaire n'entraînent ni changement de stade de sommeil ni même microéveil hormis les cas où elles se terminent par un événement obstructif. Ce type d'anomalie ne paraît donc pas éveillant et n'a donc pas les effets délétères du SAOS sur le système cardio-vasculaire (116). Par contre, ceci entraîne une majoration d'HTAP (110).

c) Le traitement de l'hypoventilation alvéolaire de l'obèse

Nous avons utilisé une pression positive continue chez un patient, une VNDP chez deux patients et une VAC chez deux patients. Notre hypothèse initiale était que la VAC serait le moyen d'assistance ventilatoire le plus efficace en terme de rapidité de correction de l'hypercapnie (65, 61). Ceci s'est effectivement vérifié chez un des deux patients. La présence de fuites buccales chez le second patient, non détectées initialement lors de l'adaptation mais secondairement lors du contrôle polysomnographique explique cela. En effet, la VAC délivre un volume constant. Aucun système de compensation des fuites n'est apporté. Ainsi, toute fuite entraîne une diminution du volume donné, donc une moindre correction de l'hypoventilation. L'étude du sommeil chez ces patients montre l'absence de microéveils induit par la ventilation, ce qui n'avait pas encore été décrit.

La VNDP n'entraîne pas non plus de microéveil. Les deux patients appareillés ainsi ont eu une adaptation selon les critères de Sanders (89). L'adaptation se fait au cours d'une nuit de polygraphie. L'échec relatif du traitement de ces patients (persistance d'un IAH pathologique) provient vraisemblablement d'une PEP trop faible. En effet, il suffit que le patient dorme peu lors de sa nuit d'adaptation pour que les événements obstructifs soient

artificiellement diminués et que la PEP nécessaire soit diminuée. Ceci est survenu chez nos deux patients mais ne doit pas remettre en cause une technique déjà largement validée (78, 90).

La PPC n'entraîne pas d'amélioration de la capnie chez le patient inclus dans ce schéma thérapeutique. Elle ne pourrait totalement corriger une hypercapnie que si le patient était dans le groupe SAOS pur (72), ce qui n'est pas le cas. L'amélioration de la qualité de son sommeil est la plus importante, comme attendu (32). Ceci est cependant à pondérer avec le fait que le patient est reconvoqué à un mois. Cette durée permet une action complète de la PPC sur le sommeil, alors que le bénéfice d'une VAC ou d'une VNDP peut prendre plus de temps (81).

La ventilation à double niveau de pression est un instrument séduisant dans sa conception et qui a déjà fait ses preuves dans le SAOS simple (78) et dans l'insuffisance respiratoire aiguë de l'obèse (71). Elle permet de cumuler les avantages de la PPC (amélioration rapide du sommeil) et de la VAC (amélioration rapide de l'hématose). Sa mise en œuvre dans l'insuffisance respiratoire chronique est moins aisée et doit s'appuyer sur des réglages précis à la fois des paramètres du respirateur (89) mais également du harnais et du masque.

Concernant la qualité de vie, il semble que parmi les cinq patients, un seul n'ait ressenti aucune amélioration ou presque sous traitement, mais il s'agit du patient le moins symptomatique au départ. De plus, les paramètres les plus améliorés sous ventilation sont ceux représentatifs des symptômes induits par le syndrome d'apnée du sommeil et non ceux induits par l'insuffisance respiratoire. Ceci est peut-être dû au délai relativement court (un mois) pris pour juger de l'amélioration de la qualité de vie, sachant que dans le cadre du syndrome d'apnées obstructives du sommeil celle-ci s'améliore dès les premiers jours de traitement.

7.2/ Etude de faisabilité du protocole et difficultés méthodologiques

a) Difficultés de recrutement

Nous sommes opposés au pourcentage habituel de refus initial de traitement dans le cadre de la ventilation assistée et du traitement par pression positive continue (39). Ceci est particulièrement présent chez les patients paucisymptomatiques. La symptomatologie est très variable et ainsi une patiente peu symptomatique a refusé l'inclusion. Ceci introduit un biais de sélection car nous ne connaissons pas les différences fonctionnelles et polysomnographiques de ce type de patient.

Six sujets avec les critères de poids et d'hématose présentaient un syndrome obstructif. Ces sujets ont généralement une hypercapnie plus sévère que les non obstructifs, sont porteurs d'HTAP et d'hypoxémie rebelle malgré la ventilation (110).

Peu de sujets au total présentent les critères nécessaires à l'inclusion dans ce protocole et ce malgré un « dépistage » soigneux. Beaucoup de patients ayant précédemment présenté ce tableau clinique et fonctionnel ont déjà bénéficié d'un bilan et d'un traitement ventilatoire. Il s'agit des patients historiquement dits « Pickwickiens ». L'incidence de ce tableau est faible. Ceci était prévu et motive la réalisation d'une étude multicentrique pour augmenter le recrutement. Ce projet sera étendu à d'autres centres avec actuellement l'accord du CHU de Strasbourg, centre de référence pour cette pathologie et à l'origine de nombreuses études déjà publiées sur ce sujet (Pr Weitzenblum). Cependant, le faible nombre de patients inclus depuis le début du protocole est préoccupant.

b) Différences inter-centres

Nancy possède au sein même du CHU un service gérant les maladies métaboliques et l'obésité (Pr Ziegler), ce qui donne accès à un recrutement plus

aisé. Ce type de structure n'existe pas à Grenoble, le centre gérant les obèses étant privé.

L'équipe de Grenoble bénéficie d'un laboratoire du sommeil de quatre lits de polysomnographie, celui de Nancy n'en possédant que deux. Les délais d'attente sont donc différents.

La sensibilité des centres respiratoires est testée à Grenoble par une réponse ventilatoire au CO₂. Le test de la P0.1 avec réponse au CO₂ est utilisé à Nancy.

c) Difficultés de moyens

Comme nous l'avons vu auparavant, ce protocole nécessite une polysomnographie diagnostique, une polygraphie d'adaptation et une polysomnographie finale un mois plus tard. Ceci n'est réalisable qu'en cas de défection d'un autre patient ou en donnant des rendez-vous d'hospitalisation à quatre mois, ce qui rend les inclusions peu fiables.

Le déficit de moyens matériels et de personnel est cruel. Le recueil des données et l'analyse statistique sont des travaux particulièrement longs, particulièrement dans les protocoles multicentriques et là également un manque de personnel est présent.

Les difficultés de moyens ne sont pas insurmontables pour ce protocole, l'inclusion complète de cinq patients en étant la preuve. Cependant, dans un souci d'harmonisation des pratiques et afin d'éviter les erreurs ou les dépassements de terme, il paraît nécessaire afin d'améliorer la faisabilité du protocole d'obtenir plus de moyens.

d) Difficultés de réalisation et de standardisation diagnostique

Aucune difficulté de standardisation diagnostique entre les centres n'a été notée. Il n'y a pas eu de difficultés de réalisation des examens diagnostiques hormis les problèmes soulevés précédemment.

e) Difficultés de réalisation et de standardisation thérapeutique

Aucune difficulté de standardisation thérapeutique entre les centres n'a été notée. Il n'y a pas eu de différences de mise en route de la ventilation entre les deux centres. Il n'y a pas eu plus d'effets secondaires dans un centre par rapport à l'autre, rapportés au nombre de patients inclus.

CONCLUSION

L'hypoventilation alvéolaire de l'obèse est une anomalie souvent retrouvée mais dont le mécanisme reste obscur. L'intrication de facteurs mécaniques et de facteurs centraux est fréquente. Cette anomalie est majoritairement retrouvée en cas d'obésité massive. Elle est plus présente en cas de pathologie respiratoire associée, en particulier bronchopneumopathie chronique obstructive post-tabagique et syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Les différents types de traitement ventilatoire- pression positive continue, ventilation à double niveau de pression et ventilation volumétrique- ont tous été utilisés dans cette indication, avec des résultats très variables selon les équipes, que ce soit sur les paramètres d'hématose ou de qualité de vie.

Nous avons présenté dans cette thèse un protocole de recherche diagnostique et thérapeutique multicentrique. Ce protocole s'attache d'une part à caractériser l'hypoventilation alvéolaire de l'obèse selon ses mécanismes, d'autre part à évaluer l'efficacité des trois modes de traitement ventilatoire après randomisation des patients. Les critères d'efficacité sont l'amélioration de l'hématose, du sommeil et de la qualité de vie. Le CCPPRB de Nancy a donné son aval à cette étude.

Nous n'avons inclus que peu de patients, particulièrement en raison d'une BPCO associée, d'un refus de traitement ou d'une absence d'hypercapnie en état stable. Les patients inclus présentaient tous l'association d'une hypoventilation alvéolaire chronique et d'un syndrome d'apnées du sommeil. Les patients appareillés ont tous eu une amélioration de leur hématose, de leur sommeil et de leur qualité de vie et ce quelque soit leur mode de traitement.

La réalisation pratique de ce protocole est donc faisable, facilitée par l'absence de problèmes de standardisation inter-centres. Les difficultés résident tout d'abord dans le faible nombre de sujets potentiellement incluables, ceci nécessitant l'extension à d'autres centres tertiaires comme Strasbourg, et d'autre part dans un manque de moyens, ceci rendant nécessaire l'obtention d'un projet hospitalier de recherche clinique.

ANNEXES

1. **ARGOD J, PEPIN JL, SMITH RS, LEVY P.** Comparison between pulse transit time and oesophageal pressure to diagnose obstructive non apneic respiratory events. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, *in press*
2. **BATT J, BAUDOUIN SV, MOXHAM J.** Nasal intermittent positive pressure ventilation in the treatment of respiratory failure in obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1991 ; 46 : 457-458
3. **BENHAMOU D, GIRAULT C, FAURE L, PORTIER F, MUIR JF.** Nasal mask ventilation in acute respiratory failure. *Chest* 1992 ; 102 : 912-17
4. **BOUCHET C, GUILLEMIN F, HOANG THI TH, CORNETTE A, BRIANCON S.** Validation du questionnaire St Georges pour mesurer la qualité de vie chez les insuffisants respiratoires chroniques. *Rev. Mal. Resp.* 1996 ; 13 : 43-46
5. **BURWELL CS, ROBIN ED, WHALEY RD, BICKELMANN AG.** Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. *A Pickwick syndrom. Am J Med* 1956 ; 21 : 811-8
6. **CHAILLEUX E, FAUROUX B, BINET F, DAUTZENBERG B, POLU JM.** Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10 year analysis of ANTADIR Observatory. *Chest* 1996 Mar; 109: 741-9
7. **CHEVROLET JC, JOLLIET P, ABAJO B, TOUSSI A, LOUIS M.** Nasal positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1991 ; 100 : 1371-76
8. **COLLINS LC, HOBERTY PD, WALKER JF, FLETCHER EC, PEIRIS AN.** The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest* 1995 ; 107 : 1298-1302
9. **COLRAIN I, TRINDER J, FRASER G, WILSON GV.** Ventilation during sleep onset. *J Appl Physiol* 1987 ; 63 : 2067-74
10. **COOKLEY EH, KAWACHI I, MANSON JE, SPEIZER FE, WILLET WC, COLDITZ GA.** Lower levels of physical functioning are associated with higher body weight among middle-aged and older women. *Intern J Obesity* 1998 ; 22 : 958-96
11. **COSTES F, COURT-FORTUNE I, FOURNEL P, VERGNON JM, EMONOT A, GEYSSANT A.** Etude de la chémosensibilité dans une

population de patients suspects du syndrome d'apnées du sommeil. *Rev. Mal. Resp.* 1995 ; 12 : 359-364

- 12 **DAVIES RJO, STRADLING JR.** The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990 ; 3 : 509-14
13. **DOUGLAS N, WHITE D, PICKETT CK, WEIL JV, ZWILLICH CW.** Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982 ; 37 : 840-44
14. **ELLIOT MW, SIMONDS A.** Nocturnal assisted ventilation using bilevel positive airway pressure : the effect of expiratory positive airway pressure. *Eur Resp J* 1995 ; 8 : 436-40
15. **ELLIS ER, BYE PT, BRUDERER JW, SULLIVAN CE.** Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 135 : 148-52
- 16 **FLETCHER V.** Recurrence of sleep apnea syndrome following tracheostomy. *Chest* 1989 ; 96 : 205-9
- 17 **GARRATT AM, RUTA DA, ABDALLA MI, BUCKINGHAM JK, RUSSELL IT.** The SF 36 health survey questionnaire : an outcome measure suitable for routine use within the NHS ? *BMJ* 1993 ; 306 : 1440-4
18. **GASTAUT H, TASSINARI CH, DURON B.** Etude polygraphique des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol* 1965 ; 112 : 568-79
19. **GIBSON GJ.** Obesity, respiratory function and breathlessness. *Thorax* 2000 ; JJ (suppl) : 541-544
- 20 **GOLD AR, SCHWARTZ AR, WISE RA, SMITH PL.** Pulmonary function and respiratory chemosensitivity in moderately obese patients with sleep apnea. *Chest* 1993 ; 103 : 1325-29
21. **GOTHE B, ALTOSE M, GOLDMAN MD, CHERNIACK NS.** Effect of quiet sleep on resting and CO₂-stimulated breathing in humans. *J Appl Physiol* 1981 ; 50 : 724-30
- 22 **GUILLEMINAULT C, STOOHS R, CLERK A, CETEL M, MAISTROS P.** A cause of excessive daytime sleepiness : the upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993 ; 104 : 781-7

23. **HAIRO T, NISHIMURA K, TSUKINO M.** Comparison of discriminative properties among disease questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 785-90
24. **HAPONIK EF, SMITH PL, BOHLMAN ME, ALLEN RP, GOLDMAN SM, BLEECKER ER.** Computerized tomography in obstructive sleep apnea. Correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 127 : 221-6
25. **HOLLEY HS, MILIC-EMILI J, BECKLAKE MR, BATES DV.** Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in obesity. *J Clin Invest* 1967 ; 46 : 475-81
26. **HORNER RL, MOHIADDIN RH, LOWELL DG, SHEA SD, BURMAN ED, LONGMORE DB, GUZ A.** Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989 ; 2 : 613-22
27. **HUDGEL D, MARTIN R, JOHNSON B.** Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984 ; 56 : 133-137
28. **HUDGEL DW, HARASICK JA.** Fluctuation in timing of upper airway and chest wall inspiratory muscle activity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1990 ; 69: 443-50
29. **HUDGEL DW, GORDON EA, THANAKITCHARU S, BRUCE EN.** Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 1142-49
30. **JEANNIN L, RABEC C.** La fonction respiratoire de l'obèse. *Rev Prat MG.* 1997 ; 11: 35-8
31. **JENKINSON C, COULTER A, WRIGHT L.** Short form 36 (SF36) health survey questionnaire : normative data for adults of working age. *BMJ* 1993 ; 306 : 1437-40
32. **JENKINSON C, DAVIES RJO, MULLINS R.** Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea : a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 2100-05

33. **JORIS JL, SOTTIAUX TM, CHICHE JD, DESAIVE CJ, LAMY ML.** Effect of bi-level positive airway pressure (BiPAP) nasal ventilation on the postoperative pulmonary restrictive syndrome in obese patients undergoing gastropasty . *Chest* 1997 ; 111 : 665-70
34. **JONES PW, QUIRK FH, BAVEYSTOCK CM.** The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991 ; 85: 25-31
35. **KELLY TM, JENSEN RL, ELLIOTT CG, CRAPO RO.** Maximum respiratory pressures in morbidity obese subjects. *Respiration* 1988 ; 54 : 73-7
36. **KRAL JG.** Morbid obesity and related health risk. *Ann Intern Med* 1985 ; 103 : 1043-47
37. **KRESS JP, POHLMAN AS, ALVERDY J, HALL JB.** The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO₂ resp) at rest. *Am J Resp Crit Care Med* 1999 ; 160 : 883-6
38. **KUCZMARSKI RJ, CARROLL MD, FLEGAL KM, TROIANO RP.** Varying body mass index cutoff points to describe overweight prevalence among US adults : NHANES III (1988 to 1994). *Obesity Res* 1997 ; 5 : 542-8
39. **KRIEGER J.** Breathing during sleep in normal subjects. In : *MH KRYGER, T Roth, WC Dement. Principe and practice of sleep medecine. Sanders Company* 1989 ; 257-268
40. **KUNITOMO F, KIMURA H, TATSUMI K, OKITA S, TOJIMA H, KURIYAMA T, HONDA Y.** Abnormal breathing during sleep and chemical control of breathing during wakefulness in patients with sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 139 : 164-9
41. **LAABAN JP.** La fonction respiratoire dans l'obésité massive. *Rev Prat* 1993 ; 43: 191-17
42. **LAABAN JP, CASSUTO D, ORVOEN-FRIJA E, ILIOU MC, MUNDLER O, LEGER D, OPPERT JM.** Cardiorespiratory consequences of sleep apnea syndrome in patients with massive obesity. *Eur Resp J* 1998 ; 11 : 20-27

43. **LAABAN JP, ORVOEN-FRIJA E, CASSUTO D, PASCAL S, LEGER D, BASDEVANT A, ROCHEMAURE J, GUY-GRAND B.** Mécanismes de l'hypercapnie diurne dans le syndrome d'apnées du sommeil associé à une obésité massive. *Presse med* 1996 ; 25 : 12-16
44. **LANGEVIN B, KOLBER C, PETITJEAN T et al.** Ventilation nasale et obstruction pharyngée liée au sommeil, in *Ventilation non invasive en réanimation, ed masson, Paris 1997.*
45. **LAURENCO RV.** Diaphragmatic activity in obesity. *J Clin Invest* 1969 ; 48 : 1639-14
46. **LAURSEN SB, DREIJER B, HEMMINGSEN C, JACOBSEN E.** Bi-level positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnoea syndrome. *Respiration* 1998 ; 65 : 114-119
47. **LAZARUS R, SPARROW D, WEISS ST.** Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function ; the normative aging study. *Chest* 1997 ; 111 : 891-98
48. **LEECH J, ÖNAL E, ARONSON R, LOPATA M.** Voluntary hyperventilation in obesity hypoventilation. *Chest* 1991 ; 100 : 1334-38
49. **LEECH JA, ÖNAL E, BAER P, LOPATA M.** Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1987 ; 92 : 807-13
50. **LEGER P, LANGEVIN B, ROBERT D.** Comparative prospective study : 3 months on nasal BiPAP versus 3 months on nasal IPPV for chronic respiratory insufficiency. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : A883
51. **LEGER P, BEDICAM JM, CORNETTE A, REYBET-DEGAT O, LANGEVIN B, POLU JM, JEANNIN L, ROBERT D.** Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994 ; 105: 100-5
52. **LEGER P, BEDICAM JM, CORNETTE A, REYBET-DEGAT O, LANGEVIN B, POLU JM, JEANNIN L, ROBERT D.** Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994 ; 105 : 100-105
53. **LEVY P.** The treatment of OSAS in adults : present status and perspectives. *Rev Mal Respir* 1995 ; 12: 185-7

54. **LEVY P, PEPIN JL.** Nocturnal hypoventilation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998 ; 53: 296-304
55. **LEVY P, PEPIN JL, WUYAM B, VEALE D.** Respiratory monitoring in sleep apnea syndrome. *Sleep* 1992 ; 15: S5-S8
56. **LEVY P.** Management of simple snoring, UARS and moderate sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996 ; 19: S101-10
57. **LIN CC.** Effect of nasal CPAP on ventilatory drive in normocapnic and hypercapnic patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1994 ; 7 : 2005-10
58. **LOPATA M , ÖNAL E.** Mass loading, sleep apnea and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982 ; 126 : 640-5
59. **LOUBE DI, GAY PC, STROHL KP, PACK AI, WHITE DP, COLLOP NA.** Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients : a consensus statement. *Chest* 1999 ; 115: 863-66
60. **MARIK P, VARON J.** The obese patient in the ICU. *Chest* 1998 ; 113 : 492-98
61. **MASSIN F, GRANGEON C, BAUDOUIN N, FOUCHER P, MERATI M, HAWLA W, ROSSIGNOLI N, REYBET-DEGAT O.** Obesity-hypoventilation syndrome : evolution of PaCO₂ according to treatment. *Communication ATS* 1999.
62. **MAYER P, PEPIN JL, BETTEGA G, VEALE D, FERRETTI G, DESCHAUX C, LEVY P.** Relationship between body mass index, age and upper airway measurements in snorers and sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 1801-1809
63. **MAYER P , CORNETTE A, LEVY P.** Simultaneous laboratory-based comparison of ResMed Autoset with polysomnography in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1998 ; 12: 770-5
64. **MESLIER N, LEBRUN T, GRILLIER-LENOIR V, ROLLAND N, HENDRI C, SAILY JC, RACINEUX JL.** A french survey of 3225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea : benefits, tolerance, compliance and quality of life. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 185-92

65. **MUIR JF, CUVELIER A.** Place et conduite de la ventilation non invasive dans les détresses respiratoires du sujet obèse. *Rev Mal resp* 1999 ; 16 suppl 3 : 3S114-3S116
66. **MUIR JF, GIRAULT C, CARDINAUD JP, POLU JM.** Survival and long-term follow-up of tracheostomized patients with COPD treated by home mechanical ventilation. A multicenter french study in 259 patients. *Chest* 1994 ; 106: 201-9
67. **NAIFEH K, KAMIYA J.** The nature of respiratory changes associated with sleep onset. *Sleep* 1981 ; 4 : 49-59
68. **O'DONNELL CP, SCHAUB CD, HARNIS AS, BERKOWITZ DE, TANKERSLEY CG, SCHWARTZ AR, SMITH PL.** Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159: 1477-84
69. **PANKOW W, HIJJEH N, SCHÜTTLER F, PENZEL T, BECKER HF, PETER JH, WICHERT PV.** Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscle activity in obese subjects. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 2847-2852
70. **PEPIN JL, LEGER P, VEALE D, LANGEVIN B, ROBERT D, LEVY P.** Side effects of nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two french sleep centers. *Chest* 1995 ; 107: 375-81
71. **PIPER AJ, APP B, SULLIVAN CE.** Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia. *Chest* 1994 ; 105 : 434-40
72. **RABEC C, MERATI M, BEAUDOUIN N, FOUCHER P, ULUKAVAC T, REYBET-DEGAT O.** Prise en charge de l'obèse en décompensation respiratoire. *Rev Mal Respir* 1998 ; 15 : 269-78
73. **RAJALA R, PARTINEN M, SANE T, PELKONEN R, HUIKURI K, SEPPALAINEN AM.** Obstructive sleep apnea syndrome in morbidly obese patients. *J Intern Med* 1991 ; 230 : 125-9
74. **RAPOPORT DM, GARAY SM, EPSTEIN J, GOLDRING RA.** Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome. A reevaluation of the pickwickian syndrome. *Chest* 1986 ; 89 : 627-35

75. **RAY CS, SUE DY, BRAY G, HANSEN JE, WASSERMAN K.** Effects of obesity on inspiratory function. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 128 : 501-6
76. **RECHTSCHAFFEN A, KALES A.** A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *Brain information service. Brain information institute ; Los Angeles* 1968.
77. **REEVES-HOCHE MK, HUDGEL DW, MECK R, WITTEMAN R, ROSS A, ZWILLICH CW.** Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 443-9
78. **RESTA O, GUIDO P, PICCA V, SABATO R, RIZZI M, SCARPELLI F, SERGI M.** Prescription of nCPAP and nBIPAP in obstructive sleep apnea syndrome : Italian experience in 105 subjects. A prospective two centre study. *Respir Med* 1998 ; 92 : 820-827
79. **RHOADS GG, BRODY JJ.** Idiopathic alveolar hypoventilation : clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1969 ; 71 : 271-87
80. **RIO FG, PINO JM, DIAZ S, VILLASANTE C, VILLAMOR J.** Respiratory drive in nonhypercapnic obese patients with sleep apnea. *Chest* 1994 ; 107 : 1917-18
81. **ROBERT D, MUIR JF.** *Ventilation non invasive, Paris, Masson* 1996.
82. **ROCHESTER DF, ENSON Y.** Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 1974 ; 57 : 402-20
83. **ROSENBAUM M, HIRSCH J, LEIBEL RL.** Obesity. *N Engl J Med* 1997 ; 337: 396-407
84. **ROSNER V, HANNHART B, CHABOT F, POLU JM.** Validity of transcutaneous oxygen carbon dioxide pressure measurement in the monitoring of mechanical ventilation in stable chronic respiratory failure. *Eur Resp J* 1999 ; 13: 1044-7
85. **RUTTEN-van MÖLKEN M, ROOS B, VAN NOORD JA.** An empirical comparison of the St Georges's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting. *Thorax* 1999 ; 54 : 995-1003

86. **SADOUL P.** Historique de la VNI au masque, in *Ventilation non invasive en réanimation, ed masson, Paris 1997.*
87. **SAHEBJAMI H.** Dyspnea in obese healthy men. *Chest 1998 ; 114 : 1373-7*
88. **SAMET JM, JAVIER NIETO F, PUNJABI NM.** Sleep disorders breathing and hypertension : more research is still needed. *Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 161 : 1409-11*
89. **SANDERS MH, KERN N.** Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. *Chest 1990 ; 98 : 317-24*
90. **SCHÄFER H, EWIG S, HASPER E, LÜDERITZ B.** Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome : predictive factors and treatment with bilevel-positive airway pressure. *Respir Med 1998 ; 92 : 208-215*
91. **SERIE F, CORMIER Y, LAFORGE J.** Role of lung volumes in sleep apnea-related oxygen desaturation. *Eur Respir J 1989 ; 2 : 26-30*
92. **SHIVARAM U, CASH ME, BEAL A.** Nasal continuous positive airway pressure in decompensated hypercapnic respiratory failure as a complication of sleep apnea. *Chest 1993 ; 104 : 770-74*
93. **SIMILOWSKI T, GUERIN C.** Mécanismes d'action de la VNI, in *Ventilation non invasive en réanimation, ed masson, Paris 1997.*
94. **SIMON P, DEMPSEY J, LANDRY D.** Effect of sleep on respiratory muscle activity during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis 1993 ; 147 : 32-37*
95. **SIN DD, JONES RL, MAN GC.** Hypercapnic ventilatory response in patients with and without obstructive sleep apnea. *Chest 2000 ; 117 : 454-459*
96. **SJOSTROM L, LARSSON B, BACKMAN L, BENGTSSON C, BOUCHARD C, DAHLGREN S, HALLGREN P, JONSSON E, KARLSSON J, LAPIDUS L, et al.** Swedish obese subjects. Recruitment for an intervention study and a related description of the obese state. *Int J Obes Relat Metab Disord 1992 ; 16: 465-79*

97. **STENIUS-AARNIALA B, POUSSA T, KVARNSTROM J, GRONLUND EL, YLIKAHRI M, MUSTAJOKI P.** Immediate and long-term effects of weight reduction in obese people with asthma : randomised controlled study. *BMJ* 2000 ; 320 : 827-32
98. **STROHL KP, REDLINE S.** Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 279-289
99. **SUE DY .** Obesity and pulmonary function : more or less ? *Chest* 1997 ; 111 : 844-45
100. **SUGERMAN HJ, BARON PL, FAIRMAN RP, EVANS CR, VETROVEC GW.** Hemodynamic dysfunction in obesity hypoventilation syndrome and the effects of treatment with surgically induced weight loss. *Ann Surg* 1988 ; 207: 604-13
101. **SUGERMAN HJ, FAIRMAN RP, BARON PL, KWENTUS JA.** Gastric surgery for respiratory insufficiency of obesity. *Chest* 1986 ; 90 : 81-86
102. **SULLIVAN CE.** Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981 ; i : 862-5
103. **SULLIVAN CE, BERTHON-JONES M, ISSA FG.** Remission of severe obesity-hypoventilation syndrome after short-term treatment during sleep with nasal CPAP. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 128 : 177-81
104. **TANKERSLEY CG, KLEEBERGER S, RUSS B, SCHWARTZ AR, SMITH PL.** Modified control of breathing in genetically obese (ob/ob) mice. *J Appl Physiol* 1996 ; 81: 716-23
105. **THOMAS PS, OWEN ERTC, HULANDS G.** Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss. *Thorax* 1989 ; 44 : 382-86
106. **VAN DER MOLEN T, SEARS MR, DE GRAAFF CS, POSTMA DS, MEYBOOM-DE-JONG B.** Quality of life during formoterol treatment : comparison between asthma-specific and generic questionnaires. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 30-34
107. **VAUGHAN RW, CORK RC, HOLLANDER D.** The effect of massive weight loss on arterial oxygenation and pulmonary function tests. *Anesthesiology* 1981 ; 54 : 325-8

108. **WEINER P, WAIZMAN J, WEINER M, RABNER M, MAGADLE R, ZAMIR D.** Influence of excessive weight loss after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance. *Thorax* 1998 ; 53 : 39-42
109. **WEITZENBLUM E.** Le syndrome de Pickwick reconsidéré. *Rev Prat* 1992 ; 42 : 1920-4
110. **WEITZENBLUM E.** Syndrome d'apnées du sommeil et insuffisance respiratoire. *Rev Mal Resp* 1994 ; 11 : 1-3.
111. **WHITE D, WEIL J, ZWILLIM C.** Metabolic rate and breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1985 ; 58 : 365-371
112. **WHITELAW WA, DERENNE JP, MILIC-EMILI J.** Occlusion pressure as a cause of respiratory center output in conscious man. *Respir Physiol* 1975 ; 23 : 181-99
113. **WILLIAMS AJ, SANTIAGO S.** Nasal mechanical ventilation (NVM) as an alternative to continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea. *Chest* 1990 ; 97: 1272-73
114. **WRIGHT J, JOHNS R, WATT I, MELVILLE A, SHELDON T.** Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airway pressure : a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997 ; 314 : 851-60
115. **YOUNG T, BLUSTEIN J, FINN L, PLATA M.** Sleep-disordered breathing and motor-vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997 ; 20: 608-613
116. **YOUNG T, PLATA M, DEMPSEY J, SKATRUD J, WEBER S , BADR S.** The ocurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1230-35
117. **YOUNG T, PEPPARD P.** Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease : epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep* 2000 ; 3: 122-128
118. **ZERAH F, PERLEMUTER L.** Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest* 1993 ; 103 : 1470-76

Insuffisance respiratoire chronique et Obésité

Prise en charge thérapeutique : efficacité comparée de la pression positive continue, de la ventilation à deux niveaux de pression et de la ventilation à volume contrôlé.

***Investigateurs** : FX PETIT⁽¹⁾, O. ORLIAGUET⁽²⁾, J.L. PEPIN⁽²⁾, F.CHABOT⁽¹⁾, O. ZIEGLER⁽³⁾, A.CORNETTE⁽¹⁾, P.LEVY⁽²⁾, J.M.POLU⁽¹⁾.

***Investigateur principal** : J.M. POLU

***Promoteur** : CHRU de Nancy

- (1) **CHRU de Nancy Braboïs**, Pavillon Drouet, service de Maladies respiratoires, rue du Morvan 54511 Vandoeuvre Cedex
- (2) **CHRU de Grenoble**, service de pneumologie et d'explorations fonctionnelles cardio-respiratoires, RCH, B.P. 217, 38043 Grenoble Cedex
- (3) **CHRU de Nancy**, service de Médecine G, diabétologie, maladies métaboliques et nutrition, Hôpital Jeanne d'Arc, 54 Dommartin-les-Toul

SOMMAIRE

A/ PRESENTATION DU PROTOCOLE

- I) Résumé
- II) Justification de l'étude
- III) Objectifs de l'étude
- IV) Plan expérimental
- V) Variables mesurées et méthodes de mesure
- VI) Justification du nombre de sujets inclus et méthodes d'analyse
- VII) Effets indésirables
- VIII) Aspects matériels et légaux
- IX) Durée de l'étude
- X) Lieu de l'étude
- XI) Publications
- XII) Budget de l'étude

B/ ANNEXES

- I) Mise en place de la pression positive continue
- II) Mise en place de la ventilation à double niveau de pression
- III) Mise en place de la ventilation volumétrique
- IV) Cahiers d'observations, parties 1, 2 et 3.
- V) Fiche pratique
- VI) Notice explicative aux patients
- VII) Consentements de participation
- VIII) Informatique et Liberté

I] RESUME DU PROTOCOLE

1) Justification et objectifs

Une hypoventilation alvéolaire (association d'une hypoxémie et d'une hypercapnie) est parfois observée chez l'obèse en l'absence de toute affection respiratoire (syndrome obésité-hypoventilation, ou SOH). Il s'y associe fréquemment un syndrome d'apnées obstructives du sommeil ou SAOS. Ces différentes situations sont volontiers intriquées. La première partie de l'étude aura pour objectif de caractériser les patients en fonction de critères fonctionnels respiratoires et polysomnographiques : SOH, SAOS, association SOH-SAOS.

Le traitement de l'hypoventilation alvéolaire chez ces patients n'est pas codifié. La seconde partie de l'étude comparera l'efficacité de trois modes de ventilation assistée sur l'hématose, l'architecture du sommeil et la qualité de vie, selon la caractérisation des patients.

2) Matériel, méthodes et critère de jugement principal

Les patients bénéficieront tout d'abord d'une exploration fonctionnelle respiratoire complète associée à une polysomnographie et à deux questionnaires de qualité de vie (SF36 et St Georges). A l'issue de ces examens, un traitement par pression positive continue (PPC), ventilation à double niveau de pression ou ventilation volumétrique sera instauré pendant un mois. Un nouveau bilan (fonction respiratoire, polysomnographie et questionnaire de qualité de vie) sera alors effectué.

Les critères de jugements reposeront : a) sur les épreuves fonctionnelles respiratoire et la polysomnographie pour la classification des patients ; b) sur l'évolutivité de la gazométrie artérielle, des paramètres respiratoires et neurologiques du sommeil et de la qualité de vie pour l'efficacité thérapeutique.

3) Résultats attendus et implications possibles

La correction des phénomènes apnéiques nocturnes devrait être comparable avec les trois modes de ventilation.

Nous faisons l'hypothèse que la ventilation contrôlée volumétrique laissera persister plus de microéveils non respiratoires que les autres techniques.

La correction de l'hypercapnie devrait être plus rapide chez tous les sujets par la ventilation volumétrique ou à deux niveaux de pression qu'avec la PPC.

La qualité de vie des patients devrait être améliorée avec les différents modes de ventilation (PPC, double niveau de pression et ventilation volumétrique).

Cette étude permettra en fonction de la classification des patients obèses de proposer l'assistance ventilatoire optimale.

III] JUSTIFICATION DE L'ETUDE

1) Présentation du problème

L'obésité se définit par un index de masse corporelle supérieur à 30kg/m^2 .

Les patients obèses avec une insuffisance respiratoire chronique hypercapnique présentent des troubles respiratoires nocturnes correspondant à des apnées ou hypopnées obstructives et à des phénomènes d'hypoventilation alvéolaire survenant préférentiellement en sommeil paradoxal. Ces deux types d'anomalies peuvent être présentes de manière isolée ou être associées chez un même patient. Selon le type d'anomalie respiratoire nocturne, les patients présentent un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), un syndrome obésité hypoventilation (SOH), ou un trouble mixte (association SAOS et SOH). Trois types de traitement sont utilisés dans ces cas : la pression positive continue, la ventilation à double niveau de pression (inspiratoire et expiratoire) et la ventilation volumétrique (à volume courant constant imposé). Le mode de ventilation assistée nocturne « idéal » pour la correction des apnées ou des hypopnées et de l'hypoventilation alvéolaire nocturne chez ces patients n'est pas actuellement déterminé.

2) Données de la littérature

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) a été par Guilleminault en 1976. Ce syndrome associe cliniquement un ronflement, un sommeil de mauvaise qualité et une hypersomnolence diurne. Il provient d'un collapsus des voies aériennes supérieures en fin d'expiration et en début d'inspiration, entraînant un éveil ou un microéveil à l'origine d'une déstructuration du sommeil qui génère les symptômes précités. Le SAOS est fréquemment associé à l'obésité (42% des obèses avec un index de masse corporelle ou IMC supérieur à 40kg/m^2 présentent un SAOS) et inversement 70% des apnéiques ont un $\text{IMC} > 28\text{kg/m}^2$. La fréquence du SAOS au cours de l'obésité massive justifie sa recherche systématique. Le SAOS concerne 4% de la population de France, ce qui en fait un réel problème de santé publique. Le traitement du SAOS par un appareil de pression positive continue (PPC) a été proposé en 1981 par Sullivan. Cet appareil relié au nez via un masque et une tubulure maintient une pression constante dans les voies aériennes supérieures réalisant une véritable « attelle pneumatique ».

Le SAOS peut se compliquer d'une hypoventilation alvéolaire en l'absence de toute autre pathologie respiratoire, en particulier chez le sujet obèse. Initialement, ce syndrome englobant hypoventilation et syndrome d'apnées du sommeil avait été nommé syndrome de Pickwick. Ses mécanismes principaux sont les limitations mécaniques provoquées par l'obésité, l'incidence et la sévérité d'apnées nocturnes, une majoration de l'hypoventilation normalement associée au sommeil et une hyposensibilité des centres respiratoires à l'hypercapnie.

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) classiques (spirométrie, pléthysmographie, gazométrie artérielle), associées à des tests plus spécifiquement adaptés à l'étude de la respiration de l'obèse (réponses ventilatoires au CO_2 , spirométrie en décubitus, gazométrie artérielle en décubitus et en hyperventilation) et à une polysomnographie permettent de classer les patients obèses hypercapniques en syndrome obésité-hypoventilation (SOH), SAOS et troubles mixtes.

De nombreux travaux ont porté sur l'insuffisance respiratoire aiguë de l'obèse. Sullivan a ainsi démontré l'efficacité de la PPC au cours d'épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë de l'obèse. Par contre, peu d'études se sont intéressées à l'efficacité des différents types d'assistance ventilatoire dans le cadre de l'insuffisance respiratoire chronique hypercapnique du sujet obèse. La pression positive continue est considérée comme le « gold standard » du traitement du SAOS. La PPC améliore la qualité du sommeil mais peu l'hématose.

La ventilation assistée non invasive à double niveau de pression a également été testée dans le cadre du SAOS, de l'insuffisance respiratoire, y compris de l'obèse. Ce mode d'assistance ventilatoire a, comparé à la PPC, l'avantage d'être mieux toléré en cas de pression élevée pour une efficacité identique sur la disparition des apnées. Cette ventilation est assurée par un appareil générateur de pression, comme la PPC, mais avec un niveau préprogrammé de pression au temps inspiratoire en plus du temps expiratoire.

Enfin, la ventilation assistée volumétrique au masque est avant tout un traitement de l'insuffisance respiratoire chronique. Comme les deux précédents types, elle est composée d'un appareillage, d'une tubulure et d'un masque. Son efficacité sur le SAOS en terme de ventilation est certaine (élimination de l'obstacle pharyngé par le volume courant imposé) mais aléatoire en terme de qualité du sommeil avec un facteur éveillant probable.

A l'heure actuelle, aucun travail n'a comparé l'efficacité de ces trois techniques de ventilation dans le cadre de l'hypoventilation alvéolaire de l'obèse.

Les équipes nancéiennes et grenobloises ont toutes deux une longue expérience dans les deux domaines abordés, l'insuffisance respiratoire et le SAOS (53-56, 83). Elles ont déjà collaboré lors d'une étude récente. Le service de Maladies respiratoires et Réanimation Respiratoire de Nancy gère 357 patients sous PPC (74 nouveaux en 98), et 185 patients sous ventilation à double niveau de pression ou volumétrique (36 nouveaux en 98). Le service de pneumologie de Grenoble gère 1400 patients sous PPC et 182 patients sous ventilation volumétrique ou à double niveau de pression. Ces deux équipes ont l'habitude de proposer une PPC dans le SAOS, une ventilation volumétrique dans le cadre du SOH et une ventilation à double niveau de pression dans les troubles mixtes.

La qualité de vie des patients insuffisants respiratoires ainsi que celle des patients porteurs de SAOS a fait l'objet de nombreuses publications. L'intérêt du questionnaire SF-36 a ainsi été récemment validé chez les patients apnéiques sous traitement efficace dans une étude prospective randomisée. Plusieurs types de questionnaires de qualité de vie ont été validés chez l'insuffisant respiratoire, dont deux sont les plus couramment utilisés : le CRQ (Chronic Respiratory Disease Questionnaire) et le questionnaire de St George. Tous deux ont montré une bonne corrélation et des variations sensibles après modification du traitement des patients. Une version française du questionnaire de St George a été récemment validée, que nous utiliserons donc.

3) Justification de l'étude compte-tenu des connaissances actuelles

Il s'agit donc de proposer en fonction du tableau fonctionnel respiratoire et neurologique - SOH, SAOS, troubles mixtes- présenté par le patient obèse le mode ventilatoire le mieux adapté en terme d'amélioration de l'hématose, du sommeil et de la qualité de vie.

Cette étude tentera de dégager des facteurs prédictifs d'efficacité de chacun de ces modes pour élaborer une stratégie précise de prise en charge de ce type de patient dans un service de pneumologie.

Cette étude aura également des conséquences économiques car les trois modes disponibles ont des coûts différents (forfait TIPS hebdomadaire : PPC : 161 FF ; ventilation volumétrique ou ventilation double niveau de pression : 422 FF).

III] OBJECTIFS DE L'ETUDE :

Les patients obèses présentant une hypercapnie diurne chronique sont tout d'abord séparés en trois classes –SOH, SAOS, troubles mixtes- en fonction d'explorations fonctionnelles respiratoires diurnes, d'examens biologiques et d'une polysomnographie complète. Une fois les patients ainsi caractérisés, on effectue une randomisation en trois groupes de patients qui bénéficieront d'un traitement par PPC, par ventilation à deux niveaux de pression, ou par ventilation à volume contrôlé. Les critères de jugement de l'efficacité thérapeutique seront :

- 1/la cinétique d'amélioration des gaz du sang diurnes
- 2/La correction des anomalies respiratoires nocturnes et la normalisation de la macro et de la microstructure du sommeil.
- 3/L'observance thérapeutique
- 4/Les paramètres de qualité de vie

Cette étude nous permettra donc de répondre aux objectifs suivants:

- 1/ Quelle est l'efficacité comparée de la PPC, de la ventilation à deux niveaux de pression et de la ventilation à volume contrôlé nocturne sur l'hypercapnie diurne.
- 2/ Quelle est l'efficacité respective de ces modes de ventilation sur les paramètres respiratoires et neurologiques du sommeil ainsi que sur l'observance du traitement et la qualité de vie ?
- 3/ Les caractéristiques des anomalies respiratoires nocturnes établies par la polysomnographie diagnostique permettent-elles de prédire quel mode de ventilation sera le plus efficace et le mieux toléré ?

Nos hypothèses sont les suivantes :

- seules les ventilations bénéficiant d'une pression positive expiratoire permettent une disparition des phénomènes apnéiques avec normalisation de la structure du sommeil, soit une efficacité de la PPC et de la ventilation à double niveau de pression,
- seuls les vrais modes d'assistance ventilatoire (volumétrique et double niveau de pression) entraîneront une correction complète et rapide de la gazométrie artérielle
- l'efficacité sur la qualité de vie des différents modes thérapeutiques dépendra du tableau fonctionnel respiratoire et polysomnographique initial.

IV] PLAN EXPERIMENTAL

1) *Patients*

Trente patients dans chaque centre seront recrutés pour participer à cette étude. Ces patients auront été recrutés à partir des consultations de pneumologie, de nutrition ou d'endocrinologie ou des hospitalisations dans les services concernés. Les patients obèses seront recrutés en fonction de signes cliniques : présence d'une dyspnée, de céphalées, de somnolence, de ronflements, de signes d'insuffisance cardiaque droite. En raison de l'insuffisance respiratoire chronique, il s'agit de patients qui auraient bénéficié, en l'absence de ce protocole, des mêmes épreuves fonctionnelles et polysomnographiques initiales ainsi que d'une ventilation à domicile, ce qui implique donc la nécessité de réaliser cette étude au sein même des services concernés.

2) *Critères d'inclusion*

Patients adultes de 20 à 75 ans présentant un index de masse corporelle ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) ainsi qu'une hypercapnie diurne $> 44 \text{ mmHg}$ en état stable.

3) *Critères de non inclusion*

Pathologie neurologique ou musculaire,
Bronchopneumopathie obstructive chronique ($VEMS/CVF < 75\%$)
Syndrome d'apnées centrales du sommeil pur
Antécédent de chirurgie du ronflement ou du SAOS
Insuffisance respiratoire aiguë datant de moins d'un mois
Prise chronique de médicaments dépresseurs respiratoires (barbituriques, benzodiazépines, opiacés, neuroleptiques), d'antidépresseurs. Les patients traités par Stilnox ou Imovane bénéficieront avant inclusion d'un sevrage de 48h avec leur accord, et ne pourront être inclus si refus. Prise de bismésilate d'almitrine.

4) *Protocole expérimental*

Type de l'étude :

Etude prospective randomisée bicentrique (centres tertiaires), avec bénéfice individuel direct pour les patients inclus.

Déroulement de l'étude :

a) Hospitalisation initiale :

Les patients inclus sur les critères précédemment décrits sont hospitalisés la première fois pour une période de quatre jours dans un service de pneumologie.

*Réalisation des explorations fonctionnelles et biologiques. Les EFR seront réalisées à Nancy au service de Maladies respiratoires et Réanimation Respiratoire et à Grenoble au service d'EFCR,

*Réalisation de la polysomnographie diagnostique (laboratoires du sommeil de Grenoble et de Nancy) comme à l'accoutumée pour les patients obèses insuffisants respiratoires chroniques hypercapniques.

*Le patient remplit un premier SF-36, questionnaire de qualité de vie auto-évalué puis questionnaire de St George administré

*A l'issue de ces examens, les patients sont classés en SAOS, SOH ou troubles respiratoires mixtes.

*Après randomisation, un des trois traitements précités est mis en place par un kinésithérapeute sous contrôle médical, selon les modalités décrites précisément dans les fiches techniques suivantes (cf annexes) et résumées ci dessous :

Un même type de PPC, de ventilateur à deux niveaux de pression et de ventilateur volumétrique est utilisé pour l'ensemble des patients.

Le réglage des niveaux optimaux de PPC, de PIP et de PEP ou les paramètres de ventilation contrôlés seront définis à partir des gaz du sang diurnes sous ventilation et en vérifiant la correction des paramètres ventilatoires nocturnes à partir d'une polygraphie de ventilation sans EEG. La durée d'adaptation à la ventilation est variable d'un sujet à l'autre. La moyenne de deux nuits d'adaptation est retrouvée, portant donc cette hospitalisation initiale à quatre jours (trois à cinq).

PPC :

Choix d'un masque de taille appropriée par des bandes ajustables. La PPC est délivrée par un système de débit continu avec un niveau adaptable. La pression est monitorée par un manomètre intégré. Une période initiale de 30 mn d'adaptation du patient à ce système est respectée. Appareil de type REM+soft, masque Gold.

Ventilation à double niveau de pression :

Adaptation identique d'un masque nasal avec vérification soigneuse tout au long de la procédure de l'absence de fuites, le matin, sujet demi-assis. Appareil de type Onyx+, masque Gold. Ventilation de type ventilation spontanée avec pression expiratoire positive et aide inspiratoire sans fréquence ni volume courant de rappel.

Volume contrôlé :

Adaptation identique d'un masque nasal ou naso-buccal chez un sujet à l'éveil.

Le volume courant est évalué à 10ml/kg de poids idéal. La fréquence respiratoire imposée est celle du sujet en respiration calme moins deux cycles par minute. Le patient a la possibilité de déclencher par un effort respiratoire un cycle du même Vt.

VAC fournie par respirateur volumétrique de type Airox Home 1 en mode assisté contrôlé.

b) Consultation à J7

Cette consultation effectuée en dehors du programme usuel de consultation des investigateurs permet, outre l'examen clinique, de vérifier que le sujet effectue correctement sa ventilation nocturne, de pallier les éventuels effets indésirables persistants et d'effectuer une gazométrie artérielle pour confirmer l'amélioration de l'hématose. Une nouvelle consultation identique pourra avoir lieu à J15 à la demande du patient, effectuée par le même médecin investigateur que celle de J7 dans ce cas.

c) Hospitalisation finale

Trente jours après la mise en place de la ventilation, le patient bénéficie de :

- *Nouvelle polysomnographie complète sous ventilation au niveau imposé du mois passé.
- *Nouveau questionnaire SF-36, nouveau questionnaire St George ainsi qu'un questionnaire d'observance et de suivi d'appareillage.
- *Nouvelle gazométrie artérielle.

Cette hospitalisation se déroule sur un jour et une nuit. Les paramètres respiratoires et neurologiques des deux nuits de polysomnographie sont comparés comme à l'accoutumée lors de la vérification d'efficacité de l'assistance nocturne mise en place. Il en est de même pour l'hématose.

La fiche de suivi du protocole est jointe (cf annexes).

Critères d'arrêt de l'étude

Pour les patients présentant une insuffisance respiratoire sévère due à un SOH et randomisés dans le groupe PPC, ils seront exclus du protocole si passage en acidose respiratoire avec $\text{pH} < 7.33$ et/ou hypoxémie diurne $< 50 \text{ mmHg}$.

Tout événement respiratoire aigu, qu'il soit clinique ou gazométrique, survenant au cours de la période d'inclusion entraîne la sortie du protocole.

Variation d'index de masse corporelle de plus ou moins 1.5 kg/m^2 .

Intolérance persistante à la ventilation.

Traitements associés interdits :

Médicaments dépresseurs respiratoires (barbituriques, benzodiazépines, opiacés, neuroleptiques). Les patients traités par Stilnox ou Imovane bénéficieront avant inclusion d'un sevrage de 48h avec leur accord, et ne pourront être inclus si refus.

Bismésilate d'almitrine (Vectarion)

Antidépresseurs quelque soit leur classe thérapeutique.

Tous les autres traitements sont autorisés.

V] VARIABLES MESUREES ET METHODES DE MESURE

Explorations fonctionnelles respiratoires :

Gazométrie artérielle en air ambiant chez le patient demi-assis à l'éveil à distance des repas et des épisodes de sommeil, aux alentours de 10h le matin.

Epreuve d'hyperventilation avec gazométrie artérielle.

Spirométrie avec mesure de VEMS, de CV, du rapport VEMS/CV. Réalisation des mêmes mesures en position couchée.

Pléthysmographie avec mesure de CPT et de VR, CRF et VRE.

Réponse ventilatoire au CO_2 et pressions d'occlusion.

Polysomnographie :

Enregistrement continu de l'EEG avec les positions d'électrode C3/A2 et Cz/O1 du système de placement international d'électrode 10-20. Enregistrement des mouvements oculaires, EMG du menton et ECG.

Mesure du flux aérien par pression nasale et thermistances.

Pléthysmographie d'inductance avec sangles sur l'abdomen et le thorax.

Saturation en O₂ mesurée par oxymétrie transcutanée.

La polysomnographie est scorée manuellement selon les critères de Reschtaffen et Kales,.

Les efforts respiratoires sont mesurés par sonde oesophagienne (International Medical Products) et/ou temps de transit du pouls (Devilbis).

Les apnées sont définies par un arrêt complet du débit aérien pendant au moins 10 secondes et les hypopnées par une diminution de 30% de ce débit pendant 10 secondes au moins avec chute de la SpO₂ de 3% ou microéveil ou une diminution de 50% du débit. Les événements sont classés en centraux/mixtes/obstructifs selon la présence ou non d'efforts respiratoires.

On comparera entre les deux polysomnographies les paramètres respiratoires (SaO₂ moyenne et minimale, index d'apnées et d'hypopnées, de haute résistance) et neurologiques (quantité de sommeil lent léger et de sommeil lent profond, latences d'endormissement, éveil intra sommeil, indice de microéveils respiratoires et non respiratoires).

Les EFR seront interprétées par chaque investigateur. Les polysomnographies seront interprétées à Grenoble par M. Lévy, M. Pépin et M. Orliaguet. Elles seront interprétées à Nancy par M. Cornette et M. Petit.

VIJ JUSTIFICATION DU NOMBRE DE SUJETS INCLUS ET METHODES D'ANALYSE

Trois groupes de patients et trois types de traitement, évaluation de l'efficacité sur la gazométrie, la polysomnographie, l'observance et la qualité de vie. Nécessité de trente patients dans chaque centre. Analyse statistique confiée à M. Pépin et à Mlle Deschaux (AGIR, CHU de Grenoble, la Tronche).

Cette étude sera à considérer comme une étape préliminaire dont les résultats sur les différents paramètres permettront d'obtenir de façon précise le nombre de sujets nécessaires pour une bonne démonstration. Selon ces résultats de fin d'étude, ce protocole sera alors soit poursuivi en bicentrique soit étendu à d'autres centres de référence de l'insuffisance respiratoire.

Significativité si $p < 0.05$.

Analyse de variance pour les paramètres quantitatifs et test de Chi² pour les paramètres quantitatifs.

Deux tables de randomisation ont été réalisées, une pour chaque centre, indépendantes l'une de l'autre, avec pour sujet de randomisation les trois types de traitement (PPC, volumétrique, double niveau de pression). Tables fournies en annexe. Les chiffres 1 et 2 ont été affectés à la PPC, 3 et 4 au double niveau de pression, 5 et 6 à la ventilation volumétrique.

Grâce à un programme de chiffres aléatoires, des chiffres de un à six ont été donnés avec retrait à chaque tirage du chiffre obtenu, de façon à obtenir un nombre équivalent des trois traitements dans chaque table. A chaque traitement ainsi choisi a été affecté un patient qui

sera chronologiquement le sujet 1 au sujet 30. Ces tables ont été portées à 60 patients par centre dans l'éventualité de la poursuite du protocole en l'absence de résultats significatifs.

VII] EFFETS INDESIRABLES

1) Des examens diagnostiques

- Douleur au point de ponction artérielle, que nous proposerons au patient d'éviter par l'application de pommade Emla, systématiquement apposée le premier jour.
- Gêne pharyngée postérieure lors de l'introduction de la sonde oesophagienne pour la polysomnographie, évitée également par l'instillation de Xylocaïne spray.

2) Des traitements

- Douleur sur l'arête nasale, évitée grâce à l'adaptation du masque lors de l'hospitalisation
- Congestion nasale, rhinorrhée ou au contraire dessèchement de la muqueuse naso-oropharyngée, traitée par l'introduction d'un spray nasal cortisoné type Béconase, d'un humidificateur chauffant ou non, ou d'un nez artificiel.

Chaque patient inclus sera muni du numéro de téléphone du service de pneumologie auquel il est affilié à contacter en cas d'apparition de ces effets.

En cas d'apparition d'effets indésirables nécessitant l'interruption du protocole chez un patient, et sachant que les patients concernés doivent nécessairement être traités par assistance ventilatoire, nous procéderons alors ainsi :

- les patients intolérants à la PPC seront placés sous double niveau de pression,
- les patients intolérants à la ventilation volumétrique seront placés sous double niveau de pression,
- les patients intolérants à la ventilation à double niveau de pression seront placés sous ventilation volumétrique.

L'ensemble des examens diagnostiques et des traitements proposés dans le cadre du protocole font partie de la prise en charge systématique des patients obèses hypercapniques, réalisée actuellement dans les services de Nancy et de Grenoble.

VIII] ASPECTS MATERIELS ET LEGAUX

1) Observance des traitements par les patients

Un questionnaire de suivi sera remis en fin de protocole. Un logiciel permet de vérifier l'observance de la PPC.

2) Cahiers d'observations

Fournis en annexe. Chaque patient bénéficiera d'une observation médicale rédigée par l'un des investigateurs et remplira à l'aide de celui-ci un cahier initial. Fiche initiale d'évaluation de l'obésité.

3) *Consentement éclairé et formulaire d'information en annexe.*

4) *CPPRB*

Ce dossier sera présenté au CPPRB après avis de la Commission de Recherche Clinique.

5) *Responsables*

§ Investigateur principal : Pr J.M. Polu, service de Maladies respiratoires et réanimation respiratoire, Pavillon Drouet, CHRU de Nancy Brabois.

§ Co-investigateurs :

- à Grenoble : Pr P. Lévy, Dr J.L. Pépin, Dr O. Orliaguet, services de pneumologie et d'exploration fonctionnelle cardio respiratoire, rez-de-chaussée haut, Hôpital A. Michallon, CHRU de Grenoble.
- à Nancy : Pr F. Chabot, Dr A. Cornette, Dr F.X. Petit, service de Maladies respiratoires et réanimation respiratoire, Pavillon Drouet, CHRU de Nancy Brabois ; Pr Ziegler, Service de Médecine G, diabétologie, maladies métaboliques et nutrition, Hôpital Jeanne d'Arc, CHRU de Nancy.

6) *Promoteur*

Le promoteur proposé est le CHRU de Nancy. Ce protocole ne nécessite aucun surcoût. Une demande sera déposée au CHRU de Grenoble pour obtenir l'assurance de l'absence de sollicitation financière du CHRU de Nancy.

7) *Anonymat*

S'agissant de dossiers médicaux qui ne seront manipulés que par des acteurs de soins, l'anonymat fait donc parti du secret professionnel. Le traitement informatisé se fera également de façon anonyme par déclaration du fichier à la Commission Nationale Informatique et Liberté.

8) *Archivage des dossiers pendant quinze ans inclus dans le système d'archivage des services concernés.*

IX] DUREE DE L'ETUDE

La durée prévue de l'ensemble de l'étude s'étendra de douze à seize mois en fonction du nombre de patients inclus.

Pour chaque patient, la durée du protocole est strictement de un mois, sachant que par la suite il bénéficiera du suivi normal des patients ventilés.

XI] LIEU DE L'ETUDE

Etude bicentrique se déroulant sur le CHU de Nancy, service de Maladies respiratoires et réanimation respiratoire, et sur le CHU de Grenoble, services de pneumologie et d'exploration fonctionnelle cardio-respiratoire.

XII] BUDGET DE L'ETUDE

La totalité des examens diagnostiques réalisés au cours de ce protocole le sont habituellement chez tout patient obèse avec hypoventilation alvéolaire. Les techniques prévues sont également les techniques usuelles de chacun des deux services concernés. Il n'y aura donc pas de dépassement de budget.

Les appareils de ventilation seront fournis en tant que traitement à domicile dans le cadre du TIPS sur prescription médicale par le secteur associatif, ARAIRLOR à Nancy sous la tutelle de M. Cornette et AGIR à Grenoble sous la tutelle de M. Pépin. Ce type de traitement aurait été proposé à ce type de patient même en l'absence de protocole.

Annexes du protocole

MISE EN PLACE DE LA PRESSION POSITIVE CONTINUE

- Mise en route au cours d'une nuit sous polygraphie de ventilation simple après adaptation du masque effectuée au cours de la journée.
- Appareil de type REM+soft.
- Débuter à un niveau de pression de 8 cmH₂O.
- Majorer de 2 cmH₂O tant qu'il persiste des événements de caractère obstructif jusqu'à un niveau maximal de 15 cmH₂O sur une ou plusieurs nuits.
- Les événements obstructifs sont définis par :
 - Apnées obstructives : arrêt du débit aérien de plus de 10 secondes avec persistance d'efforts respiratoires.
 - Hypopnées obstructives : diminution du débit de 50% ou de 30% associée soit à une désaturation de 3% soit à un microéveil.
 - Limitation inspiratoire de débit : déterminée sur l'aspect de limitation en plateau du débit inspiratoire.
- Les événements obstructifs sont caractérisés au moyen de :
 - Pneumotachographe placé sur le circuit de la PPC permettant de mesurer le débit aérien et d'apprécier les phénomènes de limitation inspiratoire de débit.
 - Pléthysmographie d'inductance avec sangle thoracique et sangle abdominale permettant d'apprécier les efforts respiratoires. La persistance de mouvements respiratoires ou l'introduction d'un décalage de phase voire d'une respiration paradoxale caractérisera le type obstructif de l'événement.
 - Saturation transcutanée par oxymètre de pouls.
 - Thermistance buccale à la recherche d'éventuelles fuites.
- Les événements centraux définis par l'absence d'efforts respiratoires au cours de la baisse du débit ne sont pas pris en compte.
- Vérifier à chaque changement de niveau de pression l'absence de fuites au niveau du masque ou de la bouche.
- Chez les patients présentant une insuffisance respiratoire diurne sur SOH, ajouter de l'O₂ au débit de 1l/mn si présence de 2 épisodes de chute de la SpO₂ entre 80 et 85% ou un seul épisode en dessous de 80%. Augmenter par paliers de 1l/mn si ces critères se produisent à nouveau.
- Réalisation d'un gaz du sang en fin de nuit sous PPC.

MISE EN PLACE DE LA VENTILATION A DEUX NIVEAUX DE PRESSION

- Première adaptation au cours de la journée par un kinésithérapeute sous contrôle pneumologique. Adaptation du masque nasal pouvant éventuellement être un masque moulé selon la présence de fuites et le confort du patient.
- Appareil de type Onyx+ en mode VS avec verrouillage (pas de F ni Vt de rappel)
- La pression expiratoire positive (EPAP) a pour rôle d'éviter les apnées et hypopnées obstructives.
- La pression inspiratoire positive (IPAP) a pour rôle d'éviter la limitation inspiratoire de débit et les desaturations d'origine non-obstructive. Sur l'Onyx, cette EPAP n'apparaît pas en tant que telle, elle est la résultante de la somme PEP+AI (aide inspiratoire).
- Essai de la ventilation par périodes de 30 mn en débutant arbitrairement par un niveau de EPAP de 8 cmH₂O et un niveau de IPAP de 15 cmH₂O. Réalisation d'une gazométrie artérielle.
- Si amélioration de la gazométrie en termes de pH et de PaCO₂, garder ces mêmes réglages pour le début de nuit.
- Si pas d'amélioration, nouvelle période de ventilation en majorant la IPAP de 2 cmH₂O et ainsi de suite jusqu'à correction.
- Mise en route au cours d'une nuit sous polygraphie de ventilation simple après l'adaptation effectuée au cours de la journée sous les réglages finaux.
- Le niveau de pression inspiratoire sera toujours supérieur ou égal à la pression expiratoire positive.
- Vérifier à chaque changement de niveau de pression l'absence de fuites au niveau du masque ou de la bouche.
- Le déclenchement de l'IPAP se fait à partir d'un seuil de débit le plus faible possible.
- Majorer de 2 cmH₂O successivement IPAP puis EPAP tant que persistent des événements obstructifs (cf adaptation PPC), jusqu'à un niveau de EPAP de 15 cmH₂O max ou IPAP 20cmH₂O max.
- Lorsque l'absence d'événements obstructifs est obtenue, majoration de l'IPAP de 2 cm H₂O en 2 cmH₂O tant que persiste une SpO₂ inférieure à 90%.
- Réalisation d'une gazométrie artérielle de fin de nuit sous ventilation.

MISE EN PLACE DE LA VENTILATION A VOLUME ASSISTE CONTROLE

- Première adaptation au cours de la journée par un kinésithérapeute sous contrôle pneumologique. Adaptation du masque nasal pouvant éventuellement être un masque moulé selon la présence de fuites et le confort du patient.
- Appareil de type Airox Home 1
- Essai de la ventilation par périodes de 30 mn en débutant arbitrairement à une fréquence respiratoire imposée de (Fréquence respiratoire d'éveil-2 cycles) et à un volume courant de 10ml/kg de poids idéal.
- Possibilité pour le patient de déclencher des cycles spontanés du volume imposé avec un seuil de déclenchement réduit.
- Réalisation d'une gazométrie artérielle après 30mn de ventilation.
- Si amélioration de la gazométrie en termes de pH et de PaCO₂, garder ces mêmes réglages pour le début de nuit.
- Sinon, majoration progressive du Vt et de la fréquence imposée de 2 cycles en 2 cycles jusqu'à correction.
- Vérifier à plusieurs reprises l'absence de fuites au niveau du masque ou de la bouche.
- Vérifier au cours d'une nuit sous polygraphie de ventilation simple (thermistances, pléthysmographie d'inductance, pression nasale, saturation transcutanée) la disparition des événements obstructifs.
- Réalisation d'une gazométrie artérielle de fin de nuit sous ventilation.

CAHIER D'OBSERVATION

PREMIERE PARTIE

Investigateurs : FX Petit, O Orliaguet, JL Pépin, F Chabot, A Cornette, P Lévy, JM Polu

Investigateur principal : JM Polu

Promoteurs : CHU de Nancy et de Grenoble

Données administratives :

- NOM :
- Prénom :
- Date de naissance :
- Adresse du patient :
- Numéro de téléphone domicile :
- Numéro de téléphone travail :
- Date d'inclusion :
- Numéro d'inclusion :
- Médecin responsable de l'inclusion :
- Centre d'inclusion : Nancy Grenoble
- Service d'hospitalisation :

Caractéristiques du patient :

- Antécédents notables :
- Poids : Taille : IMC :
- Tour de cou :

- Echelle d'Epworth :
- Ronflement : Date d'apparition :
- Dyspnée : Stade : Date d'apparition :
- Céphalées : Date d'apparition :
- Somnolence diurne excessive : Date d'apparition :

Explorations fonctionnelles respiratoires initiales J1 :

Gaz du sang initial du matin assis :

pH :
PaO₂ :
PaCO₂ :
Bicarbonates :
SaO₂ :

Gaz du sang couché:

pH :
PaO₂ :
PaCO₂ :
Bicarbonates :
SaO₂ :

Gaz du sang après hyperventilation:

pH :
PaO₂ :
PaCO₂ :
Bicarbonates :
SaO₂ :

Spirométrie assis :

CVF :
VEMS :
VEMS/CVF :

Spirométrie couché :

CVF :
VEMS : VEMS/CVF :

Pléthysmographie :

CPT :
VR :
VRE :

Pression inspiratoire maximale :

Pression expiratoire maximale :

Réponse ventilatoire au CO₂ :

HEMATOCRITE VEINEUX :

POLYSOMNOGRAPHIE INITIALE:

- TTS :
- %SLL :
- %SLP :
- %SP :
- index de microéveils respiratoires :
- index de microéveils non respiratoires :
- index de changements de stade :
- index d'apnées-hypopnées :
- index de haute résistance :
- nombre d'évènements d'hypoventilation alvéolaire :
- index d'apnées-hypopnées en SP :
- SaO₂ moy :
- SaO₂ min :
- %SaO₂<90% :

QUESTIONNAIRE SF 36 :

QUESTIONNAIRE St GEORGE :

TIRAGE AU SORT :

PPC

DOUBLE NIVEAU DE PRESSION

VOLUMETRIQUE

CAHIER D'OBSERVATION

DEUXIEME PARTIE

PPC

Niveau initial de PEP imposé à 8 cmH₂O

Niveau final de PEP:

Type de masque :

Humidificateur :

Chauffant :

Nombre de nuits nécessaires à l'adaptation :

Nombre d'heures de ventilation lors de la dernière nuit :

Gazométrie artérielle sous ventilation première nuit :

PPC=

pH :

PaO₂ :

PaCO₂ :

Bicarbonates :

SaO₂ :

Débit d'O₂:

Gazométrie artérielle sous ventilation deuxième nuit :

PPC=

pH :

PaO₂ :

PaCO₂ :

Bicarbonates :

SaO₂ :

Débit d'O₂ :

Gazométrie artérielle en ventilation spontanée assis à l'éveil J1 :

pH :

PaO₂ :

PaCO₂ :

Bicarbonates :

SaO₂ :

Gazométrie artérielle en ventilation spontanée assis à l'éveil J7 :

pH :

PaO₂ :

PaCO₂ :

Bicarbonates :

SaO₂ :

Gazométrie artérielle en ventilation spontanée assis à l'éveil J15 :

pH :

PaO₂ :

PaCO₂ :

Bicarbonates :

SaO₂ :

CAHIER D'OBSERVATION

DEUXIEME PARTIE

Ventilation à double niveau de pression

Niveau initial de PEP imposé à 8 cmH₂O. et de PIP imposé à 15 cmH₂O.

Niveau final de PEP:

Niveau final de PIP:

Type de masque :

Humidificateur :

Chauffant :

Nombre de nuits nécessaires à l'adaptation :

Nombre d'heures de ventilation lors de la dernière nuit :

Gazométrie artérielle sous ventilation première nuit :

PEP= PIP=

pH :

PaO₂ :

PaCO₂ :

Bicarbonates :

SaO₂ :

Gazométrie artérielle sous ventilation deuxième nuit si besoin d'une deuxième nuit d'adaptation:

PEP= PIP=

pH :

PaO₂ :

PaCO₂ :

Bicarbonates :

SaO₂ :

Gazométrie artérielle en ventilation spontanée assis à l'éveil J1 :

pH :

PaO₂ :

PaCO₂ :

Bicarbonates :

SaO₂ :

Gazométrie artérielle en ventilation spontanée assis à l'éveil J7 :

pH :

PaO₂ :

PaCO₂ :

Bicarbonates :

SaO₂ :

Gazométrie artérielle en ventilation spontanée assis à l'éveil J15 :

pH :

PaO₂ :

PaCO₂ :

Bicarbonates :

SaO₂ :

CAHIER D'OBSERVATION

DEUXIEME PARTIE

VAC

Volume courant initial :

Fréquence initiale :

Volume courant final :

Fréquence finale :

I/E obligatoire 1/2

Type de masque :

Humidificateur :

Chauffant :

Nombre de nuits nécessaires à l'adaptation :

Nombre d'heures de ventilation lors de la dernière nuit :

Gazométrie artérielle sous ventilation première nuit :

$V_t =$ $F =$

pH :

PaO_2 :

$PaCO_2$:

Bicarbonates :

SaO_2 :

Gazométrie artérielle sous ventilation deuxième nuit :

$V_t =$ $F =$

pH :

PaO_2 :

$PaCO_2$:

Bicarbonates :

SaO_2 :

Gazométrie artérielle en ventilation spontanée assis à l'éveil J1 :

pH :

PaO₂ :

PaCO₂ :

Bicarbonates :

SaO₂ :

Gazométrie artérielle en ventilation spontanée assis à l'éveil J7 :

pH :

PaO₂ :

PaCO₂:

Bicarbonates :

SaO₂ :

Gazométrie artérielle en ventilation spontanée assis à l'éveil J15 :

pH :

PaO₂ :

PaCO₂ :

Bicarbonates :

SaO₂ :

CAHIER D'OBSERVATION

TROISIEME PARTIE

Numéro d'inclusion :

Type d'appareil :

Ronflement sous ventilation :

Poids :

IMC :

Echelle d'Epworth sous ventilation :

Humidificateur : oui non

Chauffant : oui non

Modifications éventuelles de la ventilation ou sortie de protocole, motifs :

Gaz du sang en ventilation spontanée de jour à l'éveil assis J 30 :

pH :

PaO₂ :

PaCO₂ :

Bicarbonates :

SaO₂ :

Questionnaire SF 36 J30 :

Questionnaire St George J30 :

POLYSOMNOGRAPHIE J30 :

- TTS :
- %SLL :
- %SLP :
- %SP :
- index de microéveils respiratoires :
- index de microéveils non respiratoires :
- index de changements de stade :
- index d'apnées-hypopnées :
- index de haute résistance :
- nombre d'évènements d'hypoventilation alvéolaire :
- index d'apnées-hypopnées en SP :
- SaO₂ moy :
- SaO₂ min :
- %SaO₂<90% :

Gaz du sang de réveil sous ventilation :

V_t = F = PEP = PIP = O_2 =

pH :

PaO_2 :

$PaCO_2$:

Bicarbonates :

SaO_2 :

Observance de la ventilation :

Nombre de nuits d'utilisation/nombre de nuits depuis la sortie (subjectif et/ou objectif):

Nombre d'heures d'utilisation par nuit (subjectif et/ou objectif) :

Phénomènes d'intolérance locale :

Motifs de non-utilisation (autres qu'intolérance locale):

Type d'appareillage délivré à la sortie :

PROTOCOLE VENTILATION ET OBESITE

Fiche pratique

	J1	J2	J3	J4	J5	J7	J15	J30	J31
Examen clinique et interrogatoire	X					X	X	X	
SF 36	X							X	
Spirométries debout/couché	X								
Polythysmographies	X								
Réponses ventilatoires		X							
Hématocrite		X							
GDS couché, GDS hyperventilation	X								
GDS	X	X	X	(X)	(X)	X	X	X	X
Polydysomnographie	X							X	
Polygraphie de ventilation		X	(X)	(X)	(X)				
Adaptation de ventilation		X	X	(X)	(X)				

(X) : si nécessaire en cas d'adaptation incomplète

Insuffisance respiratoire chronique et Obésité

Prise en charge thérapeutique : efficacité comparée de la pression positive continue, de la ventilation à deux niveaux de pression et de la ventilation à volume contrôlé.

*Investigateurs : FX PETIT⁽¹⁾, O. ORLIAGUET⁽²⁾, J.L. PEPIN⁽²⁾, F.CHABOT⁽¹⁾, O. ZIEGLER⁽³⁾, A.CORNETTE⁽¹⁾, P.LEVY⁽²⁾, J.M.POLU⁽¹⁾.

*Investigateur principal : J.M. POLU

*Promoteur : CHRU de Nancy

(1) **CHRU de Nancy Braboïs**, Pavillon Drouet, service de Maladies respiratoires, rue du Morvan 54511 Vandoeuvre Cedex

(2) **CHRU de Grenoble**, service de pneumologie et d'explorations fonctionnelles cardio-respiratoires, RCH, B.P. 217, 38043 Grenoble Cedex

(3) **CHRU de Nancy**, service de Médecine G, diabétologie, maladies métaboliques et nutrition, Hôpital Jeanne d'Arc, 54 Dommartin-les-Toul

Telephone protocole Nancy : 03-83-15-40-21 (secrétariat Pr Polu, demander un des investigateurs précités)

Critères de recrutement :

Les patients obèses seront recrutés en fonction de signes cliniques : présence d'une dyspnée, de céphalées, de somnolence, de ronflements, de signes d'insuffisance cardiaque droite, $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$

Critères d'inclusion

Patients adultes de 20 à 75 ans présentant un index de masse corporelle ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) ainsi qu'une hypercapnie diurne $> 44 \text{ mmHg}$ en état stable.

Critères de non inclusion

Pathologie neurologique ou musculaire,

Bronchopneumopathie obstructive chronique ($VEMS/CVF < 75\%$)

Syndrome d'apnées centrales du sommeil pur

Antécédent de chirurgie du ronflement ou du SAOS

Insuffisance respiratoire aiguë datant de moins d'un mois

Prise chronique de médicaments dépresseurs respiratoires (barbituriques, benzodiazépines, opiacés, neuroleptiques), d'antidépresseurs. Les patients traités par Stilnox ou Imovane bénéficieront avant inclusion d'un sevrage de 48h avec leur accord, et ne pourront être inclus si refus. Prise de bismésilate d'almitrine.

Insuffisance respiratoire chronique et Obésité

Prise en charge thérapeutique : efficacité comparée de la PPC, de la ventilation à deux niveaux de pression et de la ventilation à volume contrôlé

NOTICE EXPLICATIVE DE L'ETUDE A L'USAGE DES PATIENTS

Madame, Monsieur,

Vous avez accepté de participer à une étude concernant l'insuffisance respiratoire chronique et le surpoids. Votre surpoids entraîne une diminution de vos capacités respiratoires, se traduisant essentiellement par un essoufflement à l'effort. Ceci modifie votre respiration au cours du sommeil. Lorsqu'il existe une respiration anormale au cours du sommeil, différents types d'appareils d'assistance respiratoire peuvent vous être proposés. Le but de cette étude est de déterminer quel type d'appareillage sera le plus efficace dans ce cas. Elle se déroulera pendant une durée d'un mois et étudiera votre façon de respirer en journée et au cours du sommeil et votre qualité de vie avant et après traitement.

Trois phases distinctes se succéderont :

I/ Première hospitalisation :

Il s'agit de l'hospitalisation actuelle. Elle va se dérouler sur trois à cinq jours en fonction de votre adaptabilité au traitement et du confort ressenti.

Nous allons tout d'abord réaliser des *épreuves fonctionnelles respiratoires*, c'est-à-dire des examens de votre souffle. Ces examens sont indolores, sans risque et se dérouleront au sein du service. Vous aurez alors également une prise de sang dans une veine (pour l'hémoglobine) et trois dans une artère dite « gaz du sang » (pour le taux d'oxygène) avec anesthésie locale par pommade. Vous remplirez alors un *questionnaire* concernant votre qualité de vie.

Au cours de la nuit, vous bénéficierez d'une *Polysomnographie*, c'est-à-dire d'un examen qui analyse votre sommeil et votre respiration au cours du sommeil. Ceci se fait au moyen d'électrodes que nous posons sur la tête, de bandes qui entourent votre thorax et votre abdomen, de capteurs posés devant votre nez et votre bouche et sur votre index. Cet examen est également sans risque et indolore. Seule la mise en place de la sonde oesophagienne sous anesthésie locale peut engendrer quelques nausées et une gêne temporaire au moment du passage du nez.

En fonction d'un tirage au sort, vous bénéficierez alors de l'un des trois traitements proposés et que l'on sait efficaces: *la pression positive continue, la ventilation à double niveau de pression et la ventilation volumétrique*. Il s'agit d'appareils à utiliser la nuit au cours du sommeil, qui propulsent de l'air dans vos poumons par l'intermédiaire d'un tuyau de raccord et d'un masque nasal. Ce masque sera adapté du mieux possible à votre nez de telle sorte que vous ne ressentiez aucune douleur ou gêne. Il pourra persister un écoulement ou une congestion nasale, une sécheresse de la bouche et du nez.

Au cours de la première journée, nous vous adapterons et vous expliquerons votre appareil en compagnie d'un kinésithérapeute.

Au cours des deux ou trois nuits suivantes, nous poursuivrons l'adaptation de cet appareillage de ventilation au cours de votre sommeil, à nouveau en utilisant une polysomnographie sans avoir besoin de sonde oesophagienne ni d'électrodes sur la tête.

L'appareillage qui vous sera prescrit de même que les examens qui auront été pratiqués au cours de cette semaine s'inscrivent dans le bilan et le traitement de tout patient présentant vos symptômes.

II/ Vous retournerez alors à votre domicile avec l'appareil de ventilation que vous utiliserez ainsi chaque nuit pendant un mois.

Nous vous reverrons en consultation au bout d'une semaine et éventuellement au quinzième jour à votre demande afin de refaire le gaz du sang le matin et de vérifier que votre ventilation à domicile se passe bien.

III/ Deuxième hospitalisation

Cette nouvelle hospitalisation se déroulera sur un jour et une nuit.

Vous répondrez à nouveau au questionnaire de qualité de vie. Un gaz du sang sera effectué alors que vous respirez seul et avec votre appareil.

Vous bénéficierez d'une nouvelle polysomnographie incluant la pression oesophagienne avec votre appareil afin de vérifier que votre respiration au cours du sommeil s'est normalisée. Vous poursuivrez alors le traitement à la maison en dehors du cadre de l'étude.

Au moment de l'inclusion dans l'étude vous serez examinés par un médecin qui vérifiera que les critères d'inclusion sont remplis. Vous ne percevrez pas d'indemnité financière dans le cadre de cette étude. Il est indispensable que vous disposiez d'un numéro de sécurité sociale pour pouvoir participer à cette recherche.

En conformité avec la loi française, le protocole a été soumis et a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Nancy.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à la recherche médicale et nous vous prions d'être assuré du sérieux et du bien fondé de cette recherche.

Insuffisance respiratoire chronique et Obésité

Prise en charge thérapeutique : efficacité comparée de la PPC, de la ventilation à deux niveaux de pression et de la ventilation à volume contrôlé

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

(exemplaire destiné au patient)

De M.....(Nom, Prénom)

Titre (ou autre) identifiant de la recherche.....

L'un des médecins suivants m'a proposé de participer à une recherche sur la prise en charge de la ventilation assistée chez les patients en surcharge pondérale et en insuffisance respiratoire : Pr Polu, Pr Lévy, Pr Ziegler, Dr Pépin, Dr Chabot, Dr Cornette, Dr Orliaguet, Dr Petit.

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude proposée; cela ne changera pas nos relations ni ma prise en charge.

Cette étude n'entraînera aucun frais de ma part.

D'autre part, j'accepte de ne pas prendre de médicaments autres que ceux de mon traitement habituel pendant le mois que dure l'étude sans en avertir les médecins précédemment cités.

J'ACCEPTE DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSUS.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités.

Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je pourrai à tout moment, si je le désire, arrêter ma participation sans en supporter aucune responsabilité. J'en informerai alors l'un des médecins précités.

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes mandatées par les médecins précités, organisateurs de la recherche, pour collaborer à celle-ci et éventuellement par un représentant des autorités de santé.

Je pourrai à tout moment demander toute information supplémentaire aux médecins suivants : Pr Polu, Pr Lévy, Pr Ziegler, Dr Pépin, Dr Chabot, Dr Cornette, Dr Orliaguet, Dr Petit.

Signature de l'investigateur
ou du médecin qui le représente

Fait à....., le.....
Signature précédée de la mention
Lu et approuvé.

Insuffisance respiratoire chronique et Obésité

Prise en charge thérapeutique : efficacité comparée de la PPC, de la ventilation à deux niveaux de pression et de la ventilation à volume contrôlé

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

(exemplaire destiné au médecin)

De M.....(Nom, Prénom)
Titre (ou autre) identifiant de la recherche.....

L'un des médecins suivants m'a proposé de participer à une recherche sur la prise en charge de la ventilation assistée chez les patients en surcharge pondérale et en insuffisance respiratoire : Pr Polu, Pr Lévy, Pr Ziegler, Dr Pépin, Dr Chabot, Dr Cornette, Dr Orliaguet, Dr Petit.

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude proposée; cela ne changera pas nos relations ni ma prise en charge.

Cette étude n'entraînera aucun frais de ma part.

D'autre part, j'accepte de ne pas prendre de médicaments autres que ceux de mon traitement habituel pendant le mois que dure l'étude sans en avertir les médecins précédemment cités.

J'ACCEPTE DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSUS.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités.

Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je pourrai à tout moment, si je le désire, arrêter ma participation sans en supporter aucune responsabilité. J'en informerai alors l'un des médecins précités.

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes mandatées par les médecins précités, organisateurs de la recherche, pour collaborer à celle-ci et éventuellement par un représentant des autorités de santé.

Je pourrai à tout moment demander toute information supplémentaire aux médecins suivants : Pr Polu, Pr Lévy, Pr Ziegler, Dr Pépin, Dr Chabot, Dr Cornette, Dr Orliaguet, Dr Petit.

Signature de l'investigateur
ou du médecin qui le représente

Fait à....., le.....
Signature précédée de la mention
Lu et approuvé.

INFORMATIQUE ET LIBERTE

Un traitement informatisé des données recueillies dans cette étude sera de façon strictement **ANONYME**.

Conformément à la loi n°78-17 du 06 janvier 1978, ce fichier a été déclaré à la Commission Nationale Informatique et Liberté (C.N.I.L.)

Afin de protéger les libertés individuelles, cette loi prévoit que :

- vous disposez d'un droit d'accès aux informations vous concernant contenues dans ce fichier informatique, et d'un droit de rectification le cas échéant,
- ce droit d'accès aux informations vous concernant s'exerce par l'intermédiaire soit du médecin de votre centre diagnostique, soit auprès d'un médecin de votre choix (Article 40, loi du 06/01/1978),
- ce droit s'exerce aux centres hospitaliers de Nancy et de Grenoble, et toute rectification éventuelle sera effectuée dans la journée ouvrable suivant votre demande,
- ces données extraites du fichier informatisé seront exploitées selon des critères de stricte confidentialité, sauf opposition de votre part formulée auprès du médecin de votre centre diagnostique.
- Vous n'aurez pas le droit de participer à une autre étude du même type dans un délai de trois mois.

Liste des abréviations

- ❑ IMC : index de masse corporelle
- ❑ HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
- ❑ SOH : syndrome obésité-hypoventilation
- ❑ SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil
- ❑ SACS : syndrome d'apnées centrales du sommeil
- ❑ SHRVAS : syndrome de haute résistance des voies aériennes supérieures
- ❑ SLL : sommeil lent léger
- ❑ SLP : sommeil lent profond
- ❑ SP : sommeil paradoxal
- ❑ IAH : index d'apnées-hypopnées
- ❑ PPC : pression positive continue
- ❑ VNDP : ventilation à double niveau de pression
- ❑ VAC : ventilation assistée à volume contrôlé
- ❑ VNI : ventilation non invasive
- ❑ VEMS : volume expiré maximal en une seconde
- ❑ CRF : capacité résiduelle fonctionnelle
- ❑ CPT : capacité pulmonaire totale
- ❑ VR : volume résiduel
- ❑ VRE : volume de réserve expiratoire
- ❑ CVF : capacité vitale forcée
- ❑ PIP : pression inspiratoire positive
- ❑ PEP : pression expiratoire positive

SOMMAIRE

Introduction	p.19
I. Rappels et Définitions	p.21
II. Respiration et obésité	p.27
III. Respiration et sommeil	p.40
V. Traitement ventilatoire: pression positive continue, ventilation à double niveau de pression, ventilation à volume contrôlé	p.53
V. Présentation du protocole : « Insuffisance respiratoire chronique et Obésité. Prise en charge thérapeutique : efficacité comparée de la pression positive continue, de la ventilation à deux niveaux de pression et de la ventilation à volume contrôlé. »	p.61
VI. Etude de faisabilité du protocole et résultats préliminaires	p.73
VII. Discussion	p.87
Conclusion	p.95
Annexes	p.97



VU

NANCY, le **27 JUILLET 2000**

Le Président de Thèse

NANCY, le **26 SEPTEMBRE 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J.M. POLU**

Professeur **J. ROLAND**



AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **2 OCTOBRE 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

TITRE :

Hypoventilation alvéolaire et obésité : présentation et étude de faisabilité d'un protocole de recherche diagnostique et thérapeutique multicentrique.

RESUME :

L'hypoventilation alvéolaire de l'obèse est une anomalie souvent retrouvée, secondaire à des facteurs mécaniques et centraux. Cette anomalie est majoritairement retrouvée en cas d'obésité massive. Elle est plus fréquente en cas de pathologie respiratoire associée, en particulier bronchopneumopathie chronique obstructive post-tabagique et syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Les différents types de traitement ventilatoire- pression positive continue, ventilation à double niveau de pression et ventilation volumétrique- sont utilisés dans cette indication, avec des résultats variables sur les paramètres d'hématose ou de survie.

Nous avons présenté un protocole de recherche diagnostique et thérapeutique multicentrique. Ce protocole s'attache à caractériser les mécanismes de l'hypoventilation alvéolaire de l'obèse, puis à évaluer l'efficacité des différents modes ventilatoires après randomisation. Les critères d'efficacité sont l'amélioration de l'hématose, du sommeil et de la qualité de vie. Peu de patients ont été inclus, particulièrement en raison d'une BPCO associée, d'un refus de traitement ou d'une absence d'hypercapnie en état stable. Les patients inclus présentaient tous l'association d'une hypoventilation alvéolaire chronique et d'un syndrome d'apnées du sommeil. Les patients appareillés ont tous eu une amélioration de leur hématose, de leur sommeil et de leur qualité de vie, quelque soit leur mode de traitement.

Ce protocole est donc réalisable, facilité par l'absence de problèmes de standardisation inter-centres. Les difficultés résident dans le faible nombre de sujets potentiellement incluables, ceci nécessitant l'extension à d'autres centres, et dans un manque de moyens.

TITRE ANGLAIS :

Alveolar hypoventilation and obesity. Presentation and feasibility study of a diagnostic and therapeutic multicenter research.

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE , ANNEE 2000

Soutenue par François-Xavier PETIT

MOTS CLEFS :

Obésité, insuffisance respiratoire chronique, hypoventilation alvéolaire, syndrome d'apnées obstructives du sommeil, pression positive continue, ventilation à double niveau de pression, ventilation contrôlée, qualité de vie.

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 -VANDOEUVRE LES NANCY Cédex