

**Enregistrement des paramètres ventilatoires par les dispositifs de VNI: un nouvel outil pour la détection précoce d'exacerbation chez des patients BPCO traités au long cours par VNI?**

Julie Pelletier

► **To cite this version:**

Julie Pelletier. Enregistrement des paramètres ventilatoires par les dispositifs de VNI: un nouvel outil pour la détection précoce d'exacerbation chez des patients BPCO traités au long cours par VNI?. Human health and pathology. 2014. dumas-01006835

**HAL Id: dumas-01006835**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01006835>**

Submitted on 23 Jun 2014

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

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

## 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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2014

**Enregistrement des paramètres ventilatoires par les dispositifs de  
VNI: un nouvel outil pour la détection précoce d'exacerbation  
chez des patients BPCO traités au long cours par VNI?**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE.  
DIPLOME D'ETAT

JULIE PELLETIER

Née le 13 janvier 1986, à MARSEILLE

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE  
GRENOBLE\*

Le 6 juin 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. Le Professeur PEPIN Jean-Louis

Membres du jury :

M. Le Docteur BOREL Jean-Christian, directeur de thèse

Mme Le Professeur SCHWEBEL Carole

M. Le Professeur TAMISIER Renaud

\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

**Faculté de Médecine : Occupation des Postes PU-PH 2013/2014 au 01/09/2013**

<b>Occupation Actuelle</b>	<b>Section.ss° CNU</b>	<b>Discipline Universitaire</b>	<b>Observation</b>
ALBALADEJO Pierre Depuis 01/09/2008	48.01	Anesthésiologie-réanimation	
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine Depuis de 01/09/2007	53.02	Chirurgie générale	
BACONNIER Pierre Depuis 01/10/1993	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication	
BAGUET Jean-Philippe Depuis 01/09/2006	51.02	Cardiologie	
BALOSSO Jacques Depuis 01/09/2003	47.02	Radiothérapie	
BARRET Luc Depuis 01/10/1992	46.03	Médecine légale et droit de la santé	
BAUDAIN Philippe Depuis 01/05/1990	43.02	Radiologie et imagerie médicale	
BEANI Jean-Claude Depuis 01/10/1992	50.03	Dermato-vénérologie	
BENHAMOU Pierre Yves Depuis 01/09/2003	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	
BERGER François Depuis 01/09/2001	44.03	Biologie cellulaire	
BETTEGA Georges Depuis 01/09/2013	55.03	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	
BONAZ Bruno Depuis 01/09/2001	52.01	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie	
BOSSON Jean-Luc Depuis 01/01/2006	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication	
BOUGEROL Thierry Depuis 01/09/1998	49.03	Psychiatrie d'adultes	
BOUILLET Laurence Depuis 01/09/2012	53.01	Médecine interne	
BRAMBILLA CHRISTIAN Depuis 01/10/1989	51.01	Pneumologie	
BRAMBILLA Elisabeth Depuis 01/10/1993	42,03	Anatomie et cytologie pathologiques	
BRICAULT Ivan Depui 01/09/2011	43.02	Radiologie et imagerie médicale	
BRICHON Pierre-Yves Depuis 01/10/1993	51.03	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire	
CAHN Jean-Yves Depuis 01/09/2004	47.01	Hématologie	
CARPENTIER Françoise Depuis 01/09/1997	48.04	Thérapeutique, médecine d'urgence	

CARPENTIER Patrick Depuis 01/10/1990	51.04	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire	
CESBRON Jean-Yves Depuis 01/09/1999	47.03	Immunologie	
CHABARDES Stephan Depuis 01/09/2010	49.02	Neurochirurgie	
CHABRE Olivier Depuis 01/09/2002	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	
CHAFFANJON Philippe Depuis 01/09/2005	42.01	Anatomie	
CHAVANON Olivier Depuis 01/09/2006	51.03	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire	
CHIQUET Christophe Depuis 01/09/2007	55.02	Ophtalmologie	
CHIROSEL Jean-Paul Depuis 01/06/1990	42.01	Anatomie	
CINQUIN Philippe Depuis 01/10/1992	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication	
COHEN Olivier Depuis 01/09/2003	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication	
COUTURIER Pascal Depuis 01/09/2007	53.01	Gériatrie et biologie du vieillessement	
CRACOWSKI Jean-Luc Depuis 01/09/2009	48.03	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique	
DE GAUDEMARIS Régis Depuis 01/07/1992	46.02	Médecine et santé au travail	
DEBILLON Thierry Depuis 01/09/2003	54.01	Pédiatrie	
DEMATTEIS Maurice Depuis 01/09/2010	48.03	Addictologie	
DEMONGEOT Jacques Depuis 01/10/1989	(46.04)	Biostat, informatique médicale et technologies de communication	
DESCOTES Jean-Luc Depuis 01/09/1997	52.04	Urologie	
ESTEVE François Depuis 01/09/2004	43.01	Biophysique et médecine nucléaire	
FAGRET Daniel Depuis 01/10/1992	43.01	Biophysique et médecine nucléaire	
FAUCHERON Jean-Luc Depuis 01/09/2001	53.02	Chirurgie générale	
FERRETTI Gilbert Depuis 01/09/2000	43.02	Radiologie et imagerie médicale	
FEUERSTEIN Claude Depuis 01/07/1992	44.02	Physiologie	
FONTAINE Eric Depuis 01/01/2006	44.04	Nutrition	

FRANCOIS Patrice Depuis 01/09/1998	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention	
GARBAN Frédéric Depuis 01/09/2011	47.01	Hématologie, transfusion	
GAUDIN Philippe Depuis 01/09/2001	50.01	Rhumatologie	
GAVAZZI Gaetan Depuis 01/09/2011	53.01	Gériatrie et biologie du vieillessement	
GAY Emmanuel Depuis 01/09/2004	49.02	Neurochirurgie	
GODFRAIND Catherine Depuis 01/09/2013	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques	
GRIFFET Jacques Depuis 01/03/2010	54.02	Chirurgie infantile	
HALIMI Serge Depuis 01/10/1990	44/04	Nutrition	
HENNEBICQ Sylviane Depuis 01/09/2012	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	-
HOFFMANN Pascale Depuis 01/09/2012	54.03	Gynécologie-obstétrique	
HOMMEL Marc Depuis 01/09/1995	49.01	Neurologie	
JOUK Pierre-Simon Depuis 01/09/1997	54.05	Génétique	
JUVIN Robert Depuis 01/10/1993	50.01	Rhumatologie	
KAHANE Philippe Depuis 01/09/2007	44.02	Physiologie	
KRACK Paul Depuis 01/09/2003	49.01	Neurologie	
KRAINIK Alexandre Depuis 01/09/2009	43.02	Radiologie et imagerie médicale	
LABARERE José Depuis 01/09/2012	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention	
LANTUEJOUL Sylvie Depuis 01/09/2008	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques	
LECCIA Marie-Thérèse Depuis 01/09/2002	50.03	Dermato-vénérologie	
LEROUX Dominique Depuis 01/09/1996	47.04	Génétique	
LEROY Vincent Depuis 01/09/2007	52.01	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie	
LETOUBLON Christian Depuis 01/05/1992	53.02	Chirurgie générale	
LEVY Patrick Depuis 01/09/1997	44.02	Physiologie	
MACHECOURT Jacques Depuis 01/10/1989	51.02	Cardiologie	

MAGNE Jean-Luc Depuis 01/07/1990	51.04	Chirurgie vasculaire	
MAITRE Anne Depuis 01/09/2007	46.02	Médecine et santé au travail	
MAURIN Max Depuis 01/09/2002	45/01	Bactériologie-virologie	
MERLOZ Philippe Depuis 01/10/1991	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologie	
MORAND Patrice Depuis 01/09/2007	45.01	Bactériologie-virologie	
MOREAU-GAUDRY Alexandre Depuis 01/09/2013	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication	
MORO Elena Depuis 01/09/2012	49.01	Neurologie	
MORO-SIBILOT Denis Depuis 01/09/2005	51.01	Pneumologie	
MOUSSEAU Mireille Depuis 01/09/1994	47.02	Cancérologie	
MOUTET François Depuis 01/10/1990	50.04	Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique, brûlologie	
PALOMBI Olivier Depuis 01/09/2011	42.01	Anatomie	
PARK Sophie Depuis 01/09/2013	47.01	Hématologie	
PASSAGIA Jean-Guy Depuis 01/09/1994	49.02	Neurochirurgie	
PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François Depuis 01/09/1996	48.01	Anesthésiologie-réanimation	
PELLOUX Hervé Depuis 01/09/2001	45.02	Parasitologie et mycologie	
PEPIN Jean-Louis Depuis 01/09/2004	44.02	Physiologie	
PERENNOU Dominique Depuis 01/04/2008	49.05	Médecine physique et de réadaptation	
PERNOD Gilles Depuis 01/09/2007	51.04	Médecine vasculaire	
PIOLAT Christian Depuis 01/09/2009	54.02	Chirurgie infantile	
PISON Christophe Depuis 01/09/1994	51.01	Pneumologie	
PLANTAZ Dominique Depuis 01/09/2003	54.01	Pédiatrie	
POLACK Benoît Depuis 01/09/1998	47.01	Hématologie	
POLOSAN Mircea Depuis 01/09/2013	49.03	Psychiatrie d'adultes	

PONS Jean-Claude Depuis 01/09/1998	54.03	Gynécologie-obstétrique	
RAMBEAUD Jean-Jacques Depuis 01/07/1991	52.04	Urologie	
REYT Emile Depuis 01/10/1992	55.01	Oto-rhyno-laryngologie	
RIGHINI Christian Depuis 01/09/2010	55.01	Oto-rhyno-laryngologie	
ROMANET J. Paul Depuis 01/10/1991	55.02	Ophtalmologie	
SARAGAGLIA Dominique Depuis 01/07/1992	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologie	
SCHMERBER Sébastien Depuis 01/09/2005	55.01	Oto-rhyno-laryngologie	
SCHWEBEL Carole Depuis 01/09/2012	48.02	Réanimation, médecine d'urgence	
SCOLAN Virginie Depuis 01/09/2013	46.03	Médecine légale et droit de la santé	
SERGENT Fabrice Depui 01/09/2011	54.03	Gynécologie-obstétrique	
SESSA Carmine Depuis 01/09/2005	51.04	Chirurgie vasculaire	
STAHL Jean-Paul Depuis 01/10/1992	45.03	Maladies infectieuses, maladies tropicales	
STANKE Françoise Depuis 01/09/2011	48.03	Pharmacologie fondamentale	
TAMISIER Renaud Depuis 01/09/2013	44.02	Physiologie	
TIMSIT Jean-François	48.02	Réanimation	MUTATION
TONETTI Jérôme 01/09/2007 au 31/12/2010	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologie	
TOUSSAINT Bertrand Depuis 01/09/2008	44.01	Biochimie et biologie moléculaire	
VANZETTO Gérald Depuis 01/09/1999	51.02	Cardiologie	
VUILLEZ Jean-Philippe Depuis 01/09/1999	43.01	Biophysique et médecine nucléaire	
WEIL Georges Depui 01/09/2011	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention	
ZAOUI Philippe Depuis 01/09/2002	52.03	Néphrologie	
ZARSKI Jean-Pierre Depuis 01/09/1994	52.01	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie	



**Faculté de Médecine : Occupation des Postes MCU-PH 2013-2014 au 01/11/2013**

Occupation Actuelle	Section/ss° CNU	Discipline universitaire	Observation
APTEL Florent Depuis 01/09/2012	55.02	Ophthalmologie	
BOISSET Sandrine Depuis 01/09/2012	45.01	Bactériologie, virologie	
BONNETERRE Vincent Depuis 01/09/2011	46.02	Médecine et santé au travail	
BOTTARI Serge Depuis 01/10/1993	44.03	Biologie cellulaire	
BOUTTONAT Jean Depuis 01/09/2000	42.02	Cytologie et histologie	DEMISSION
BOUZAT Pierre Depuis 01/09/2012	48.01	Anesthésiologie-réanimation	
BRENIER-PINCHART M. Pierre Depuis 01/11/2001	45.02	Parasitologie et mycologie	
BRIOT Raphaël Depuis 01/09/2009	48.04 (47.02 sur poste de Ringeisen)	Thérapeutique, médecine d'urgence	
CALLANAN-WILSON Mary Depuis 01/09/2002	47.01	Hématologie, transfusion	
DECAENS Thomas Depuis 01/09/2013			
DERANSART Colin Depuis 01/09/2004	44.02	Physiologie	
DETANTE Olivier Depuis 01/09/2009	49.01	Neurologie	
DIETERICH Klaus Depuis 01/09/2012	47.04	Génétique	
DUMESTRE-PERARD Chantal Depuis 01/09/2004	47.03	Immunologie	
EYSSERIC Hélène Depuis 01/10/2009	46.03	Médecine légale et droit de la santé	
FAURE Julien Depuis 01/09/2008	44.01	Biochimie et biologie moléculaire	
GILLOIS Pierre Depuis 01/09/2010	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication	
GRAND Sylvie Depuis 01/09/1995	43.02	Radiologie et imagerie médicale	
GUZUN Rita Depuis 01/09/2012	44.04	Nutrition	
LAPORTE François	44.01	Biochimie et biologie	

Depuis 01/10/1991		moléculaire	
LARDY Bernard Depuis 01/09/2007	44.01	Biochimie et biologie moléculaire	
LARRAT Sylvie Depuis 01/09/2009	45.01	Bactériologie, virologie	
LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine Depuis 01/09/2001	44.02	Physiologie	
LONG Jean-Alexandre Depuis 01/09/1999	52.04	Urologie	
MAIGNAN Maxime Depuis 01/09/2013	48.04	Médecine d'urgence	
MALLARET Marie-Reine Depuis 01/08/1992	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention	
MARLU Raphaël Depuis 01/09/2013	47.01	Hématologie	
MAUBON Danièle Depuis 01/09/2010	45.02	Parasitologie et mycologie	
MC LEER (FLORIN) Anne Depuis 01/09/2011	42.02	Cytologie et histologie	
MOUCHET Patrick Depuis 01/10/1992	44.02	Physiologie	
PACLET Marie-Hélène Depuis 01/09/2007	44.01	Biochimie et biologie moléculaire	
PAYSANT François Depuis 01/02/2008	46.03	Médecine légale et droit de la santé	
PELLETIER Laurent Depuis 01/01/2006	44.03	Biologie cellulaire	
RAY Pierre Depuis 01/09/2003	47.04	Génétique	
RIALLE Vincent Depuis 01/09/2001	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication	
ROUSTIT Matthieu Depuis 01/08/1990	48.03	Pharmacologie clinique	
ROUX-BUISSON Nathalie Depuis 01/09/2012	44.01	Biochimie et génétique moléculaire	
SATRE Véronique Depuis 01/09/2005	47.04	Génétique	
SEIGNEURIN Arnaud Depuis 01/09/2013	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention	
STASIA Marie-Josée Depuis 01/08/1992	44.01	Biochimie et biologie moléculaire	

## **REMERCIEMENTS**

A mon Président de thèse, M. le Professeur Pépin,  
Je vous adresse toute ma gratitude et mes profonds remerciements pour ce travail de thèse et pour m'avoir fait découvrir le monde de la recherche.

A mon Directeur de thèse, M. le Docteur Borel,  
Ça a été un réel plaisir de travailler avec toi, pour ta disponibilité, ta patience, (et tes origines Hauts-Alpines!) Tu m'as ouvert l'esprit sur le travail d'auteurs.

A mes Juges,  
M. le Professeur Tamisier, pour m'avoir fait découvrir et aimé le monde du sommeil, pour ton humour, ta simplicité et ta disponibilité en toutes circonstances.

A Mme le Professeur Schwebel, pour qui j'ai une grande admiration, je t'adresse tous mes remerciements pour ton enseignement et ta transmission de la passion pour la réanimation.

## Table des matières

<b>RESUME</b> .....	<b>11</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>12</b>
<b>CONTEXTE</b> .....	<b>13</b>
Enregistrement des paramètres ventilatoires par les dispositifs de VNI: un nouvel outil pour la détection précoce d'exacerbation chez des patients BPCO traités au long cours par VNI?	
Respiratory Parameters Recorded by Built-In Ventilator Software: A new tool for the Early Detection of Exacerbation in COPD Patients Treated with Long-Term Non- Invasive Ventilation?	
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>15</b>
<b>MATERIALS AND METHODS</b> .....	<b>17</b>
Study participants .....	17
Assessment of exacerbations.....	17
Tools for exacerbation detection .....	18
Sample size estimation and statistical analysis .....	20
<b>RESULTS</b> .....	<b>21</b>
Patients' characteristics .....	21
NIV parameters predicting a risk of exacerbation .....	24
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>28</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>31</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>33</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>35</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>36</b>

## RESUME

### **Enregistrement des paramètres ventilatoires par les dispositifs de VNI: un nouvel outil pour la détection précoce d'exacerbation chez des patients BPCO traités au long cours par VNI?**

**Introduction** : Les paramètres physiologiques enregistrés par les dispositifs de VNI peuvent montrer des modifications caractéristiques les jours précédents une exacerbation chez des sujets BPCO traités par VNI à domicile.

**Objectif** : Evaluer quotidiennement les éventuelles variations concernant la fréquence respiratoire (FR), le pourcentage de cycles déclenchés par le patient (% cycles), et l'utilisation journalière de la VNI (VNI) pour permettre une identification précoce des exacerbations.

**Méthodes** : Les paramètres de VNI ont été collectés et analysés chez des sujets BPCO traités au long cours par VNI. Durant une période de suivi de 6 mois, les patients ont complété chaque jour les questionnaires EXACT-pro. Les 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles de chaque paramètre ventilatoire (FR, % cycles, VNI) ont été calculés à partir du 4<sup>ème</sup> jour de suivi puis actualisés quotidiennement. Pour un jour donné, quand la valeur d'un paramètre était > 75<sup>ème</sup> ou < 25<sup>ème</sup>, la date était étiquetée valeur anormale (« valeur haute » > 75<sup>ème</sup>, « valeur basse » < 25<sup>ème</sup>). Des modèles de régression logistique stratifiés ont été utilisés pour estimer le risque d'exacerbation lorsque 2 jours ou plus (pour FR, % cycles) ou 3 jours ou plus (pour la VNI) sur 5 étaient étiquetés « valeurs anormales ».

**Résultats** : 64 patients ont été inclus (moyenne d'âge 71 ans, VEMS = 31,2% valeur prédite, IMC = 27,2kg/m<sup>2</sup>, CAT score = 18). 21 exacerbations ont été détectées avec EXACT-pro et confirmées par un comité d'experts. Le risque d'exacerbation était augmenté lorsque la FR (OR =5.6 [1.4; 22.4]) et le % cycles (OR = 4.0 [1.1; 14.5]) étaient considérés comme « valeur haute » 2 jours ou plus sur 5 jours.

**Conclusion** : les paramètres respiratoires enregistrés par les logiciels de VNI peuvent être un outil innovant pour détecter les exacerbations.

## ABSTRACT

### **Respiratory Parameters Recorded by Built-In Ventilator Software: A new tool for the Early Detection of Exacerbation in COPD Patients Treated with Long-Term Non- Invasive Ventilation?**

**Background** : Physiological parameters recorded by built-in software of noninvasive ventilation (NIV) devices may exhibit a characteristic pattern leading up to exacerbations in COPD treated by home NIV.

**Objective** : To assess whether daily variations in 1) respiratory rate (RR), 2) percentage of respiratory cycles triggered by the patient (%Trigg) and 3) NIV daily use allow early detection of exacerbation.

**Methods** : NIV parameters were collected and analyzed from COPD patients treated by long term NIV. Over a period of 6 months (maximum), patients completed the EXACT-Pro questionnaire daily. 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles of each 24-hour parameter recorded by the ventilator (RR, %Trigg, daily use) were calculated from the fourth day of follow-up and updated daily. For a given day, when the value of a parameter was  $> 75^{\text{th}}$  or  $< 25^{\text{th}}$  percentile the date was marked as “abnormal value” (“High-value” $>75^{\text{th}}$ , “Low-Value” $<25^{\text{th}}$ ). Stratified conditional logistic regressions were used to estimate the risk of imminent exacerbation when two or more days (for RR and %Trigg) or three or more days (for NIV use) out of five were marked “abnormal-value”.

**Results** : 64 patients were included (mean age: 71years,  $FEV_1=31.2$  % of predicted value,  $BMI=27.2\text{kg.m}^{-2}$ ; CAT-score =18). 21 exacerbations were detected with EXACT-Pro and confirmed by an event committee. The risk of exacerbation was increased when RR (OR =5.6 [1.4; 22.4]) and %Trigg (OR =4.0 [1.1; 14.5]) were considered as “high-value” on two or more days out of five days.

**Conclusion** : Respiratory parameters recorded by NIV built-in software may be an innovative tool for detecting exacerbations.

## CONTEXTE

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique définie par l'obstruction progressive et irréversible des voies aériennes. La cause la plus fréquente étant le tabac. Sa prévalence dans la population adulte des pays industrialisés est évaluée entre 5 et 10%. Son évolution est émaillée par un déclin de la fonction respiratoire, des risques d'exacerbation pouvant mettre en jeu le pronostic vital et une possible évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique [1;2].

Les patients atteints de BPCO font en moyenne 1,2 exacerbation par an. Elles correspondent à des augmentations temporaires et itératives de l'inflammation basale des voies aériennes secondaires à des facteurs viraux, bactériens ou environnementaux. L'identification des exacerbations est basée sur des scores cliniques mais aucune définition consensuelle n'existe réellement. Les patients consultent souvent tardivement et ce retard de prise en charge a une répercussion importante sur l'histoire naturelle de la maladie mais également sur la qualité de vie des patients et sur leurs morbi-mortalité [3;4]. Les hospitalisations pour exacerbations représentent un enjeu de santé publique et leur coût pour la société est considérable. Ainsi, leur reconnaissance et leur prise en charge précoce sont un des enjeux majeurs de la prise en charge de la BPCO.

A l'heure actuelle, la prise en charge de la BPCO repose sur un éventail de modalités thérapeutiques, dont certaines sont encore mal codifiées et validées.

La ventilation non invasive (VNI) en fait partie, elle peut s'effectuer chez des patients en état stable ou au décours d'une exacerbation. Certaines études tendent à montrer que la VNI au long cours chez des sujets BPCO hypercapnique en état stable, diminuerait la fréquence des exacerbations et des hospitalisations [5;6]. Cependant, cette stratégie n'est pas consensuelle; probablement car la caractérisation des patients faisant de fréquentes exacerbations annuelles n'est pas clairement définie.

Des logiciels spécifiques sont intégrés dans les ventilateurs, et enregistrent des données physiologiques du patient en cours du traitement. Ces données concernent notamment l'observance, le volume courant, la fréquence respiratoire, les cycles déclenchés par le patient. Ces informations sont utiles pour évaluer l'efficacité de la VNI et adapter les réglages au long cours. Cependant, actuellement aucune étude n'avait validé la sensibilité de ces paramètres pour détecter précocement une aggravation des patients et/ou les exacerbations.

L'hypothèse de ce travail de thèse étant que la fréquence respiratoire et les paramètres ventilatoires enregistrés par les appareils de VNI pourraient montrer des modifications caractéristiques dans les jours qui précèdent une exacerbation de BPCO.

## **REFERENCES :**

1. Société de pneumologie de langue française. Recommandations pour la prise en charge de la BPCO. Mise à jour 2009. Rev Mal Respir 2010 ; 27 :522-48
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. 2011
3. Niewoehner DE. The impact of severe exacerbations on quality of life and the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 2006; 119:38-45
4. Simoons S, Decramer M. Pharmacoeconomics of the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2004; 3: CD004104
5. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. Chest 2000; 118:1582-90
6. Perrin C, El Far Y, Vandebos F, et al. Domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in severe COPD: effects on lung function and quality of life. Eur Respir J 1997; 10:2835-9



## INTRODUCTION

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized by progressive airflow obstruction that is only partly reversible and systemic comorbidities [1-3]. The natural course of COPD is punctuated by episodes of worsening of respiratory symptoms, termed exacerbations. These exacerbations accelerate the decline of pulmonary function and increase the risk of a subsequent exacerbation [4, 5]. Exacerbations also increase health-care related costs and precipitate deterioration in quality of life. Clinically, two types of onset of exacerbation have been described: one is characterized by a sudden onset during which the “exacerbation threshold” is crossed on the same day as symptoms begin; the second type is characterized by a gradual onset of symptoms in the few days preceding an “exacerbation threshold” [6]. The early detection of exacerbations is a major goal in COPD management and patient-reported symptom diaries have been developed. The Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT) is a validated patient-reported outcome (PRO) measure designed to evaluate the frequency, severity and duration of exacerbations of COPD in clinical trials [7-9]. A major limitation is the willingness of patients to systematically fill in such questionnaires in practice.

Regardless of the length of the exacerbation prodrome phase, respiratory rate is a physiological parameter that changes during an episode of exacerbation of COPD and its recovery [10, 11]. In severe COPD patients treated with long term oxygen-therapy, the increase in respiratory frequency, monitored daily with a device installed inside the home oxygen supply, has been associated with clinical worsening and subsequent hospitalization [11]. Therefore this parameter may serve as a warning that an exacerbation is developing and could help physicians to implement early therapeutic interventions and thus improve outcomes [12].

Since the early 1990's, mainly in Europe, long term non-invasive ventilation (NIV) has become a widespread modality of treatment for COPD patients at the end stage of chronic respiratory failure [13-16]. Home ventilators are now equipped with built-in software providing "physiological data" such as measurements of respiratory rate, tidal volume, minute ventilation and percentage of respiratory cycles triggered by the patient. Although several bench-test studies have shown that the reliability of these measurements is variable from one device to another and is impacted by major leaks [17] [18], their interest for NIV monitoring has been highlighted in a recent review [19]. Also, we have recently demonstrated that in COPD patients, NIV use above 9 hours/day was associated with a higher risk of death or hospital readmission (Borel, *Respirology* 2014, in press). Thus, a shift to higher daily use recorded by the built-in software could alert clinicians to the need to follow these patients more carefully.

We hypothesized that the physiological parameters recorded by the built-in software of ventilators may exhibit a characteristic pattern in the days preceding an exacerbation which would correlate with crossing the EXACT-PRO threshold. The main objective was to assess whether day by day variation in the respiratory rate recorded by the built-in software can allow early detection of exacerbations in patients with COPD treated by long-term home NIV. The secondary objectives were to assess whether the day by day variation in NIV use and the day by day variation in percentage of respiratory cycles triggered by the patient could also signal this prodrome phase of exacerbation.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Study participants :**

COPD patients ( $FEV_1/FVC < 70\%$  and  $FEV_1 < 50\%$  of predicted value) treated at home with long term non-invasive ventilation and oxygen-therapy were identified through a regional home-care provider's database (AGIR à dom, Meylan, France). Patients included were treated with home ventilators with built-in software that recorded day by day NIV use, respiratory rate, and the percentage of inspirations triggered by the patients. Anthropometric data, the "COPD Assessment Test" (C.A.T) questionnaire [20], and smoking status were recorded at inclusion. Medical history, lung function and arterial blood gas values were collected from patients' medical charts (data from last routine follow-up medical visit scheduled to ensure NIV efficacy).

Our institutional review board (IRB-6705) approved this study and all patients included signed a written informed consent.

### **Assessment of exacerbations :**

#### **Description of the systematic follow-up :**

1) Patients were instructed how to fill in the EXACT-Pro diary booklet in a one-to-one interview following guidelines from the EXACT-Pro manual. Patients completed their diary every day for a maximum of 6-months.

2) A weekly standardized phone call aimed to identify any deterioration in the patient's clinical status using the six following questions: i) breathlessness, ii) sputum production, iii) cough, iv) whether he/she had seen a general practitioner (GP) for breathing problems, v) whether they felt any deterioration in their health, vi) whether they modified their daily activities for health reasons.

3) When a patient's clinical status was stable, a monthly home visit was scheduled to collect the completed EXACT-Pro diaries, to deliver new ones and to download data from the ventilator. Downloaded data covered the entire previous 4 weeks.

4) In cases of deterioration in clinical status identified during the weekly phone call, a home visit by a nurse was organized and patients were asked to pursue their treatment or contact their GP if needed. Nurses also recorded any changes in medications, downloaded data from the ventilator, collected the completed EXACT-Pro diary and provided a new booklet. A CAT test was also performed. In case of hospitalization the nurse made the visit at hospital. After this visit, the EXACT-Pro score was analyzed; if the threshold of exacerbation was exceeded a second home visit was performed 14 days later. The clinical diagnosis of exacerbation was confirmed by two pneumologists (JP, AB) based on a review of the GP's report and the patient's medical chart. All NIV-related data downloaded by nurses were stored for subsequent analysis (see details below).

For a given patient, the study was completed 14 days after the onset of exacerbation or after 6 months without exacerbation.

#### **Tools for exacerbation detection :**

- *Exact-Pro questionnaire*

The EXACT-Pro is a 14-item daily diary which scores from 0-100, with higher scores indicating a more severe condition. Specifically, changes in the total score are used to define onset and recovery, as well as the magnitude of an exacerbation. Three score domains reflect i) breathlessness, ii) cough and sputum, and iii) chest symptoms. Patients were provided with the validated French version of this questionnaire in a booklet format for a 30 day period. We signed a licensing agreement (United Biosource Corporation) and the Exact-Pro data was analyzed according to the recommendations of the developers. Events were defined in one of

the two following ways: *Either*, an increase in the total score of  $\geq 12$  points above the patient's mean baseline score for 2 consecutive days, *or*, an increase of  $\geq 9$  points above the baseline score for 3 consecutive days.

- ***Analysis of data recorded by Built-In software of Home Ventilators***

Parameters given by NIV software included daily usage, leaks, minute ventilation, respiratory rate, tidal volume and percentage of respiratory cycles triggered by the patient. They are displayed as a median value/day or mean value/day according to the model of the ventilator (Rescan RESMED/EncorePro2, PHILIPS RESPIRONICS).

We developed specific data analysis for exacerbation detection. For each patient, the follow-up period was divided into blocks of 5 days from the beginning of the follow-up to onset of exacerbation (given by the Exact-Pro score); the five days before the onset of exacerbation were *a priori* defined as the ***“pre-exacerbation period”***. Three parameters were considered *i*) Respiratory rate (number of breaths/minute); *ii*) percentage of respiratory cycles triggered by the patient (%) and *iii*) daily usage (hours/day). These parameters were analyzed as follows (figure 1) :

1) 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles of each 24-hour parameter (RR, %Trigg, daily use) were calculated from the fourth day of follow-up and updated on a daily basis.

2) For a given parameter, when a recorded 24-hour value (mean or median according to the ventilator model) for a given day was above the 75<sup>th</sup> percentile, the date was marked as “High-Value”. Inversely, when the recorded 24-hour value was below the calculated 25<sup>th</sup> percentile, it was marked as “Low-Value”.

For respiratory rate and percentage of respiratory cycles triggered by the patient, only “High-Values” were considered as abnormal. For daily NIV use, “high-value” or “low-value” were both considered as abnormal as patients could respond to a clinical deterioration either by

increasing NIV usage (in case of relief of dyspnea with NIV) or by decreasing NIV usage owing to a poor tolerance of the device at the preset settings of NIV during an exacerbation.

**Sample size estimation and statistical analysis:**

*Sample Size:* Since no published data was available regarding any changes in parameters recorded by built-in NIV software during an exacerbation, we arbitrarily chose to target the same number of exacerbations as in the study of Yanez et al (20 exacerbations) [11]. Assuming comparable patient severity, we considered that the recruitment of at least 60 patients followed-up for 6 months would allow us to document at least 20 exacerbations.

*Statistical analysis:* Data were analyzed using Statistical Analysis System (SAS<sup>®</sup>) software version 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Continuous data are expressed as mean (SD) or median (interquartile range) according to the distribution of each variable and categorical data as percentage. Unpaired *t*-tests or Mann and Witney tests were used to compare anthropometric and clinical variables between patients who had presented an exacerbation (threshold of exacerbation calculated with Exact-Pro score plus confirmation by the event committee) and those who had not. The same tests were used to compare patients who dropped-out versus those who completed the study.

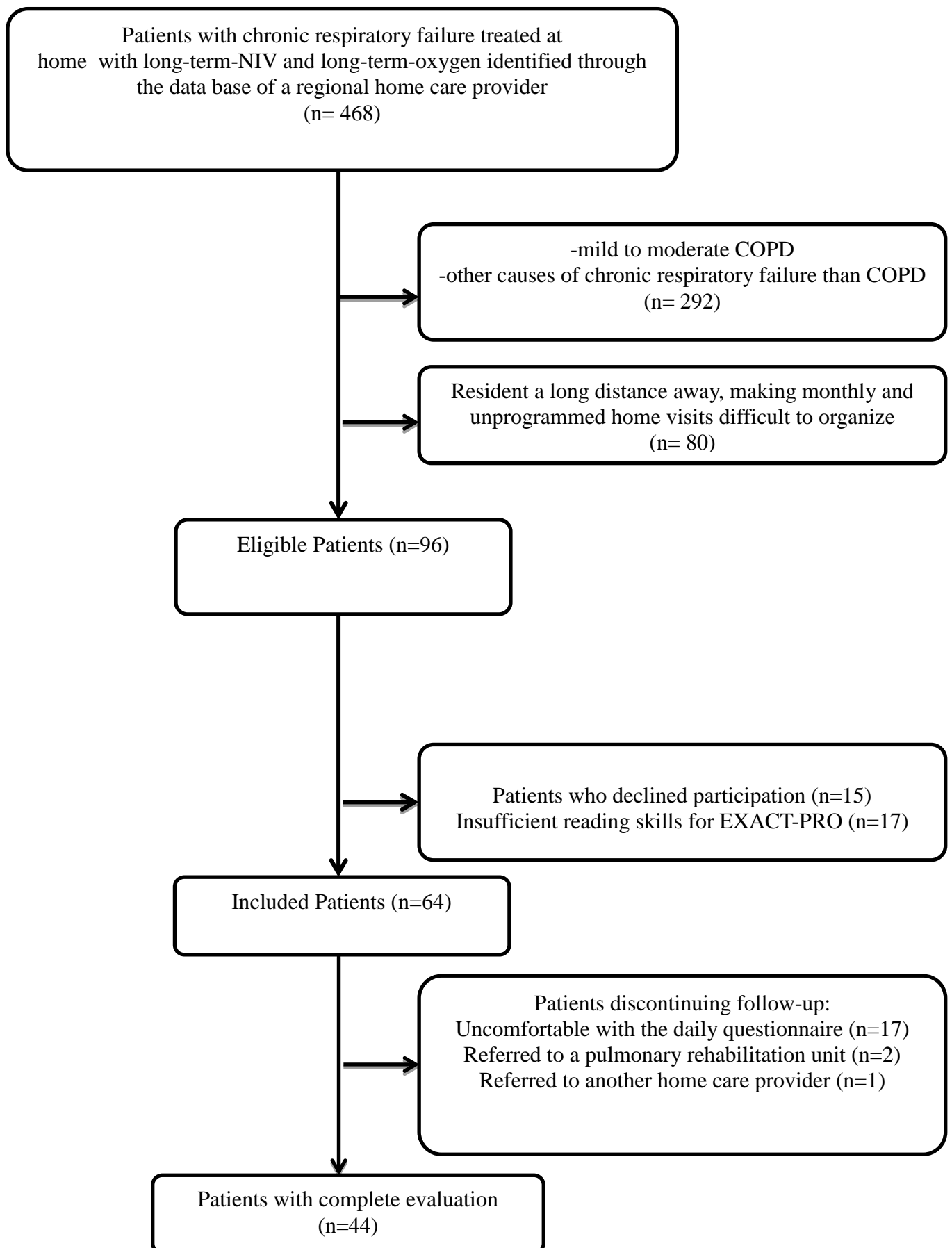
Stratified (one strata/patient) conditional logistic regression models were used to estimate the risk of exacerbation when two or more days (for respiratory rate and % of cycles triggered) or three or more days (for NIV daily usage) out of five days were scored as “abnormal-values”. The choice of two or more days (for respiratory rate and % of cycles triggered) and three or more days (for NIV daily usage) was based on minimization of the Akaike Information Criterion (AIC) and maximization of sensitivity.

## RESULTS

### *Patients' characteristics*

Figure 2 shows the study flow chart. Among 96 eligible patients, 34 (35%) were not included or withdrew early on from the study because they did not have sufficient reading skills or were embarrassed completing the Exact-Pro questionnaire. Table 1 shows patients' characteristics. Regarding the 2013 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) update [21], patients included were classified as stage D and were severely impaired (mean CAT =  $18 \pm 6$ ). Forty-four patients completed the study and twenty patients dropped-out. Interestingly, this latter group of patients had lower daily oxygen-therapy compliance, exhibited a nearly significant trend to be worse compliers with NIV and reported a higher rate of current smoking than the group of patients that completed the study.

**Figure 2: Study Flow Chart**





**Table 1: Baseline demographic and clinical characteristics**

Characteristics	total (n = 64)	Exacerbated (n = 21)	Non Exacerbated (n = 23)	Dropouts (n = 20)
Age, years	71 (9)	72 (6)	72 (10)	70 (10)
Male, n (%)	40 (63)	12 (57)	15 (65)	13 (65)
BMI, Kg/m <sup>2</sup>	27.2 [21.7;30.7]	23.9 [21.9;28.9]	27.4 [21.5;30.1]	28.4 [22.2;31.4]
Current smokers, n (%)	14 (23.0)	3 (15.0)	4 (18.2)	7 (36.8)
Former smokers, n (%)	36 (59.0)	14 (70.0)	13 (59.1)	9 (47.4)
Dyslipidemia, n (%)	21 (32.8)	3 (14.3)*	11 (47.8)	7 (35.0)
Diabetes, n (%)	15 (23.4)	5 (23.8)	5 (21.7)	5 (25.0)
Hypertension, n (%)	35 (54.7)	13 (61.9)	13 (56.5)	9 (45.0)
FEV <sub>1</sub> /FVC, (%)	44.6 (13.0)	42.4 (12.0)	44.1 (13.8)	47.7 (13.2)
FEV <sub>1</sub> , L	0.8 [0.6;0.9]	0.7 [0.5;1.0]	0.8 [0.5;0.9]	0.9 [0.7;1.0]
FEV <sub>1</sub> , % predicted	31.2 [23.9;39.7]	30.5 [22.4;38.6]	29.6 [20.9;38.1]	35.0 [29.0;48.2]
PaO <sub>2</sub> (kPa)	8.6 [7.7;10.3]	8.4 [7.4;10.6]	9.4 [8.2;10.8]	8.3 [7.3;9.6]
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	6.0 [5.5;6.7]	5.9 [5.4;6.6]	6.0 [5.4;6.5]	6.0 [5.5;7.2]
pH	7.42 (0.04)	7.43 (0.03)	7.43 (0.03)	7.40 (0.04)
Months on domiciliary oxygen therapy	47 [24;82]	52 [27;99]	49 [29;80]	40 [18;50]
Oxygen therapy use (hours/day)	14.1 [8.1;23.0]	19.5 [9.8;23.2]	16.7 [10.0;23.0]	9.0 [6.5;18.6]‡
Months on NIV	36 [15;60]	38 [8;71]	38 [21;68]	28 [9;55]
NIV use (hours/day)	7.5 (2.9)	7.6 (3.0)	8.0 (2.3)	6.9 (3.5)
CAT score	18 (6)	20 (6)	17 (6)	18 (7)

Continuous data are presented as mean (SD) or median [25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> Inter Quartile Range],

depending on validation of normality of data distribution.

Categorical data are expressed as percentage.

Definition of abbreviations:

CAT = COPD Assessment Test™; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; BMI =

body mass index; SD = standard deviation; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in 1 second

\*: p-value ≤ 0.05 between Exacerbated and Non-Exacerbated.

‡: p-value ≤ 0.05 between Dropouts and “Exacerbated plus Non-Exacerbated”.

### *NIV parameters predicting a risk of exacerbation*

Table 2 reports NIV settings and parameters recorded by NIV software during the “stable state” period and the pre-exacerbation period for the 21 patients who had an exacerbation.

**Table 2: NIV settings and Parameters recorded by NIV software during “stable state” period and “pre-exacerbation period” (n=21 patients).**

	Stable State (from inclusion to J-6 before onset of exacerbation)	5 days preceding onset of exacerbation (EXACT-score)
<b>NIV settings</b>		
IPAP ( <i>cmH<sub>2</sub>O</i> )	15 [14; 16]	
EPAP ( <i>cmH<sub>2</sub>O</i> )	6 [6; 6]	
Pressure support ( <i>cmH<sub>2</sub>O</i> )	11 [8;13]	
Back-up rate ( <i>number/min</i> )	14 [13;16]	
<b>Parameters recorded by NIV software</b>		
NIV Daily use, hours/day	8.2 [7.8; 8.8]	7.8 [7.2; 8.7]
Respiratory rate; cycles/min	16 [16; 16]	17 [16; 17]
percentage of respiratory cycles triggered by patient	64 [54; 72]	68.0 [63; 77]
Leaks, L/min	1.2 [0.6; 4.8]	2.4 [1.2; 2.4]
Ventilation, L/min	8.8 [8.3; 9.4]	8.7 [8.4; 9.1]
Tidal Volume, mL	468 [555; 490]	476 [449; 488]

Data are presented as median [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> Inter Quartile Range] of the values recorded by NIV software.

Table 3 shows that the risk of exacerbation increased when the respiratory rate and the percentage of respiratory cycles triggered by the patient increased: when one of these two parameters was considered as “High Value” (i.e. above the 75<sup>th</sup> of a moving window value) for two or more days out of the five day window. The variation in daily usage of NIV (above the 75<sup>th</sup> or below the 25<sup>th</sup> percentile of moving values) also tended to be associated with a risk of imminent exacerbation.

**Table 3: Changes in NIV parameters associated with the risk of exacerbation.**

	<b>Odd Ratio [95% CI]</b>	<b>P-value</b>	<b>Sensitivity</b>	<b>Specificity</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
<b>Respiratory rate</b>	5.6 [1.4; 22.4]	0.01	46.2	89.7	31.6	94.2
<b>% of respiratory cycles triggered</b>	4.0 [1.1; 14.5]	0.037	53.8	76.2	18.9	94.1
<b>Daily use of NIV</b>	3.0 [0.8; 11.3]	0.097	-	-	-	-

*Stratified conditional logistic regression models*

**Figure 1: Schematization of data analysis for detecting exacerbation**

The five days before exacerbation onset were *a priori* defined as the “*pre-exacerbation period*”. Black diamonds represent day by day values of each specific parameter (here respiratory rate). White squares and white triangles represent the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles of 24- hour mean/median values for each specific parameter (here respiratory rate) which were updated on a daily basis.

For a given parameter, when a value recorded on a given day was above the 75<sup>th</sup> percentile value, it was marked as as “High-Value”. Likewise, when the value recorded was below the 25<sup>th</sup> percentile of the 24- hour mean/median values, it was marked as “Low-Value”.

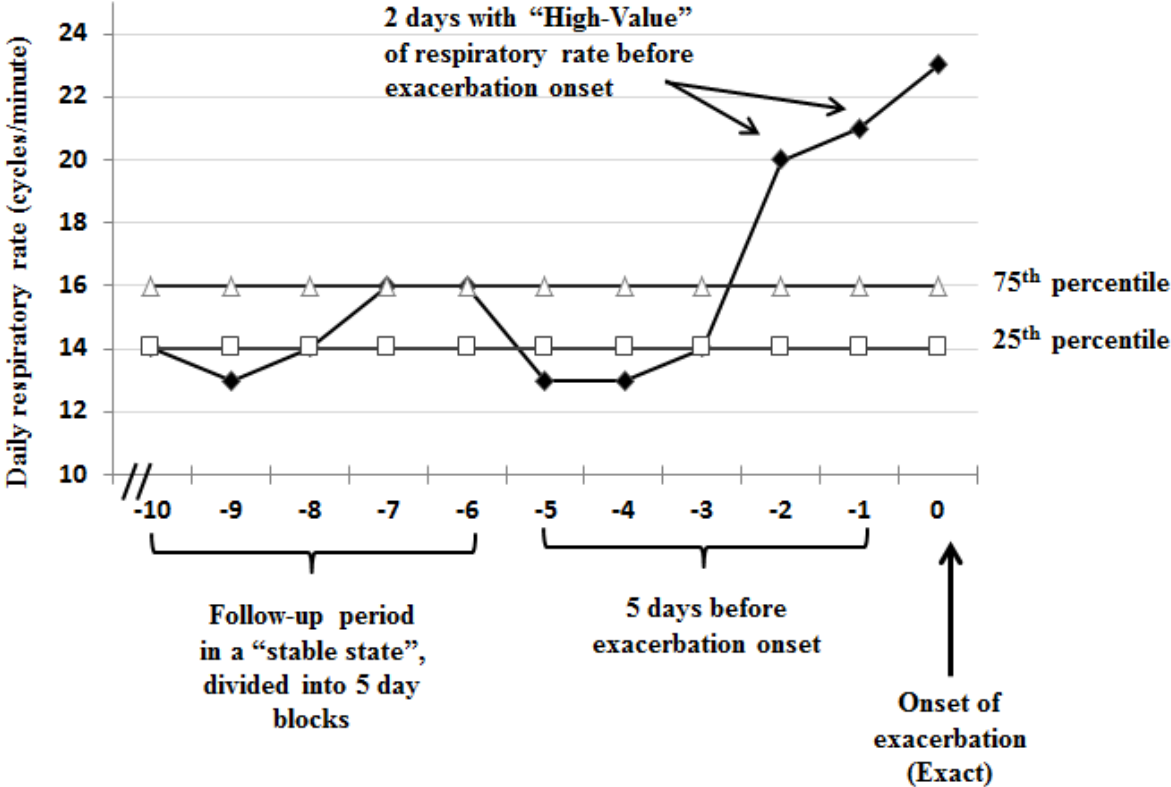
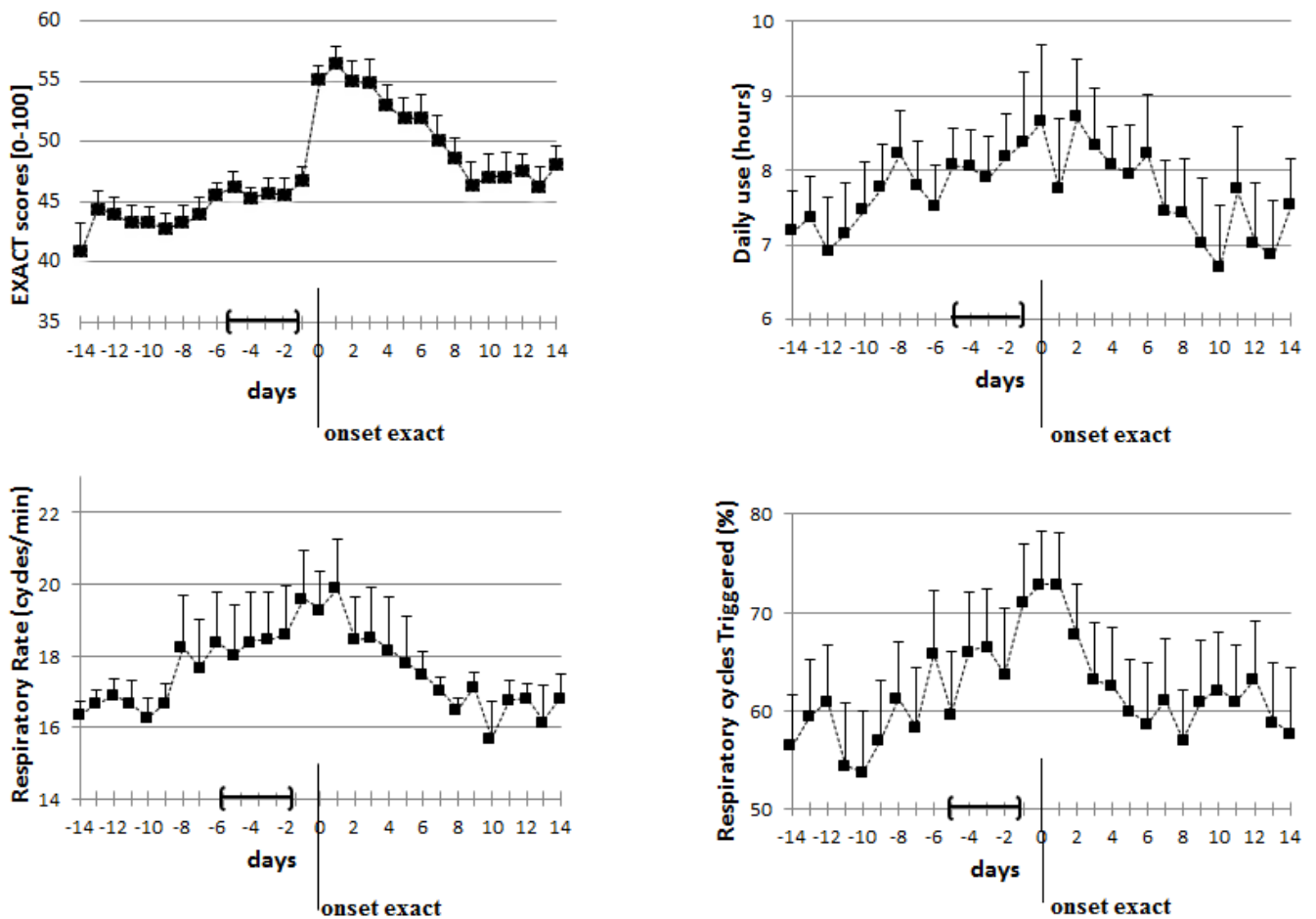


Figure 1.

Figure 3 shows, for the 21 exacerbations recorded, the daily symptoms (EXACT-pro score), use of NIV, respiratory frequency and triggered cycles in the 14 days preceding and following onset of the exacerbation.



**Figure 3:** EXACT-Pro score, daily use of NIV, respiratory frequency and triggered cycles in the 14 days preceding and following the onset of exacerbation (n=21). (A) EXACT score. (B) Daily use of NIV. (C) Respiratory rate. (D) Percentage of respiratory cycles triggered by the patient. (Data are reported as mean and standard error)

## DISCUSSION

The main novelty of this study is that the evolution over time of physiological parameters recorded by the built-in software allows early detection of exacerbation in patients with COPD treated by long-term home NIV. The day by day variation in respiratory rate and percentage of respiratory cycles triggered by the patient were predictive of the risk of imminent exacerbation. One of the strengths of our study was to include exacerbations that were strictly documented not only by the EXACT-Pro tool but also validated by a nurse during a home-care visit and subsequently reviewed by an event committee of two pneumologists blinded to the Exact-Pro scores.

Our study population is particular as it included severe COPD patients using home NIV. This is a sub-group of great interest, as they typically demonstrate a high rate of severe exacerbations requiring hospitalization. Accordingly, 50% of the patients who completed the study actually exhibited an exacerbation. The CAT score was very high characterizing the extremely precarious state of severity of this population and anticipated the high probability of frequent acute exacerbations of COPD [22]. It has been reported that domiciliary NIV for a highly selected group of COPD patients with recurrent admissions, is effective at reducing admissions and minimizes costs from the perspective of the hospital [16]. Therefore, the early detection and management of these episodes of exacerbation using NIV software would improve recovery, quality of life and reduce the risk and length of hospitalization [12].

Several tools to detect the early phase of COPD exacerbation have been proposed. Daily self-reported patient questionnaires about symptoms have been developed [8 23]. However, as our flow chart shows, about one third of screened patients were not included or withdrew from the study because they had insufficient reading skills or were uncomfortable filling in such questionnaires; suggesting that questionnaires cannot be generalized in routine

practice for COPD patients. The EXACT questionnaire is an effective method of evaluating the severity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation, nevertheless, concerns remain about its ability to accurately detect all exacerbations [24]. Thus patients not only find questionnaires difficult to complete on a daily basis, but their accuracy is still disputed. This is particularly true for more severe patients that characterized our study population. These patients exhibit a reduced increase in their EXACT score at exacerbation because their baseline score is already very high due to the disease severity and thus limits sensitivity owing to a ceiling effect.

Home telemonitoring that involved the use of information and communication technologies by patients for the timely transmission and remote monitoring of vital signs, biometrics, and disease-related data from the patient's residence to a clinician (eg, nurse, doctor, or allied health professional) at a health care center, has been tried for COPD patients [25]. Although such telemonitoring appeared to have a positive impact on patient's behaviour due to an increased feeling of security and improved their self-consciousness about their health and symptoms, procedures requiring the active implication of patients in home measurements are associated with a progressive decline in investment and poor patient adherence to the monitoring system [26]. Furthermore, elderly patients, over 70, as in our study, often feel ill at ease with new technologies [27]. Finally, the cost-effectiveness of such telemonitoring has not yet been demonstrated. In contrast, the early detection of exacerbation using NIV parameters requires neither the patient's involvement nor additional costly sensors. This approach may contribute to a better acceptance by patients of a telemonitoring system. Furthermore, it is feasible, as new remote home monitoring systems that allow the wireless transmission of data to a web platform, are now available for NIV devices [28]. Our data shows that in the prodrome phase of exacerbations, patients treated with NIV exhibit changes in respiratory parameters. As expected, and as previously reported in patients under long term

oxygen therapy [11], the respiratory rate increased and this was the most sensitive and specific change. Regarding daily NIV usage, some patients increased their use of NIV, probably aiming to reduce breathlessness and to rest respiratory muscles. On the contrary, a subgroup of patients reduced their adherence to NIV, certainly reflecting intolerance and/or inadequacy of the ventilator settings that could not be changed without the intervention of a healthcare professional. Our data show that in the majority of cases increased the rate of respiratory cycles triggered by the patient was increased, which can lead to more asynchronies and a poorer tolerance in the event of hyperinflation owing to excessive pressure [29]. One of the interests of an early detection of exacerbation in these long term NIV users is to be able to adjust NIV settings according to the patient's clinical condition.

Our study has some limitations. The small number of participants exhibiting exacerbation (n=21) might lead to a type 2 error regarding the daily use of NIV. The sensitivity of the respiratory rate for detecting exacerbations was only 46% and could be explained by the existence of two typical patterns of exacerbation in COPD [6]. Indeed, half of COPD exacerbations are sudden without a prodrome phase. In these cases, the software built-into the home ventilators would not record any predictive changes in physiological parameters. Further large scale studies should aim at providing information regarding the most effective combination of respiratory parameters that can be downloaded from NIV software to allow the better early detection of exacerbation.



## **CONCLUSION**

Our study is the first demonstrating that exacerbations of COPD can be detected during the prodromal phase by the evolution over time of respiratory parameters recorded by NIV built-in software. These results are promising since this approach requires neither the patient's active involvement nor additional sensors in the patient's environment. Future randomized control trials are needed to investigate whether these respiratory parameters recorded by NIV built-in software and implemented in a telemonitoring program will reduce hospitalizations and are cost-effective in COPD patients treated with home-based NIV.

## **Acknowledgement**

We thank Dr Alison Foote (Grenoble Clinical Research Center) for language editing.

**Enregistrement des paramètres ventilatoires par les dispositifs de VNI: un nouvel outil pour la détection précoce d'exacerbation chez des patients BPCO traités au long cours par VNI?**

**Introduction:** Les paramètres physiologiques enregistrés par les dispositifs de VNI peuvent montrer des modifications caractéristiques les jours précédents une exacerbation chez des sujets BPCO traités par VNI à domicile.

**Objectif:** Evaluer quotidiennement les éventuelles variations concernant la fréquence respiratoire (FR), le pourcentage de cycles déclenchés par le patient (% cycles), et l'utilisation journalière de la VNI (VNI) pour permettre une identification précoce des exacerbations.

**Méthodes:** Les paramètres de VNI ont été collectés et analysés chez des sujets BPCO traités au long cours par VNI. Durant une période de suivi de 6 mois, les patients ont complété chaque jour les questionnaires EXACT-pro. Les 25ème et 75ème percentiles de chaque paramètre ventilatoire (FR, % cycles, VNI) ont été calculés à partir du 4ème jour de suivi puis actualisés quotidiennement. Pour un jour donné, quand la valeur d'un paramètre était > 75ème ou < 25ème, la date était étiquetée valeur anormale (« valeur haute » > 75ème, « valeur basse » < 25ème). Des modèles de régression logistique stratifiés ont été utilisés pour estimer le risque d'exacerbation lorsque 2 jours ou plus (pour FR, % cycles) ou 3 jours ou plus (pour la VNI) sur 5 étaient étiquetés « valeurs anormales ».

**Résultats:** 64 patients ont été inclus (moyenne d'âge 71 ans, VEMS = 31,2% valeur prédite, IMC = 27,2kg/m<sup>2</sup>, CAT score = 18). 21 exacerbations ont été détectées avec EXACT-pro et confirmées par un comité d'experts. Le risque d'exacerbation était augmenté lorsque la FR (OR = 5.6 [1.4; 22.4]) et le % cycles (OR = 4.0 [1.1; 14.5]) étaient considérés comme « valeur haute » 2 jours ou plus sur 5 jours.

**Conclusion:** les paramètres respiratoires enregistrés par les logiciels de VNI peuvent être un outil innovant pour détecter les exacerbations.

(\*) VU ET PERMIS D'IMPRIMER

(\*) Grenoble, le 14 mai 2014

(\*) LE DOYEN

(\*) LE PRESIDENT DE LA THESE

(\*) J.P. ROMANET



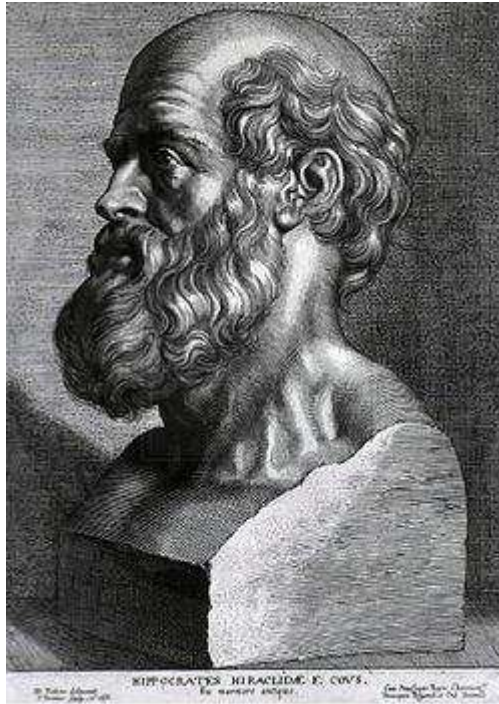
(\*) PROFESSEUR PEPIN Jean-Louis



## REFERENCES

1. Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011;**66**(5):430-7.
2. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**186**(10):975-81.
3. Sillen MJ, Franssen FM, Delbressine JM, et al. Heterogeneity in clinical characteristics and co-morbidities in dyspneic individuals with COPD GOLD D: findings of the DICES trial. *Respir Med* 2013;**107**(8):1186-94.
4. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, et al. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax*; **66**(7):585-90.
5. Suissa S, Dell'aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012;**67**:957-63.
6. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax* 2011;**67**(3):238-43.
7. Jones PW, Chen WH, Wilcox TK, et al. Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations. *Chest* 2011;**139**(6):1388-94.
8. Leidy NK, Wilcox TK, Jones PW, et al. Development of the EXAcerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool (EXACT): a patient-reported outcome (PRO) measure. *Value Health* 2010;**13**(8):965-75.
9. Leidy NK, Wilcox TK, Jones PW, et al. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Reliability and validity of a patient-reported diary. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**183**(3):323-9.
10. Murphy PB, Kumar A, Reilly C, et al. Neural respiratory drive as a physiological biomarker to monitor change during acute exacerbations of COPD. *Thorax*; **66**(7):602-8.
11. Yanez AM, Guerrero D, Perez de Alejo R, et al. Monitoring breathing rate at home allows early identification of COPD exacerbations. *Chest* 2012;**142**(6):1524-9.
12. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**(12):1298-303.
13. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000;**118**(6):1582-90.
14. Mandal S, Suh E, Davies M, et al. Provision of home mechanical ventilation and sleep services for England survey. *Thorax* 2013;**68**(9):880-1.
15. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;**64**(7):561-6.
16. Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW. Domiciliary non-invasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis. *Thorax* 2003;**58**(10):867-71.
17. Contal O, Vignaux L, Combescure C, et al. Monitoring of noninvasive ventilation by built-in software of home bilevel ventilators: a bench study. *Chest* 2012;**141**(2):469-76.
18. Rabec C, Georges M, Kabeya NK, et al. Evaluating noninvasive ventilation using a monitoring system coupled to a ventilator: a bench-to-bedside study. *Eur Respir J* 2009;**34**(4):902-13.
19. Janssens JP, Borel JC, Pepin JL. Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in

- ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation. *Thorax* 2011;**66**:438-45.
20. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;**34**(3):648-54.
  21. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**(4):347-65.
  22. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, et al. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**185**(11):1218-24.
  23. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**(5):1608-13.
  24. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, et al. Detection and severity grading of COPD exacerbations using the exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT). *Eur Respir J* 2014;**43**(3):735-44.
  25. Jaana M, Pare G, Sicotte C. Home telemonitoring for respiratory conditions: a systematic review. *Am J Manag Care* 2009;**15**(5):313-20.
  26. Morlion B, Knoop C, Paiva M, et al. Internet-based home monitoring of pulmonary function after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**(5):694-7.
  27. Chau JP, Lee DT, Yu DS, et al. A feasibility study to investigate the acceptability and potential effectiveness of a telecare service for older people with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Med Inform* 2012;**81**(10):674-82.
  28. Pinto A, Almeida JP, Pinto S, et al. Home telemonitoring of non-invasive ventilation decreases healthcare utilisation in a prospective controlled trial of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;**81**(11):1238-42.
  29. Adler D, Perrig S, Takahashi H, et al. Polysomnography in stable COPD under non-invasive ventilation to reduce patient-ventilator asynchrony and morning breathlessness. *Sleep Breath* 2012;**16**(4):1081-90.



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## REMERCIEMENTS

A M. Le Professeur Pison, pour nous avoir transmis le goût de la pneumologie au cours de toutes ces visites « zélées », pour sa bienveillance envers ses internes et son soutien en toutes circonstances.

A toute l'équipe du 4ème A (oui pour moi ça restera toujours le 4èmeA !!), tout d'abord à Sébastien le meilleur des CCA, qui m'a encadré dans mes 1ers pas d'internes (notamment la pose de mon 1er drain thoracique, que de souvenirs...), pour ta simplicité, ta disponibilité à toute épreuve et tes compétences ; à Christel, qui m'a beaucoup impressionné à mes débuts mais qui a su me transmettre l'enseignement de la pneumologie entrecoupé de fous rires et de chants de chorale! à Boubou, souvent insaisissable dans le service mais toujours disponible et de bonne humeur quand on l'appelle, à Amandine pour nos matinées « Fibro » ; à toutes les infirmières notamment Manue.

A tous les pneumos de Chambéry, Marie pour ton dynamisme et ta volonté d'enseigner, Julien pour m'avoir appris les fibros d'une autre façon, à M. Kelkel et Violaine pour les 6 mois de stage passés ensemble.

A Nelly et Nathalie pour m'avoir aidé à réaliser ce travail de thèse.

A toute l'équipe des internes de pneumologie, Cécile, MV, Marie, Johanna, Pauline, Louis-Marie, Léonie et Francky (pepouz !), Elodie, Jullian le Niçois, et les petits nouveaux Victor, Margaux et Mathilde, merci pour toutes ces soirées « pneumos » et allers-retours « débriefing » au cours de DES où on a refait le monde du CHU je ne sais combien de fois !!

A tous mes co-internes de réa, avec qui j'ai passé un semestre de folie, Dorothée femme de caractère !!, vivement les vacances à la Réunion, Mathieu et Adrien pour tous ses fous rires sur « l'anaconda », Anne-Soso pour nos tentatives de comprendre les secrets de l'ETT, Fanny pour les concerts déjantés de Mister Valaire !!

A Louise, ma « runneuse » adorée, avec qui j'ai couru sous tous les temps, et parlé de tout, bref un vrai bonheur !!

A tous mes co-internes de 1er semestre made in Chambéry où j'ai passé des moments inoubliables en passant des soirées déguisées, aux ravalements de façade de l'internat, aux excursions rando/ski/running à travers la savoie !!!!!!!!!!!

A mes parents, que je remercie de tout mon cœur pour leur soutien si précieux, leur patience et leur présence si réconfortante ; sans qui je n'aurai jamais réussi. Maman, pour ta gentillesse, ta douceur et tout ton amour ; Papa pour ta force qui m'impressionnera toujours, ton amour si pudique et tous tes conseils avisés.

A Myrtille, ma petite boule de poils adorée qui m'aura suivi depuis l'école primaire jusque sur les bancs de la fac, qui du haut de ses 80 ans est toujours aussi belle !!

A mes grands-parents Champenois, Mamie pour tous les cierges que tu as fait brûler pour moi à l'Eglise ; Papi pour toutes les bonnes caisses de Champagne que tu m'as offertes !

A mes grands-parents Marseillais, à qui je pense souvent, j'aurais aimé qu'ils soient là.

A Marie-Hélène, Jean-Pierre et Laurent, pour votre gentillesse et pour toutes ces vacances passées ensemble à Arvieux, tellement de bons souvenirs !!

A ma belle-famille, Jean-Marc et Anne-Marie pour votre gentillesse, votre attention envers moi et tous ces bons petits plats que vous savez si bien préparer; à Cyril, Laurie et Eléane, pour nos rdv téléphonique SOS pédiatres ☺; à Louis, le plus marseillais des grands-pères que j'apprécie tellement.

Aux montagnards pour tous ces we en mode « quechua », Marlène pour ton tempérament entier, Hélène pour ta spontanéité et ta folie, Nosh pour tes idées recettes et aux mecs biensur, Guigui, Nico et Thibault pour nous avoir emmené et fait rêver dans les plus beaux sites de montagne !! La montagne ça vous gagne !!!

A Edith, mon petit chamois des Hautes-Alpes que j'aime tellement, Julie ma bip de Bretagne, pour tous ces fous rires, et ces vacances Queyrassines de folie !!

Aux sguegou, une bande d'amis comme on en rêve tous... Pauline et Jacky, Auré, La rougne, Brigou, Lélé et Ani, Mel, Robin et Laurie ; pour toutes ces soirées GIGI de folies, ces susucres avalés, ces délires jamais épuisés à coup de rondelle et de micheline mais aussi les coups durs où on ne s'est jamais lâchés...bref vivement les prochaines annonces qu'on envoie le steaaaaackkkkkkkkkk !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

Et biensûr à Yannick, ma plus belle rencontre...ma moitié...merci pour tout...et pour toutes ces promesses de vie ensemble...