



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-thesesexercice-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>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Ahmed BOUBAYA

Le 21.10.2014

Evolution de la survie, des hospitalisations et des paramètres fonctionnels des patients avec une BPCO traitée par VNI au long cours entre 1990 à 2012 et suivis au CHU de Nancy

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur François CHABOT	Président du jury
Monsieur le Professeur Ari CHAOUAT	Membre du jury
Monsieur le Docteur Mathias POUSSEL	Membre du jury
Monsieur le Docteur Emmanuel GOMEZ	Membre du jury

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI

Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE

Assesseurs :

1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Marc DEBOUVERIE
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
« Gestion DU – DIU »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTE

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON

Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDALHET - Michel VIDALHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF

Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Jacques POUREL

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDALHET
Professeur Michel VIDALHET - Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

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

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

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER (*jusqu'au 1^{er} novembre*) – Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY (*à partir du 1^{er} novembre*)

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC (*jusqu'au 1^{er} novembre*) – Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

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

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

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

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

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH
(*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –

Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,

PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIMTS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>	Professeur Brian BURCHELL (2007) <i>Université de Dundee (Royaume-Uni)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>	Professeur Yunfeng ZHOU (2009) <i>Université de Wuhan (CHINE)</i>
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>	Professeur David ALPERS (2011) <i>Université de Washington (U.S.A)</i>
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i> <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	Professeur Daniel G. BICHET (2001) <i>Université de Montréal (Canada)</i>	Professeur Martin EXNER (2012) <i>Université de Bonn (ALLEMAGNE)</i>
Professeur Mashaki KASHIMWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>	Professeur Marc LEVENSTON (2005) <i>Institute of Technology, Atlanta (USA)</i>	

Remerciements

A notre maître et président du jury Mr le Professeur Chabot pour l'excellente qualité de son enseignement théorique et au lit du malade, il m'a appris la rigueur dans le travail et m'a transmis un esprit critique dans la réflexion médicale que je garderais toujours

Je suis également très touché par sa disponibilité constante et son attention à nos conditions de travail, à nos demandes et à notre avenir

Je suis honoré qu'il soit le président du jury de ma thèse et de travailler dans son service.

Aux juges :

A mon maître et membre du jury Mr le Professeur Chaouat pour la qualité de la formation qui j'ai reçu de sa part, ses connaissances dans plusieurs domaines de la pneumologie et sa rigueur intellectuelle me laissent admiratif.

A Mr le Docteur Gomez pour la qualité de son encadrement au quotidien, la qualité et la diversité de ses connaissances partagées avec une grande générosité et gentillesse

A Mr le Docteur Poussel d'avoir accepté de juger mon travail avec gentillesse et simplicité

Aux Professeurs, Praticiens hospitaliers et Assistants

Qui ont participé à ma formation et avec qui j'ai partagé des moments inoubliables
notamment :

Pr Chouaid pour son aide à la relecture de ma thèse et son soutien constant ;

Pr Housset de m'avoir accueilli dans son service lors de mon inter-CHU ;

Pr Maître ;

Dr Kheir, Dr Guillaumot, Dr Guerder, Dr Voicu, Dr Paillot, Dr Couval, Dr Champy, Dr
Lamaze, Dr Tiotiu, Dr Clément-Duchenne, Dr Vaillant, Dr Menard, Dr Corhut, Dr
Zahdour, Dr Renolleau, Dr Olaru, Dr Poncot-Mongars, Dr Mercy, Dr Billon ; Dr Baumann
pour son encadrement et son soutien lors de mon stage en radiothérapie, Dr Faivre, Dr
Vogin ; Dr Mangiapan, Dr Boujemaa, Dr Saakashvilli, Dr Vinas

Au Dr Kosar Hosseini qui m'a aidé dans ma thèse sur la partie statistique.

A mes collègues internes

Pour leur gentillesse et solidarité et avec qui j'ai partagé des connaissances mais aussi
des moments de rire et d'émotion

A ma famille

A ma femme Nadia pour sa patience et ses encouragements

A ma fille Dina

A mes parents et mes frères et sœurs pour leur soutien et leur amour

A mes amis

Riadi et Haroune pour les bons moments passés ensemble

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 :

I) La broncho-pneumopathie chronique obstructive	
Définition, stades et évolution de la BPCO.....	22
Epidémiologie de la BPCO.....	24
Traitement de la BPCO.....	27
II) La ventilation non invasive (VNI)	
Historique et constatations actuelles.....	29
Indications et contre indications.....	30
Physiopathologie de l'hypercapnie dans la BPCO.....	31
Mécanismes d'action de la VNI.....	32
Intérêt au long cours dans le traitement de la BPCO.....	32
III) Etude	
Objectif de l'étude.....	34
Patients et méthodes	
Matériel et méthode.....	34
Critères d'inclusion et d'exclusion.....	34
Sélection des patients.....	35
Données recueillies	36
Méthodes statistiques.....	37
Résultats :.....	38
Caractéristiques des patients.....	38
Evolution des hospitalisations.....	44
Evolution des paramètres fonctionnels.....	44
Survie.....	47
IV) Discussion :.....	52
Conclusion.....	55
Bibliographie	56

Liste des abréviations:

ACCP: American college of chest physicians

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CVF: capacité vitale forcée

GOLD: Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Ht: hématocrite

IMC: index de masse corporelle

MMRC: échelle de dyspnée Modifiée du Medical Research Council

OLD : oxygénothérapie de longue durée

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PaCO₂ : pression partielle du sang artérielle en dioxyde de carbone

PaO₂ : pression partielle du sang artériel en oxygène

SAOS : syndrome d'apnées obstructives de sommeil

SOH : syndrome obésité hypoventilation

SPLF : Société de Pneumologie de langue française

VA/Q : rapport ventilation perfusion

VD : espace mort

VEMS : volume expiratoire maximal à la première seconde

VNI : ventilation non invasive

VO₂ max : le volume d'oxygène consommé par minute et par Kilogramme de poids lors d'un test d'effort maximal

VT : volume courant

I) La broncho-pneumopathie chronique obstructive

Définition de la BPCO selon GOLD :

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie fréquente qui peut être prévenue et traitée. Elle est caractérisée par une limitation persistante des débits aériens, cette limitation est habituellement progressive et associée à une réponse inflammatoire anormale des poumons à des agents nocifs particuliers ou gazeux [1].

La présence d'un trouble ventilatoire obstructif repose sur une spirométrie qui permet la mesure du volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF). Selon les recommandations du GOLD, le trouble ventilatoire obstructif est défini par un rapport VEMS/CVF < 70% après bronchodilatation. Ce seuil fixe peut exposer à un sur diagnostic de la BPCO chez les sujets âgés et également à un sous diagnostic de cette maladie chez les sujets plus jeunes de moins de 45 ans. La mesure de la capacité vitale lente permet une évaluation plus précise du trouble ventilatoire obstructif (TVO) mais le rapport VEMS/CVF a été choisi en raison de la facilité de la mesure de la CVF et de sa reproductibilité.

Le diagnostic de BPCO est porté devant la présence d'un TVO et un contexte clinique compatible (intoxication tabagique active ou ancienne, exposition professionnelle) après exclusion des autres causes de TVO (asthme, dilatation des bronches, ..)

L'évolution de la BPCO est marquée par :

1- Un déclin accéléré de la fonction respiratoire [2], avec un déclin du VEMS de 33 ± 2 ml par an en moyenne. Ce déclin est variable, il est supérieur à 40 ml par an chez 38 % des patients ; entre 21 et 40 ml par an chez 31 % des patients 23 % ; la variation est entre -20 ml et +20 ml par an chez 23 % des patients et enfin une amélioration supérieure à 20 ml par an chez 8 % des patients.

2- Un risque d'exacerbations, pouvant mettre en jeu le pronostic vital [3].

L'exacerbation est définie par une majoration des symptômes respiratoires au-delà des variations quotidiennes, d'une durée > 48 h et par un état justifiant une modification thérapeutique [4].

3- Un risque de handicap avec réduction de l'activité quotidienne notamment lié à la dyspnée. [5].

L'évolution de la maladie peut aboutir à une insuffisance respiratoire chronique avec incapacité permanente de l'appareil respiratoire à assurer une hématose normale au repos. Cette définition est fondée par convention sur une valeur de pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2) < 70 mm Hg (9,3 kPa) sur deux mesures des gaz du sang artériel à l'état stable, à au moins 3 semaines d'intervalle. L'insuffisance respiratoire chronique est qualifiée de grave quand la valeur de la PaO_2 est < 55 mmHg (7,3 kPa) ou < 60 mmHg (8 kPa) associée à des signes d'insuffisance ventriculaire droite ou une polyglobulie. La définition de l'insuffisance respiratoire chronique, fondée sur la mesure de la PaO_2 , ne s'applique pas dans le cas d'une hypoventilation alvéolaire pure ou d'une cardiopathie avec shunt droit-gauche.

La sévérité de la BPCO est évaluée sur les données spirométriques, On décrit par convention, 4 stades de la BPCO dont le niveau de sévérité dépend du VEMS (Tableau 1) allant du stade léger au stade très sévère. Les valeurs prédites fonctionnelles sont définies par des abaques, prenant en compte l'âge, le sexe, la taille et l'origine ethnique [6]. La mesure de la fonction ventilatoire n'est pas encore faite en routine en médecine générale, ce qui constitue un frein au dépistage de la maladie dans la population de fumeurs actifs ou anciens fumeurs [7].

Tableau 1 Classification spirométrique de la BPCO en stades de sévérité.

Classification de la BPCO en stades de sévérité

Stade I : léger	VEMS/CVF < 70 %	VEMS ≥ 80 % valeur prédite
Stade II : modéré		50 % ≤ VEMS < 80 % valeur prédite
Stade III : sévère		30 % ≤ VEMS < 50 % valeur prédite
Stade IV : très sévère		VEMS < 30 % valeur prédite ou VEMS < 50 % valeur prédite avec insuffisance respiratoire chronique grave

Epidémiologie de la BPCO

La BPCO est une maladie très fréquente qui constitue un problème de santé publique en terme de morbi-mortalité et de coût de santé. Sa prévalence est difficile à estimer en raison du sous diagnostic et des difficultés de réaliser des épreuves fonctionnelles respiratoires dans des études épidémiologiques [8].

Sur les données déclaratives concernant la bronchite chronique définie par une toux et une expectoration chronique, la prévalence de la bronchite chronique en France varie entre 3,1 et 4,1% dans des études menées entre 2000 et 2003 [9-12]. Dans l'étude européenne ECRHS (European Community respiratory Health Survey) [13] menée entre 1991 et 1993 et basée sur des données fonctionnelles, sur 15 000 adultes dont 1 900 en France, les chiffres de prévalence en France sont de 9,2% pour les stades 0 de l'ancienne classification GOLD (Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), de 1,5% pour les stades 1 ou plus. Il s'agit de chiffres relativement faibles mais dans une population de sujets jeunes. Une autre étude réalisée en 2003, en France, dans des centres d'examens de santé chez des sujets de 40 ans et plus, basé sur la mise en évidence d'un rapport VEMS /CVF< 0,7 retrouve une

prévalence de 7.5% [14] et une incidence qui semble se stabiliser chez les hommes et augmenter chez les femmes.

Au niveau mondial, l'OMS estime la prévalence de BPCO de stade II ou plus à 10.1% chez les sujets de plus de 40 ans [15]. En 2001, la BPCO était la 5ème cause de décès dans le monde et deviendra selon les prédictions de l'OMS la 3ème cause de mortalité en 2020 [16]. Selon les données de l'assurance maladie en France en 2006, près de 200 000 patients adultes âgés de 25 ans et plus étaient pris en charge pour une insuffisance respiratoire chronique grave ou une BPCO sévère avec 93 000 patients bénéficiant d'une oxygénothérapie de longue durée (OLD) la même année associée ou non à une ventilation [8]. La mortalité par BPCO était en 2006 de 41/100.000 chez les hommes et 17/100.000 chez les femmes de 40 ans et plus selon les dernières estimations de 2006, la Lorraine étant une des régions à plus fort taux de mortalité par BPCO [8].

Les principales causes de mortalité dans la BPCO sont :

- L'insuffisance respiratoire : la mortalité d'origine respiratoire augmente avec la sévérité de l'obstruction bronchique. Elle est de l'ordre de 50% à 4 ans chez les patients ayant un VEMS autour de 50% de la valeur prédite, de l'ordre de 60% lorsque le VEMS est < 40 % de la valeur prédite [17].
- Les maladies cardiovasculaires, responsables de 20 à 40 % des décès chez les patients atteints de BPCO, à tous les stades de sévérité de l'obstruction bronchique,
- Les cancers, notamment bronchiques, responsables de plus de 40 % des décès chez des patients ayant une BPCO GOLD 1 (11) et de 10 à 20 % des décès chez les patients ayant une atteinte respiratoire plus sévère [18].

Les facteurs pronostiques de mortalité de la BPCO sont :

- L'index BODE (tableau 2), comprenant 4 composantes : B : l'indice de masse corporelle, O : le degré d'obstruction bronchique évaluée par le VEMS, D : la distance

- parcourue lors du test de marche de six minutes et E : la sévérité de la dyspnée selon
- l'échelle modifiée du Medical Research Council, MMRC [19]. La mortalité à 4 ans est de 15% pour un score BODE entre 0 et 2 et de 80% pour un score BODE entre 7 et 10.

Tableau 2 Calcul du score BODE		0	1	2	3
B	IMC (Kg/m^2)	< 21	≥ 21		
O	VEMS (% de la valeur prédite)	≥ 65	51-64	36-50	≤ 35
D	MMRC (0-4)	0-1	2	3	4
E	Distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
IMC : indice de masse corporelle, MMRC: échelle modifiée du <i>Medical Research Council</i> incluant 5 stades. Stade 0 : dyspnée pour des efforts soutenus (montée 2 étages) ; stade 1 : dyspnée lors de la marche rapide ou en pente ; stade 2 : dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge ; stade 3 : dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat ; stade 4 : dyspnée au moindre effort.					

- Les exacerbations avec hospitalisation dans les 12 derniers mois [20,21] et la fréquence annuelle des exacerbations sévères (≥ 3) (22) ;
- La poursuite de l'intoxication tabagique [23]. avec une réduction de la mortalité globale et de causes cardiovasculaires et par cancers en cas d'arrêt avec un programme d'aide au sevrage ;
- Le VEMS, avec une mortalité importante estimée à 40% à 3 ans en cas de VEMS < 30%, mais aussi la vitesse de son déclin, marqueur de mortalité [19] ;
- La distance parcourue durant le test de marche de 6 minutes et la VO2 max [24-27] ;
- La dénutrition (IMC < 20Kg/m²) [28-32], fréquente (10 à 30%) dans les stades avancés III/IV de la classification GOLD ;

- Le « paradoxe de l'obésité » dans la BPCO : dans les stades GOLD I et II, les obèses ont un moins bon pronostic dans les études de Zammit [33] et Franssen [34] du fait de
- la limitation importante à l'exercice et de l'augmentation du risque cardiovasculaire, alors que paradoxalement dans les stades sévères (GOLD III et IV), les obèses présentent une meilleure survie et une mortalité inversement corrélée à l'IMC [28, 31], d'où le terme de paradoxe de l'obésité proposé par Guenette [35];

Les comorbidités : évaluées par l'index de Charlson [36] regroupant 17 pathologies chroniques, un score de Charlson élevé est un facteur de risque indépendant de mortalité de BPCO.

Traitement de la BPCO :

Les traitements recommandés par la SPLF dans la prise en charge de la BPCO en état stable comportent :

1) des traitements systématiques :

- l'arrêt du tabac et la prévention d'une exposition respiratoire aux polluants ;
- la vaccination antigrippale tous les ans et antipneumococcique tous les 5 ans en cas d'insuffisance respiratoire chronique ;
- éducation thérapeutique du patient
- recherche et traitement des comorbidités

2) traitements pharmacologiques selon les stades de la maladie (stades de I à IV de la classification GOLD) :

- bronchodilatateurs de courte durée d'action avec les β -2 agonistes ou les anticholinergiques de courte durée d'action qui sont proposés dans tous les stades,
- bronchodilatateurs de longue durée d'action avec les β -2 agonistes ou les anticholinergiques de longue durée d'action qui sont proposés à partir du stade II ;

-glucocorticostéroïdes inhalés sous forme d'association fixe à partir du stade III si exacerbations répétées et symptômes significatifs

3) la réhabilitation respiratoire incluant le réentraînement à l'exercice et l'éducation thérapeutique, indiquée dès le stade II chez les patients présentant une incapacité et/ou un handicap d'origine respiratoire

4) traitement de l'insuffisance respiratoire chronique grave :

a) l'oxygénothérapie de longue durée (OLD) : indiquée si PaO_2 diurne ≤ 55 mmHg sur 2 mesures à 3 semaines d'intervalle ou si PaO_2 diurne comprise entre 56 et 59 mm Hg, si l'un ou l'autre des éléments suivants est présent :

- signes cliniques de cœur pulmonaire chronique (CPC) et/ou diagnostic avéré d'hypertension pulmonaire (HTP)
- désaturations artérielles en O_2 nocturnes sans relation avec un syndrome d'apnées du sommeil ($SpO_2 < 90$ % plus de 30 % du temps d'enregistrement),
- polyglobulie ($Ht > 55$ %)

b) la ventilation non invasive

c) traitement chirurgical : allant de la résection d'une bulle d'emphysème jusqu'à la transplantation pulmonaire

I) La ventilation non invasive (VNI) dans le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique hypercapnique au cours de la BPCO :

Historique et constatations actuelles

La ventilation à pression négative (ex : poumon d'acier) a été utilisée dans les années 1940-1950 suite aux épidémies de poliomyélite antérieure aiguë [37]. Pour le traitement de la BPCO, les années 1970 ont vu l'utilisation de la ventilation trachéale à domicile, puis dans les années 1980 la VNI en pression positive. Celle-ci a connu un développement important dans les années 1990 avec l'apparition de ventilateurs portables de domicile et l'amélioration des interfaces.

L'efficacité de la VNI a été démontrée dans le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique restrictive d'origine pariétale (cyphoscoliose, maladies neuromusculaires etc....et non dans la fibrose) [34]. Dans la BPCO, l'utilisation de la VNI est validée dans le traitement des exacerbations aiguës hypercapniques [38]. Ce bénéfice de la VNI dans les EABPCO sur la réduction de la mortalité, de la durée de séjour et des complications de la réanimation est démontré chez les patients ayant un $\text{pH} < 7,35$ [39,40]. Son intérêt au long cours dans la prise en charge des patients avec BPCO sévère, en état stable est controversé [41]. Ceci contraste avec une large prescription de ce traitement en France [42]. En Europe [43], il existe une grande hétérogénéité des pratiques pouvant s'expliquer par l'implication historique de certains centres en particulier en France, au Danemark ou en Suède mais aussi par des systèmes de prise en charge différents. Ainsi, en Belgique, les critères de prise en charge sont stricts et entraînent un faible taux de prescription de VNI au long cours pour BPCO.

Les recommandations de la SPLF, actualisées en 2009 et reprises par la HAS en 2012, synthétisent les indications de la VNI au long cours dans la BPCO en France. Il s'agit des

situations d'échec de l'OLD, avec des signes cliniques d'hypoventilation alvéolaire nocturne, associée à une PaCO₂ supérieure à 55 mmHg et la notion d'instabilité clinique traduite par une fréquence élevée des hospitalisations pour décompensations. La seule présence d'une PaCO₂ supérieure à 55 mmHg au repos et stable à différents contrôles ne justifie pas à elle seule la mise en place d'un VNI au long cours.

Dans les recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) de 1999, il est recommandé de débiter une VNI en cas de symptômes cliniques (céphalées matinales, dyspnée...) associés à l'un des éléments suivants : une PaCO₂ $\geq$ 55 mmHg, ou une PaCO₂ entre 50 et 54 mmHg et désaturations nocturnes (SpO₂ = 88 % pendant 5 minutes consécutives, sous O₂ $\geq$ 2 l/min), ou une PaCO₂ entre 50 et 54 mmHg et des hospitalisations itératives pour insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique ($\geq$ 2 épisodes en une année). La question de la VNI au long cours dans la BPCO n'a pas été abordée dans l'actualisation de 2011

Dans les recommandations GOLD de décembre 2011 (mise à jour 2014) : « ... La VNI associée à l'OLD peut s'avérer bénéfique dans un sous-groupe de patients sélectionnés, en particulier ceux avec hypercapnie diurne. Ce traitement pourrait améliorer la survie mais n'améliore pas la qualité de vie. Chez les patients ayant aussi un SAOS associé, le bénéfice de la PPC a clairement été établi sur la survie et le risque d'hospitalisation. »

Les contre-indications de la VNI dans l'insuffisance respiratoire aiguë associent un environnement inadapté, une expertise insuffisante de l'équipe soignante, un patient non coopérant, agité, opposant à la technique, une intubation imminente (sauf VNI en pré-oxygénation), un coma (sauf coma hypercapnique de l'insuffisance respiratoire chronique), un épuisement respiratoire, un état de choc, troubles du rythme ventriculaire graves, un sepsis sévère, immédiatement après un arrêt cardio-respiratoire, un pneumothorax non

drainé, plaie thoracique soufflante, une obstruction des voies aériennes supérieures (sauf apnées du sommeil, laryngo-trachéomalacie), des vomissements incoercibles, une hémorragie digestive haute, un traumatisme crânio-facial grave et une tétraplégie traumatique aiguë à la phase initiale.

Physiopathologie de l'hypercapnie dans la BPCO :

L'hypercapnie apparaît quand la production de CO₂ n'est plus compensée par la ventilation alvéolaire selon la formule suivante : $PaCO_2 = K \times VCO_2/VA$ (K : constante de proportionnalité, VCO₂ : production de CO₂, VA : ventilation alvéolaire). Les mécanismes de cette hypoventilation alvéolaire sont :

1) augmentation de l'espace mort (VD) : chez les patients avec une BPCO et hypercapniques, le mode ventilatoire associe de petits volumes courants et une fréquence respiratoire élevée avec comme conséquence une augmentation du rapport VD/VT (espace mort/volume courant) [44].

2) inadéquation du rapport ventilation-perfusion (VA /Q): la ventilation est répartie dans des zones faiblement perfusées avec donc un effet espace mort et un rapport VA/Q élevé

3) diminution de la compliance pulmonaire : l'obstruction bronchique dans la BPCO induit un encombrement distal et un collapsus bronchique expiratoire entraînant une ventilation à haut volume pulmonaire et donc une distension thoracique avec comme conséquence une diminution de la compliance pulmonaire conduisant à une inefficacité de l'appareil respiratoire [45];

4) hypoventilation nocturne : en sommeil paradoxal, il y a une chute du tonus musculaire des muscles squelettiques dont les muscles intercostaux et des muscles respiratoires accessoires avec une réduction de la ventilation minute et notamment du volume courant [46]. Le diaphragme étant le seul muscle assurant une ventilation alvéolaire efficace, ainsi en cas de configuration mécanique défavorable du diaphragme liée à la distension thoracique,

une hypoventilation alvéolaire peut apparaître

5) défaillance de la commande centrale : avec une réponse ventilatoire diminuée lors d'un stimulus hypercapnique [47].

Mécanismes d'action de la VNI :

Les mécanismes d'action de la VNI dans la BPCO associent l'amélioration de la mécanique ventilatoire, en améliorant la compliance pulmonaire, la mise au repos des muscles respiratoires avec amélioration de la force et de l'endurance diaphragmatique, la recalibration ou recentrage des centres respiratoires, une amélioration du rapport ventilation/perfusion (VA/Q) et une réduction de l'hypertension pulmonaire [48, 49].

Intérêt de la VNI au long cours dans la BPCO sur l'amélioration de la survie :

Le tableau 3 résume les principales études évaluant la survie des patients BPCO traités par VNI au long cours. Ces différentes études ont des faibles effectifs (4 à 195 patients) et une durée limitée de suivi, souvent inférieure à 12 mois [50-63].

L'évolution de la survie des patients BPCO sévère traités par VNI au long cours n'est donc pas bien connue et il y a peu de données disponibles dans la littérature actuelle sur des patients dans la « vraie vie », leurs caractéristiques épidémiologiques et les modalités de prise en charge et de suivi.

Tableau 3 : résumé des études contrôlées évaluant la survie et la qualité de vie des patients traités par VNI au long cours

Auteur, Rewue, année	Etude	Effectif /Suivi	Caractéristiques Patients	Paramètres étudiés	Conclusion
Casanova, Chest, 2000	Prospective randomisée	26/26	SAOS exclus	survie	Survie : absence d'amélioration
Clini E, E Respir J, 2002	Randomisée contrôlée multicentrique	43/47 2 ans	SAOS exclus	PaCO ₂ , qualité de vie, hospitalisations	Survie : absence d'amélioration, amélioration qualité de vie
Budweiser.S, IJCP, 2007	Prospective, avec ou sans VNI	41 avec VNI/99 sans VNI 2 ans	BPCO sévère hypercapnique	Survie	Survie : amélioration
<u>Tsolaki</u> V, Respir Med, 2008	Patients refusant la VNI = contrôles	22/27 1an	SAOS (IAH>10) et SOH et Observance <5h/j exclus	Qualité de vie SF-36	Amélioration qualité de vie
McEvoy, Thorax, 2009	Randomisée, contrôlée	72/72 2.2 ans	SAOS ou IMC>40kg/m ² exclus	Survie, Qualité de vie	Survie : amélioration, moins bonne qualité de vie
Kohnlein Lancet Resp Med, 2014	Prospective, randomisée	102 VNI/93 control 12 mois	BPCO stable GOLD IV, IMC >35kg/m ² exclus	Mortalité 1 an	Survie : amélioration

III) Etude :

A- Objectif de l'étude :

L'objectif de cette étude est d'analyser la survie à long terme, le taux d'hospitalisations pour exacerbation et l'évolution des paramètres fonctionnels respiratoires dans une cohorte de patients ayant une BPCO sévère compliquée d'insuffisance respiratoire chronique hypercapnique, traités par VNI au long cours.

B- Matériel et Méthode

1- Période d'étude, lieu

L'étude rétrospective réalisée entre 1990 et 2012, était monocentrique dans le Service des Maladies Respiratoires et Réanimation Respiratoire du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy.

2- Critères d'inclusion :

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- un âge supérieur à 40 ans
- un diagnostic de BPCO retenu selon les recommandations internationales du GOLD
- une insuffisance respiratoire chronique obstructive hypercapnique secondaire à une BPCO traitée par VNI au long cours. Deux groupes de patients étaient identifiés : (a) ceux présentant une hypercapnie persistante au décours d'une exacerbation aiguë de BPCO avec échec du sevrage de la VNI (groupe1) et (b) ceux traités par VNI au long cours en raison d'une hypercapnie s'aggravant progressivement en état stable (groupe 2).

- un suivi régulier dans le service après l'adaptation initiale de la VNI pour contrôle évolutif de la maladie.

3- Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion étaient :

- l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif expliqué par une autre pathologie telle une dilatation de bronche, un asthme vieilli ou des séquelles de tuberculose.
- une ventilation trachéale initiale.
- un traitement par pression positive continue (PPC) exclusif.
- une mauvaise observance (< 3 heures/j) et une durée d'utilisation de la VNI inférieure à 3 mois.
- un décès précoce survenant dans les 3 mois après le début de la VNI.

4- Sélection des patients :

Les patients étaient sélectionnés à partir d'une base de données d'un prestataire de service (AGEvie : Assistance du Grand Est, membre du réseau ANTADIR : Association Nationale pour les Traitements A Domicile, les Innovations et la Recherche.) qui assurait le suivi à domicile de la VNI et de l'oxygénothérapie.

La liste des patients à étudier était initialement obtenue à partir d'une requête informatique comprenant les termes suivants : « BPCO », traitement par « VNI », suivi par « le service de Maladies Respiratoires et Réanimation Respiratoire du CHU Nancy, hôpitaux de Brabois », période « 1991 et 2012 ».

Une deuxième sélection était réalisée sur cette liste initiale fournie par le prestataire AGEvie en appliquant les critères d'inclusion et d'exclusion retenus pour chaque patient et en se référant aux données du dossier médical (comptes rendus médicaux des hospitalisations et des contrôles de suivi) obtenues à partir d'une base de données informatiques appelée

« DIAMM Pneumo » utilisé dans le service.

Pour les patients chez qui l'adaptation de la VNI était réalisée en état stable (groupe 2), une hospitalisation dans le service de quelques jours était nécessaire afin de vérifier l'efficacité et la tolérance du traitement. Chez les patients du groupe 1, l'adaptation de la VNI était réalisée durant la période d'hospitalisation pour exacerbation de BPCO. Le suivi à domicile était réalisé par un technicien du prestataire fournissant la VNI. La réévaluation initiale, en milieu hospitalier était réalisée à 4 mois, puis la surveillance ultérieure espacée à 6 mois puis annuellement. Des contrôles plus rapprochés étaient proposés en cas de nouvelle dégradation. L'évaluation reposait sur les données cliniques, gazométriques et fonctionnelles.

5- Données recueillies :

Les données recueillies comportent :

- a) Les données cliniques : l'âge, le sexe, l'IMC initial, le statut tabagique, les comorbidités, le score de dyspnée (selon Sadoul), le nombre d'hospitalisation pour exacerbation dans les 12 mois avant et après le début de la VNI, le débit et le délai de l'OLD avant la VNI, l'observance de la VNI (en heure par jour) et les causes d'arrêt de la VNI.
- b) Les données fonctionnelles respiratoires : le pH, la PaO₂ , la PaCO₂ en ventilation spontanée en air ambiant et sous oxygène, la CVF et le VEMS avant et 3 mois après le début de la VNI.

6- Analyses statistiques :

Les caractéristiques cliniques et démographiques et les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage. Les variables quantitatives étaient présentées en moyenne et écart-type.

L'analyse de la survie (globale entre les groupes 1 et 2 et entre les deux périodes :1990-2001 et 2002-2012) était réalisée par la méthode de Kaplan-Meier et un test de log-Rank.

La comparaison des groupes était réalisée par un test de Fisher pour les variables qualitatives et Kurshal et Wallis pour les variables quantitatives. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

La recherche des facteurs pronostiques était faite en analyse univariée et multivariée en utilisant un modèle Cox

Enfin un logiciel SAS 9.3 (NC, USA) était utilisé pour l'analyse statistique.

C- Résultats :

1- Caractéristiques des patients analysés

a) Population et contexte d'initiation de la VNI

Parmi les 219 patients colligés dans la base de données du prestataire, 54 patients étaient secondairement exclus pour les raisons suivantes (figure 1) :

- 22 patients en raison de la présence d'un autre diagnostic : 13 patients avaient un syndrome obésité hypoventilation, 2 patients une paralysie diaphragmatique, 1 patient une dilatation des bronches étendue, 1 patient un asthme vieilli, 1 patient des séquelles de tuberculose, 1 patient une cyphoscoliose, 1 patient une bronchiolite oblitérante et 2 patients un trouble ventilatoire restrictif.

- 13 patients avaient moins de 3 mois d'utilisation de la VNI (6 décès précoces et 7 patients inobservants).

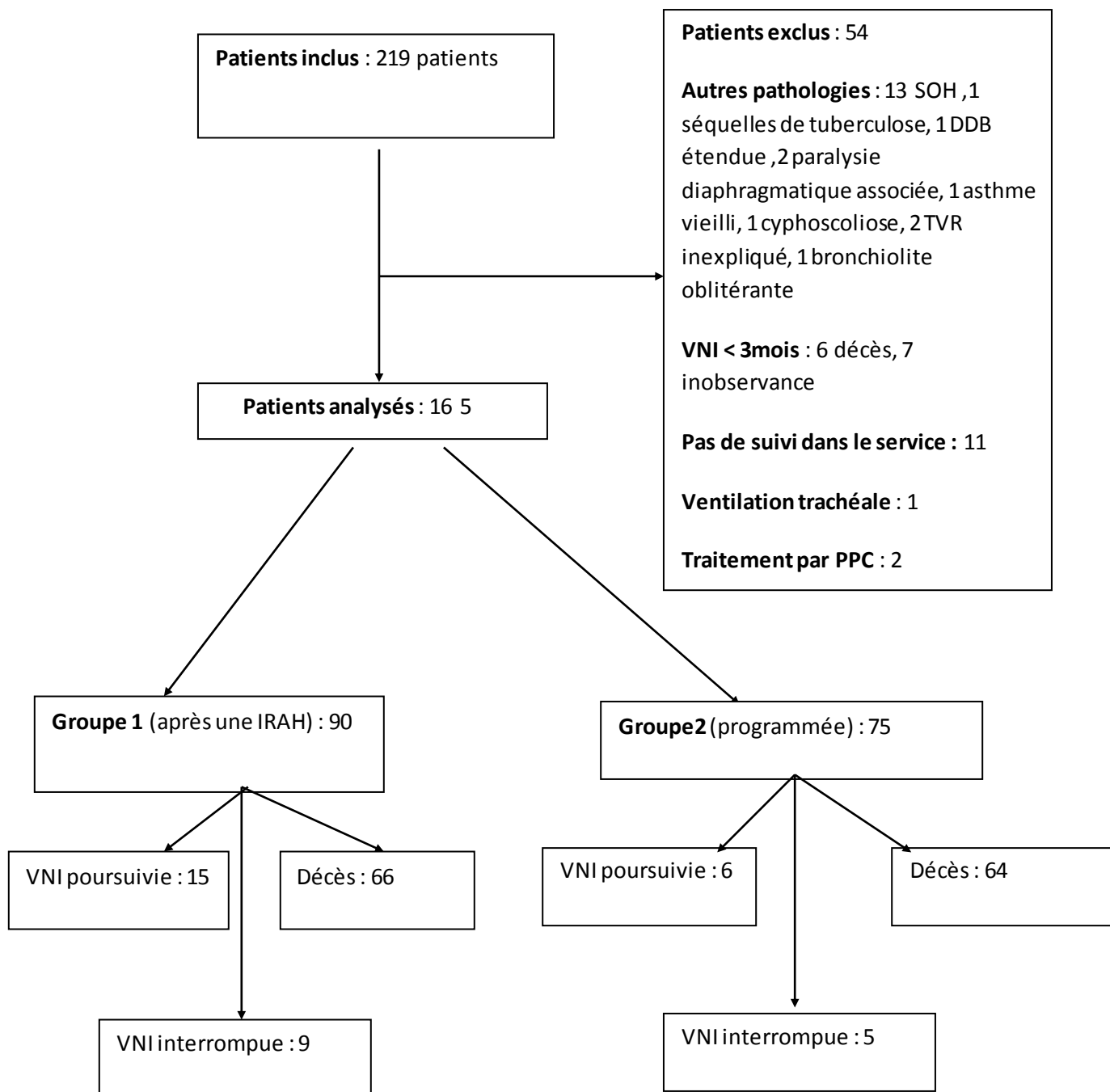
- 11 patients n'étaient plus suivis dans le service de Maladies Respiratoires

- 1 patient avait une ventilation par trachéotomie.

- 2 patients étaient traités uniquement par PPC.

- 4 patients avaient des dossiers médicaux incomplets et non exploitables.

Fig.1 : sélection des patients (flow chart):



L'analyse portait donc sur 165 patients, 90 étaient traités par VNI après une exacerbation aiguë de BPCO (groupe 1) et 75 étaient traités par VNI suite à une aggravation progressive de l'insuffisance respiratoire chronique (groupe 2).

b) Age, sexe et IMC

L'âge moyen de la population étudiée était de 66 ± 10 ans, avec une nette prédominance d'hommes (78%) et l'IMC moyen était à 31 ± 8 kg/m². Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour ces trois paramètres anthropométriques.

c) Tabagisme

Pour l'ensemble de la cohorte, l'intoxication tabagique moyenne était de 44 paquets années, avec un tabagisme poursuivi par 22.5% des patients sans différence significative entre les deux groupes (26,1% versus 17,6% ; $p = 0,456$).

d) Dyspnée

La majorité des patients étudiés (88%) avaient une dyspnée d'effort sévère, de stade III (47,2%), IV (36,6%) et V (5%). La dyspnée d'effort était plus sévère dans le groupe 1 ($p = 0,014$) principalement due à une proportion plus importante de patients de grade IV (47% versus 26%).

e) Comorbidités

Le syndrome d'apnées obstructives de sommeil était associé à la BPCO chez 28% des patients et significativement plus fréquent dans le groupe 2 (37% contre 20% ; , $p=0.015$). Les principales autres comorbidités étaient un diabète (22%), un trouble du rythme cardiaque (17%), une hypertension artérielle systémique (11%), une coronaropathie (11%) et une dyslipidémie (7,3%) sans différence entre les groupes.

f) Période d'initiation de l'OLD

Le délai moyen entre le début de l'OLD et l'instauration de la VNI était de $53,3 \pm 48.9$ mois et le débit moyen de l'oxygénothérapie était de 1,4 litre/minute. Il n'y avait pas de différence de délai entre les deux groupes ($52,8 \pm 54,4$ versus 53.7 ± 44.8 mois)

g) Valeurs fonctionnelles respiratoires et gazométriques à l'initiation de la VNI

Pour l'ensemble de la cohorte, le TVO était sévère à l'inclusion, le VEMS était de $34 \pm 15\%$ de la valeur prédite et ne différait pas entre les 2 groupes. Les données gazométriques montraient une PaO_2 en air ambiant à 62 ± 9 mmHg, une PaCO_2 en air ambiant à 51 ± 8 mmHg et une PaCO_2 sous oxygénothérapie à 57 ± 10 mmHg sans différence entre les groupes.

	Total N=165	Groupe 1 N=90	Groupe 2 N=75	p
Age, an	66.5 (10.38)	66.8 (10.45)	66.1 (10.36)	p= 0.691
Sexe (homme)	78.2%	76.7%	80.0%	p= 0.606
IMC kg/m ²	31.1 (8)	30.74 (8.3)	31.6 (7.7)	p= 0.474
Dyspnée				p= 0.014
II	11.2%	11.4%	11.0%	
III	47.2%	36.4%	60.3%	
IV	36.6%	46.6%	24.7%	
V	5.0%	5.7%	4.1%	
Tabac (PA)	44.8 (22)	47(22)	40(22)	p= 0.08
Poursuivi	22.5%	26.1%	17.6%	p= 0.456
sevré	75.0%	72.5%	78.4%	
Jamais	2.5%	1.4%	3.9%	
Taux de comorbidités	1.3 (1.3)	1.3 (1.4)	1.3 (1.2)	p= 0.842
SAOS	27.9%	20%	37.3%	p= 0.02
Diabète	21.8%	23.3%	20.0%	p= 0.706
Coronaropathie	11.5%	12.2%	10.7%	p= 0.80
HTA	11.5%	12.2%	10.7%	p= 1.00
dyslipidémie	7.3%	8.9%	5.3%	p= 0.549
AOMI	4.2%	5.6%	2.7%	p= 0.457
Troubles rythme	17.0%	16.7%	17.3%	p= 1.00
Cirrhose	1.8%	1.1%	2.7%	p= 0.59
IRC	1.2%	1.1%	1.3%	p= 1.00
IC	3.6%	3.3%	4.0%	p= 1.00
CBP	3.0%	5.6%	0.0%	p= 0.064

Tableau 4 : caractéristiques démographiques des patients avant initiation de la VNI
IRC : insuffisance rénale chronique, IC : insuffisance cardiaque, CBP : cancer bronchique

Tableau 5 : données gazométriques et fonctionnelles respiratoires initiales, délai entre l'OLD et la VNI, débit de l'OLD. AA= air ambiant

	Total	Groupe 1	Groupe 2
Délai entre l'OLD et la VNI (mois)	N= 61 53.3 ± 48.9	N = 27 52.8 ((54.4)	N = 34 53.7 ((44.8)
Débit OLD avant VNI L/min) (moyenne+ déviati on standard)	N= 72 1.40 ± 0.74	N = 29 1.48 ±0.9	N=43 1.35 ±0.61
CVF (% pred)	N=113 57 ± 15	N=53 0.56 ±0.18	N=60 0.57 ±0.12
VEMS (% pred)	N=149 35 ±.15	N= 80 0.34 ±0.15	N=69 0.37 ±0.14
pH initial	N=106 7.39 ± 0.04	N=50 7.38 ± .0,03	N=56 7.39 ± 0.03
PaO2 en AA (mmHg)	N=68 62.03 ± 9.25	N=34 63.76 ± 9.15	N=34 60.29 ± 9.15
PaO2 sous O2 (mmHg)	N=42 64.40 ± 8.64	N=17 64.41 ±8.51	N=25 64.40 ±8.90
PaCO2 en AA (mmHg)	N=66 51.1± 8.14	N=34 50.18 ±7.84	N=32 52.09 ±8.47
PaCO2 initial VS O2 (mmHg)	N=40 57.23 ± 10.05	N=17 56.12 ±8.18	N=23 58.04 ±11.35

2) Evolution des hospitalisations :

Les hospitalisations pour exacerbation de BPCO étaient réduites de 42% en moyenne après 12 mois de VNI. Le taux moyen d'hospitalisations pour exacerbation sur 12 mois diminuait de 0.91 à 0.5 avec une différence significative entre les deux groupes (réduction de 62% dans le groupe 1 versus 17 % dans le groupe 2, $p=0.002$)

Tableau 6 : évolution des hospitalisations pour exacerbation de BPCO dans les 12 mois après début de la VNI par rapport à l'année précédant l'instauration de la VNI

Evolution des Hospitalisations pour EABPCO	Total	Groupe 1	Groupe 2	t-test
Nombre de patients	134	71	63	$p = 0.002$
pourcentage de réduction	- 41%	- 62%	-17%	

Résultats exprimés en % de réduction du nombre moyen des hospitalisations un an après le début de VNI par rapport à l'année précédant le début de la VNI

3) Evolution des paramètres gazométriques, le VEMS et la CVF à 3 mois :

L'évolution des paramètres gazométriques était caractérisée pour la PaO_2 par un gain moyen non significatif de 3 mmHg pour l'ensemble des patients, avec une amélioration plus importante dans le groupe 2 (+ 6 mmHg). Pour la $PaCO_2$, mesurée sous oxygénothérapie, il y avait une réduction moyenne non significative de 4 mmHg. Aucune modification significative de la CVF et du VEMS n'était notée après 3 mois de traitement par VNI, sans différence entre les groupes.

Tableau 7 : évolution de la PaO₂, PaCO₂, CVF, VEMS à 3 mois après l'initiation de la VNI

	total	Groupe 1	Groupe 2	p
PaO₂ en AA (mmHg) *	57 3.00 (10.81)	29 0.31 (12.00)	28 5.79 (8.78)	0.11
PaO₂ sous O₂ (mmHg)	37 3.95 (11.35)	14 4.36 (11.74)	23 3.70 (11.36)	0.85
PaCO₂ AA (mmHg)	54 -4.33 (8.19)	28 -3.46 (6.27)	26 -5.27 (9.90)	0.75
PaCO₂ sous O₂ (mmHg)	37 -4.03 (11.18)	14 -2.29 (11.81)	23 -5.09 (10.92)	0.35
CVF (%)	91 54.02 (21.42)	43 53.58 (21.76)	48 54.41 (21.33)	0.85
VEMS (%)	93 36.93 (15.98)	45 35.42 (16.25)	48 38.35 (15.77)	0.38

4) Observance et causes d'arrêt de la VNI :

Pour l'ensemble de la cohorte, la l'observance de la VNI était satisfaisante avec 77% des patients traités jusqu'à la survenue du décès. Le décès était la principale cause d'arrêt de la VNI (77,4%). Chez 5,7% des patients, un sevrage de la VNI était fait. Dans 14 % des cas la cause de l'arrêt n'était pas connue (tableau 8).

Tableau 8 : durée d'observance (heures/jour) et cause d'arrêt de la VNI

	Total	Groupe 1	Groupe 2	P
observance de la VNI H/j	N = 111 7 (2.1)	N = 61 6.8 (2.3)	N = 50 7.1 (1.9)	p = 0.434
arrêt de VNI	N=158	N = 85	N = 73	p = 0.776
Cause inconnue	13.8%	16.3%	11.0%	
décès	77.4%	73.3%	82.2%	
inobservance	1.9%	2.3%	1.4%	
sevrage	5.7%	7.0%	4.1%	
trachéotomie	1.3%	1.2%	1.4%	

5) Survie

Survie globale :

Au moment de l'analyse, 130/165 (78,8%) patients étaient décédés. La médiane de survie globale était de 36 mois avec une mortalité à un an de 33% et à 2 ans de 40% (figure 2). La médiane de survie des groupes 1 et 2 était respectivement de 36 et 48 mois.

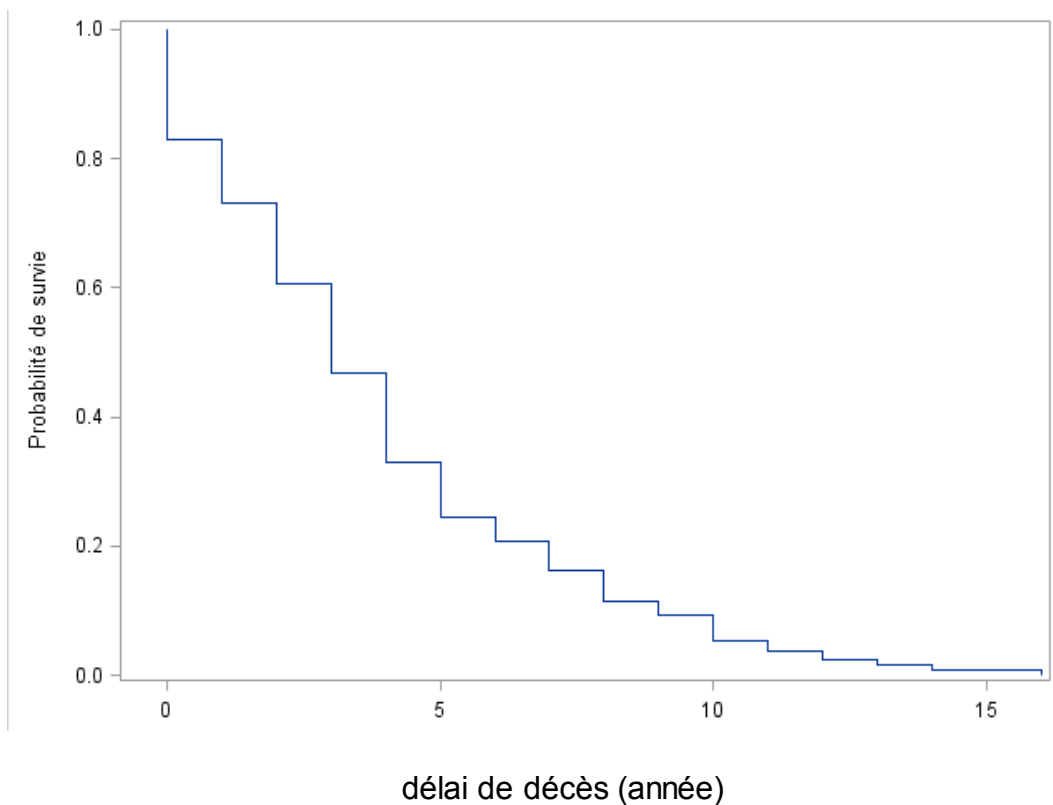


Fig 2. courbe de survie de l'ensemble des patients

Survie des deux groupes :

Il n'y avait pas de différence significative de survie ($p= 0.116$) entre les 2 groupes (figure 3)

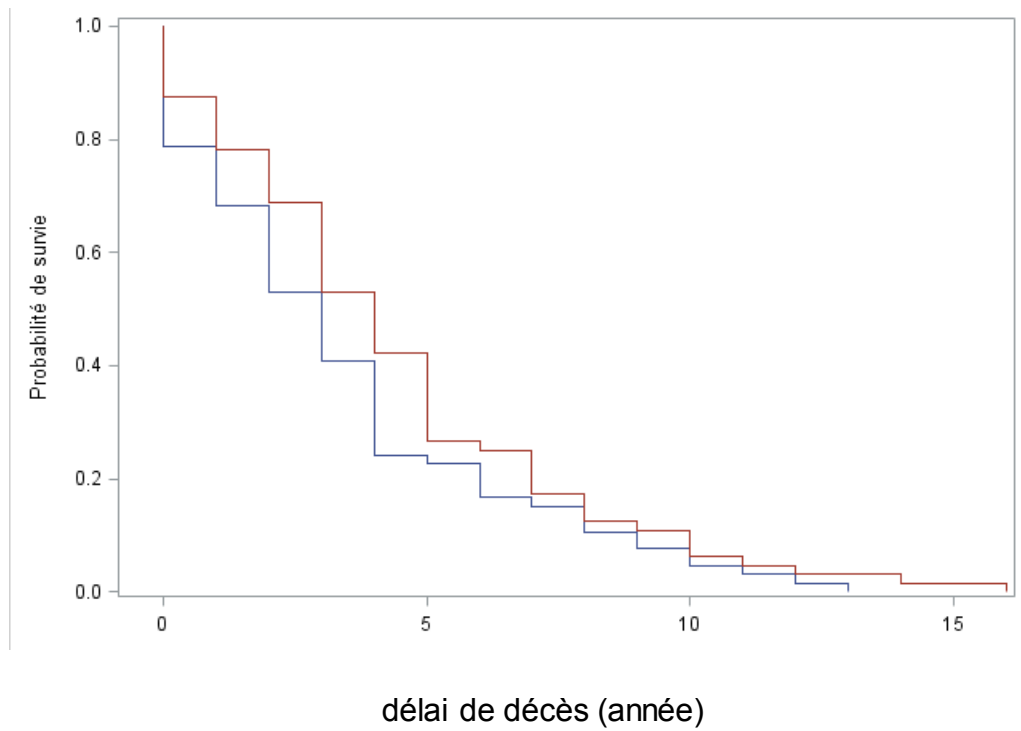


Fig. 3 : comparaison de la survie des groupe 1 (en bleu) et 2 (rouge)

Survie entre les deux périodes :

La comparaison de la survie entre la première période (1990-2001) et la deuxième période (2001-2012) montrait une différence significative de la survie en faveur de la première période (figure 4)

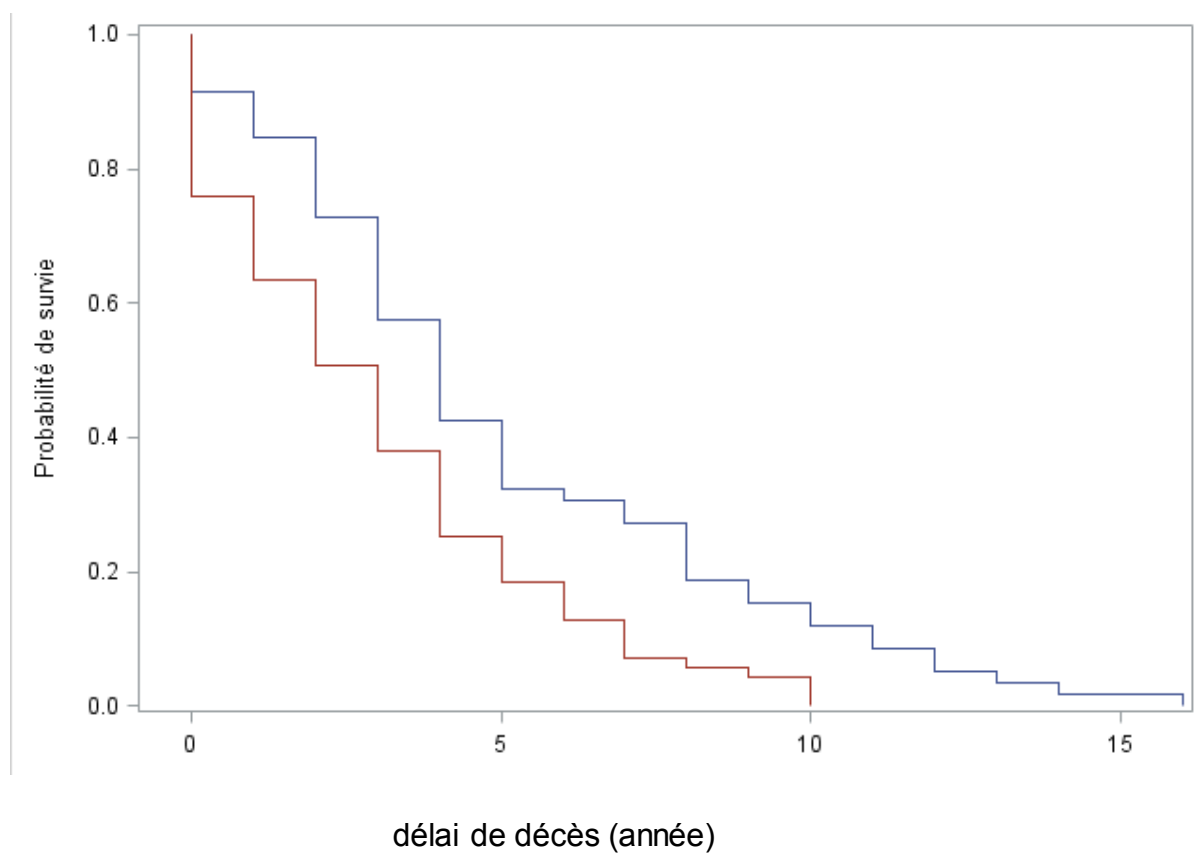


Fig.4 : courbes de survie comparant la période avant 2001(en bleu) et après 2001 (en rouge), $p=0.0006$

Facteurs pronostiques :

En analyse univariée (tableau 10), les facteurs prédictifs de mortalité étaient l'âge, l'instauration d'une VNI après une exacerbation, le sexe masculin, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, la dyslipidémie, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique, le diabète, le cancer bronchique, la dyslipidémie et une moindre observance de la VNI.

Tableau 9 : facteurs pronostiques en analyse univariée, RR : risque relatif, IC :intervalle de confiance à 95%, p (quand le p est <0.2, le facteur est inclus dans l'analyse)

Facteurs pronostiques en univariés	RR (IC)	p
Groupe1	1.280 (0.904-1.813)	0.1638
Sexe masculin	0.705 (0.457-1.088)	0.1143
Age	0.582 (0.283-1.198)	0.1419
AOMI	0.725 (0.469-1.119)	0.1465
Dyslipidémie	0.258 (0.110-0.608)	0.0020
Insuffisance cardiaque	0.455 (0.199-1.044)	0.0631
Insuffisance rénale chronique	0.219 (0.052-0.913)	0.0371
Diabète	0.725 (0.469-1.119)	0.1465
Cancer bronchique	0.470 (0.148-1.488)	0.1991
Observance de la VNI	0.915 (0.818-1.024)	0.1205

En analyse multivariée (tableau 10), les facteurs prédictifs de mortalité qui persistaient était un âge élevé, l'insuffisance cardiaque, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et la dyslipidémie.

Tableau10 : facteurs pronostiques en analyse multivariée

Facteurs pronostiques	RR (IC 95)	P
âge	1.041(1.017-1.065)	0.0008
Dyslipidémie	0.249(0.103-0.605)	0.0021
AOMI	0.303(0.113-0.810)	0.0174
Insuffisance cardiaque	0.19 (0.511-0.72)	0.0010

IV) Discussion :

Dans cette étude, nous avons analysé la survie d'une cohorte de patients atteints de BPCO sévère, traités par VNI au long cours entre 1990 et 2012 ainsi que l'effet de la VNI sur le taux d'hospitalisations pour exacerbation de BPCO à 12 mois, les gaz du sang et la fonction respiratoire à 3 mois de traitement. Notre cohorte observationnelle, rétrospective comporte un nombre relativement important de patients, comparée aux autres études [50-63]. Dans notre étude, la médiane de survie est de 3 ans avec une mortalité à 1 et 5 ans respectivement de 33% et 75%. Ces résultats confirment la gravité de ces patients et leur mauvais pronostic lorsqu'une indication de VNI au long cours est retenue. Cependant, l'impact de la VNI sur l'histoire naturelle de la BPCO est controversé. La première étude positive est celle de Mc Evoy *et al.* [63]. Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée versus OLD montrant une amélioration de la survie sous VNI à un an mais au détriment de la qualité de vie et l'absence de différence de survie à deux ans. Une seconde étude retrouve également une amélioration de la survie à un an et deux ans sous VNI par rapport à l'OLD malgré un faible nombre de patients (140 patients) [58]. En revanche, deux études prospectives randomisées réalisées en 2000 et 2002 n'ont pas permis de montrer un gain de la VNI sur l'amélioration de la de survie sur une durée de suivi de un et deux ans respectivement [59,60].

Ces résultats discordants ont fait discuter l'intérêt d'une sélection des indications. Dans une étude, incluant uniquement des patients BPCO traités par VNI au long cours après une exacerbation [61], la survie un an après la mise en place de la VNI est de 81% chez les patients observants (vs 70% chez les non observants, $p=0.027$). L'observance et donc la durée d'utilisation de VNI (> 5 H/j) dans cette prise en charge reste un élément majeur du pronostic chez les patients BPCO traités au long cours. Une étude menée chez 56 patients

sur un an, montre clairement que le nombre d'heures d'utilisation de la VNI est corrélé à la survie ($p=0.038$) [62]. De même, plus récemment, il a été montré [64] qu'une observance de la VNI > 5 h /jour réduit le risque de décès et des réadmissions mais uniquement chez les patients BPCO obèses. L'impact sur les critères gazométriques est peu étudié de manière prospective. Kohnlein *et al.* [65] montrent dans une étude prospective multicentrique incluant 195 patients, que le traitement par VNI, avec un objectif de réduction de 20% de la PaCO₂ ou de l'obtention d'une PaCO₂ < 48 mmHg, améliore la survie à un an (12% de mortalité dans le groupe VNI contre 33% dans le groupe contrôle $p=0.0004$).

Dans notre étude le pourcentage des obèses est important avec un IMC moyen de 31 kg/m² et l'observance est satisfaisante de 7h/j en moyenne. Cependant, les données d'observance sont disponibles uniquement chez 111/165 patients et la réduction de la PaCO₂ est faible et pourrait expliquer la mortalité élevée observée ici.

Dans notre étude, les facteurs pronostiques de mortalité identifiés en analyse multivariée sont l'âge élevé, l'existence d'une insuffisance cardiaque, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs et une dyslipidémie. Ces résultats montrent l'importance de rechercher et de prendre en charge les comorbidités notamment cardiovasculaires pour améliorer le pronostic des patients souffrant de BPCO. Cependant, l'IMC n'apparaît pas dans notre étude comme un facteur pronostique contrairement aux données rapportées dans la littérature [28-32]. Ce résultat est probablement dû à une forte proportion dans cette cohorte de patients obèses BPCO traités par VNI.

Nous retrouvons un bénéfice de la VNI sur la réduction des hospitalisations pour exacerbation de BPCO avec une diminution de 42%, concordant avec les résultats d'autres études. La réduction est de 45% à deux ans dans l'étude de Clini *et al.* [59] versus une augmentation de 27 % dans le groupe OLD. De même, dans l'étude Dogan *et al.* [62], le groupe VNI présente une diminution significative du nombre moyen d'hospitalisations après

un an de VNI chez les patients observants (3.25 à 1.75, $p=0.003$).

Une des forces de notre étude est un suivi très long allant jusqu'à 22 ans du devenir des patients atteints de BPCO sévère, traités par VNI. Paradoxalement la survie est meilleure avant 2001 lorsque la VNI est mise en place pour aggravation progressive respiratoire de l'insuffisance respiratoire chronique. Cependant, le faible effectif des sous groupes ne permet pas de conclusions définitives.

Cette étude présente certaines limites. Il s'agit d'une étude rétrospective avec les inconvénients habituels concernant des données manquantes notamment les paramètres gazométriques et spirométriques ainsi que les conditions de mesures de ces paramètres qui ne sont pas standardisées ni protocolisées comme dans une étude prospective. Néanmoins, le pourcentage des patients avec des valeurs disponibles et mesurées dans les mêmes conditions est important et les données manquantes sont observées dans moins de 25% des cas. La mesure de ces paramètres dans le même centre permet aussi une certaine homogénéité des résultats. Une seconde limite porte sur les modalités de recueil des comorbidités, basé sur les antécédents cités dans les courriers médicaux, sans informations précises sur la confirmation du diagnostic et de la gravité des comorbidités, en particulier cardio-vasculaires. Enfin l'observance de la VNI est déterminée sur les déclarations des patients et non sur les données d'enregistrement du compteur de l'appareil de VNI et ceci peut surestimer la durée de la ventilation à domicile.

Conclusion :

La VNI au long cours pourrait diminuer le nombre d'hospitalisation pour exacerbation de BPCO en particulier lorsqu'elle est proposée aux patients présentant des exacerbations hypercapniques sévères. Une correction plus efficace de l'hématose pourrait être obtenue en améliorant l'observance à la VNI et en utilisant des pressions plus élevées. La survie pourrait être améliorée par le traitement des comorbidités notamment cardiovasculaires qui doivent systématiquement être recherchées chez les patients atteints de BPCO sévère au stade d'insuffisance respiratoire chronique.

Des études supplémentaires prospectives avec l'utilisation de clusters comprenant des sous groupes sélectionnés sont nécessaires pour faire bénéficier au mieux ces patients de la ventilation non invasive. Cependant, la détermination de ces sous groupes « répondeurs à la VNI » est la principale limite actuelle en l'absence de facteurs prédictifs connus.

Des études prospectives sont en cours pour évaluer le retentissement médico-économique dans la réduction des hospitalisations pour exacerbation de BPCO chez les patients traités par VNI au long cours

Enfin les résultats actuels, parfois discordants doivent conduire à analyser d'autres critères telle que la qualité de vie pour éviter de l'altérer inutilement.

Bibliographie:

- [1] Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2014
- [2] Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates C, Agusti A *et al* for the ECLIPSE investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Eng J Med* 2011; 365:1184-92
- [3] Soler-Cataluna J, Martinez-Garcia M, Roman S, E Salcedo E, Navarro M *et al* .Acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease.*Thorax*. 2005; 60: 925–931.
- [4] Celli B.R AND Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224–1238.
- [5] Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M *et al*. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:972-7.
- [6] Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R *et al* .Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:5-40.
- [7] Housset B, Serrier P, Stach B. Rôle du médecin généraliste dans la détection de la BPCO. *Bull Epidemiol Hebd* 2007; 27-28:248-50.
- [8] Fuhrman C, Delmas MC pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. *Rev Mal Respir* 2010; 27:160-8.
- [9] Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB *et al*. Impact of COPD in North America and Europe in 2000:subject's perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002; 20:799-805.

- [10] Piperno D, Huchon G, Pribil C, Boucot I, Similowski T. The burden of COPD in France: results from the confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97(Suppl. C):S33-42.
- [11] Huchon GJ, Vergnenegre A, Neukirch F, Bami G, Roche N *et al* . Chronic bronchitis among French adults :high prevalence and underdiagnosis. *Eur Respir J* 2002; 20:806-12.
- [12] Fuhrman C, Roche N, Vergnenegre A, Chouaid C, Zureik M, *et al* . Bronchite chronique : prévalence et impact sur la vie quotidienne.Analyse des données de l'enquête santé Insee 2002-2003. Saint-Maurice. Institut de veille sanitaire Février 2008.p.37.
- [13] De Marco R, Accordini S, Cercheri I, Corsico A, Sunyer J *et al* . An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages.*Thorax* 2004;59:120-5.
- [14] Roche N, Dalmay F, Perez T, Kuntz C, Vergnenègre A *et al* . Impact of chronic airflow obstruction in a working population. *Eur Respir J* 2008; 31:1227-33.
- [15] Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P *et al* : BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370:741-50.
- [16] Murray CJ. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1269-76.
- [17] Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A *et al* . Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52:43-7.
- [18] Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE *et al* .The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.

- [19] Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M *et al.* The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005-12.
- [20] Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, Barreiro B, Quintana S *et al.* Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121:1441-8.
- [21] Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M *et al.* Predictors of Mortality in Patients with Stable COPD. *J Gen Intern Med* 2008;23:1829-34.
- [22] Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M *et al.* Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-31.
- [23] Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:14-20.
- [24] Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A *et al.* The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29:535-40.
- [25] Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest* 2007;132:1778-85.
- [26] Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* .1996;9:431-5.
- [27] Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:28-33.
- [28] Chailleux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest* 2003; 123:1460-6.

- [29] Cano NJ, Pichard C, Roth H, Court-Fortune I, Cynober L *et al.* C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest* 2004; 126:540-6.
- [30] Hallin R, Gudmundsson G, Suppli Ulrik C, Nieminen MM, Gislason T *et al.* Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2007; 01:1954-60.
- [31] Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1856-61.
- [32] Marti S, Munoz X, Rios J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006; 27:689-96.
- [33] Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H. obesity and respiratory diseases. *Int J Gen Med* 2010;3:335-43.
- [34] Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax* 2008; 63:110-7.
- [35] Guenette JA, Jensen D, O'Donnell DE. Respiratory function and the obesity paradox. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13:618-24.
- [36] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:1245-51.
- [37] Collier R, Affeldt J. Ventilatory efficiency of the cuirass respirator in totally paralysed chronic poliomyelitis patients. *J Appl Physiology* 1954;48:80-94.
- [38] Strumpf DA, Millmazm RP, Hill NS : Management of chronic hypoventilation. *Chest* 1998; 98:474-80.
- [39] Brochard L *et al*: NIV for acute exacerbation of COPD. *NEJM* 1995;333:817-22

- [40] Brochard L, Isabey D, Piquet J *et al*. Reversal of acute exacerbations of Chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 1990;323:1523-30.
- [41] Wijkstra PJ *et al*: A meta-analysis of nocturnal NIV in patients with stable COPD. *Chest* 2003; 124:337-43.
- [42] Chailleux E *et al*: A 10 year analysis of Antadir observatory. *Chest* 1996; 109:741-9.
- [43] Lloyd-Owen SJ: Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: Results from the Eurovent Survey. *ERJ* 2005;25:1025-31.
- [44] Similowski T, Derenne JP : Relations entre hypercapnie et hypoxémie des insuffisants respiratoires chroniques obstructifs (IRCO). *Rev Mal Respir* 1988 ; 5 : 373-80.
- [45] Weinberger SE, Schwartzstein RM, Weiss JW : Hypercapnia. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1223-31
- [46] O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Ellis EE, Grunstein RR, Pierce RJ *et al* : Australian trial of Noninvasive Ventilation in Chronic Airflow Limitation investigators. Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. *Eur Respir J* 2003; 21: 977-84.
- [47] Scano G, Spinelli A, Duranti R, Gorini M, Gigliotti F *et al* Carbon dioxide responsiveness in COPD patients with and without chronic hypercapnia. *Eur Respir J*. 1995 Jan; 8(1):78-85.
- [48] Nickol AH, Hart n, Hopkinson NS *et al*. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with COPD treated with NIV. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3:453-62.
- [49] Marangoni S, Vitacca M, Quadri A, Schena M, Clini E. Non-invasive haemodynamic effects of two nasal positive pressure ventilation modalities in stable chronic obstructive lung disease patients. *Respiration* 1997; 64:138-44.

- [50] Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM *et al*. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144:1234-9.
- [51] Carroll N, Branthwaite MA. Control of nocturnal hypoventilation by nasal intermittent positive pressure ventilation. *Thorax* 1988; 43:349-53.
- [52] Marino W. Intermittent volume cycled mechanical ventilation via nasal mask in patients with respiratory failure due to COPD. *Chest* 1991;99:681-4.
- [53] Renston JP, DiMarco AF, Supinski GS. Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest* 1994;105:1053-60.
- [54] Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:538-44.
- [55] Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:533-42.
- [56] Garrod R, Mikelsons C, Paul EA, Wedzicha JA. Randomized controlled trial of domiciliary non invasive positive pressure ventilation and physical training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*.2000;162:1335-41.
- [58] Budweiser S, Hitzl AP, Jorres RA *et al*. Impact of non-invasive home ventilation on long term survival in chronic hypercapnic COPD: a prospective observational study. *Int J Clin Pract* 2007; 1516-22.
- [59] Clini E, Sturani C, Rossi A *et al*. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur respi J* 2002; 20:529-38.

- [60] 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.
- [61] Le Loch. Maintien d'une ventilation non invasive au long cours après décompensation respiratoire d'une BPCO : suivi prospectif, évaluation à un an. Lyon: université Claude Bernard Lyon I; 2006.
- [62] Dogan OT, Turkyilmaz S, Berk S, Epozurk. Effects of long-term non-invasive home mechanical ventilation on chronic respiratory failure. *Curr med res Opin* 2010; 26:2229-36.
- [63] McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE *et al* : Australian trial of non-invasive Ventilation in Chronic Airflow Limitation (AVCAL) Study Group. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64:561-6.
- [64] Borel JC, Pepin JL, pison C *et al.* Long-term adherence with non-invasive ventilation improves prognosis in obese COPd patients. *respirology* 2014;19:857-65.
- [65] Kohnlein T, Windisch W, kohler D, Drabik A *et al.* Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respi Med* 2014; 2:698-705.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'efficacité de la ventilation non invasive (VNI) au long cours dans les formes sévères de BPCO compliquée d'insuffisance respiratoire chronique est controversée.

Cette étude rétrospective, monocentrique, évalue l'évolution de la survie, du nombre d'hospitalisations pour exacerbation et des paramètres fonctionnels des patients BPCO traités par VNI à domicile entre 1990 et 2012 dans les suites d'une exacerbation (groupe1) ou de façon programmée devant une aggravation progressive (groupe 2).

Parmi les 165 patients, 90 étaient dans le groupe1 et 75 dans le groupe 2. A l'inclusion, hormis une prévalence plus élevée de SAOS dans le groupe 2 (37% vs 20%, $p<0,02$), les caractéristiques cliniques, les comorbidités et la fonction respiratoire des patients des 2 groupes étaient identiques (âge: 67 ± 10 ans, hommes : 78%, IMC: 31 ± 8 Kg/m², VEMS: $34\pm 15\%$ th, PaO₂ air ambiant: 62 ± 9 mmHg, PaCO₂ air ambiant: 51 ± 8 mmHg, PaCO₂ sous O₂ : 57 ± 10 mmHg). La médiane de survie est de 36 mois, la survie du groupe 2 est meilleure dans la première période (avant 2001) de façon significative, les hospitalisations pour exacerbation de BPCO sont réduites de 42% ($p=0.002$) après 12 mois de VNI (-62% vs -17%, respectivement dans le groupe 1 et 2). Après 3 mois de VNI, il n'y a pas d'amélioration cliniquement significative de l'hématose ni de la CVF et du VEMS. En analyse multivariée, les facteurs de risque de mortalité étaient l'âge et les maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, AOMI) et une dyslipidémie.

En conclusion, la VNI au long cours diminue le nombre d'hospitalisations pour exacerbation de BPCO. Une correction plus efficace de l'hématose et des comorbidités cardiovasculaires pourrait réduire la mortalité.

TITRE EN ANGLAIS: evolution of survival, hospitalization and respiratory parameters in COPD patients treated with domiciliary NIV between 1990 and 2012 at Nancy Hospital

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2014

MOTS CLEFS : Broncho-pneumopathie chronique obstructive chronique(BPCO), ventilation non invasive (VNI) au long cours, mortalité,comorbidité

INTITULÉ ET ADRESSE : UNIVERSITÉ DE LORRAINE Faculté de Médecine de Nancy 9, avenue de la Forêt de Haye 54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex