



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>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE
Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale
par

Aurélie SERRES
le 25 novembre 2014

**Suivi à long terme d'une cohorte de 70 patients ayant un
syndrome obésité hypoventilation et traités par ventilation
non invasive ou pression positive continue**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur François CHABOT

Président

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Juge

M. le Professeur Ari CHAOUAT

Juge

M. le Docteur Emmanuel GOMEZ

Juge

**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 :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « 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 NETTER

=====

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 VIDAILHET - Michel VIDAILHET – 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 VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET - 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 LOZNIÉWSKI – 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 LOEUILLÉ

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 JUILLIÈRE

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 : oncologie (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 BURSZEJN
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)

Docteur Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

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

Docteur Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT

Monsieur le professeur François CHABOT
Professeur de Pneumologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse.

Nous vous remercions sincèrement de la qualité des enseignements que vous nous avez prodigués lors de notre formation.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Pierre – Edouard BOLLAERT
Professeur de réanimation médicale
Chevalier de l'ordre des Palmes académiques

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Nous tenions à vous remercier de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Ari CHAOUAT
Professeur de Pneumologie

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Votre disponibilité, votre expérience et votre soutien nous ont été précieux à l'élaboration de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Emmanuel GOMEZ
Pneumologue

Pour avoir accepté de diriger ce travail.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profonde reconnaissance et notre sincère admiration pour vos compétences.

Veillez également recevoir l'expression de notre gratitude et de nos respectueux remerciements.

Remerciements profonds et sincères à tous ceux qui m'ont entourée, conseillée, suivie, lors de ces années d'étude et de remplacements, qui ont su me donner goût à la médecine générale et me donner confiance en moi.

Remerciements particuliers au Docteur Gomez, mon directeur de thèse, pour la confiance qu'il m'a accordé en acceptant d'encadrer ce travail, pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'il a consacré à diriger cette étude. J'ai été extrêmement sensible à ses qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de mes stages et de ce travail... « Merci Manu !!! »

A Nicolas, mon homme, mon ptit cœur, merci d'être là, merci pour tout ce que tu m'apportes.

A ma grand-mère, paulette, ton « unique » petite fille passe enfin sa thèse ! Il était temps !
Merci pour ta bienveillance.

A mes parents, merci de m'avoir soutenue au cours des petites épreuves de la vie.

A benjamin et thibaut, mes deux petits frères. Ben, tu as toujours été mon confident, là pour moi, merci pour tout. Titi, nos bagarres sont bien loin et c'est vraiment mieux comme ça.

A tout le reste de la famille.

A tous mes anciens co-internes.

A mes ami(e)s.

Tout simplement, merci !

SERMENT

« Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

ABBREVIATIONS

BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CO ₂	Dioxyde de Carbone
CPLF	Congrès de Pneumologie de Langue Française
CPT	Capacité Pulmonaire Totale
FiO ₂	Fraction inspirée en Oxygène
HTA	Hypertension Artérielle
IAH	Index d'Apnées Hypopnées
IC	Intervalle de Confiance
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRA	Insuffisance Respiratoire Aiguë
IRC	Insuffisance Respiratoire Chronique
NS	Non Significatif
PaCO ₂	Pression artérielle en dioxyde de carbone
PaO ₂	Pression artérielle en oxygène
pH	Potentiel Hydrogène
PPC	Pression Positive Continue
SAOS	Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
SOH	Syndrome Obésité Hypoventilation
USIR	Unités de Soins Intensifs Respiratoires
VEMS	Volume Expiratoire Maximum à la première Seconde
VNI	Ventilation Non Invasive

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	18
LE SYNDROME OBESITE HYPOVENTILATION.....	19
GENERALITES.....	19
I) HISTORIQUE	19
II) DEFINITION	20
III) EPIDEMIOLOGIE	20
1- Prévalence	20
2- Age.....	21
3- Sexe.....	21
4- Groupe ethnique.....	22
IV) PHYSIOPATHOLOGIE	22
1- Les conséquences de l'obésité sur la mécanique respiratoire : baisse de la compliance du système respiratoire.....	22
2- Le dysfonctionnement des centres respiratoires	23
3- Le rôle de la leptine.....	23
4- Rôle des apnées obstructives du sommeil.....	24
V) TABLEAU CLINIQUE ET CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	25
VI) BILAN PARACLINIQUE	26
1- Exploration fonctionnelle respiratoire	26
a. La gazométrie artérielle diurne.....	26
b. Les volumes pulmonaires mobilisables et non mobilisables	26
2- Enregistrement polysomnographique	27
3- Bilan de comorbidités	27
VII) CONSEQUENCES DU SOH	28
1- Morbidité.....	28

2- Mortalité.....	28
VIII) PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SOH.....	29
1- Traitement de l'insuffisance respiratoire chronique : ventilation non invasive, pression positive continue et oxygénothérapie	29
2- Traitement de l'obésité	29
3- Traitement des comorbidités.....	30
TRAVAIL PERSONNEL	31
I) OBJECTIFS DE L'ETUDE	31
II) MATERIEL ET METHODE	31
1- Etude et le lieu	31
2- Population et période d'étude	31
3- Critères d'inclusion.....	32
4- Critères d'exclusion	32
5- Modalités du recueil des données	32
6- Données collectées à T0, T1 et T2.....	33
7- Critères diagnostiques de SAOS.....	33
8- Morbidité.....	33
9- Mortalité.....	34
10- Analyses statistiques	34
III) RESULTATS.....	34
1- Caractéristiques au diagnostic de SOH.....	34
a. Mode de révélation du SOH	34
b. Sexe	34
c. Age au diagnostic de SOH	35
d. Index de masse corporelle	35
e. Comorbidités	35
f. Diagnostic de syndrome d'apnées obstructives du sommeil	36

g. Données de gazométrie artérielle au diagnostic de SOH	36
h. Volumes pulmonaires à l'évaluation initiale.....	36
i. Modalités thérapeutiques au diagnostic de SOH	36
2- Evolution des données entre T0 – T1 et T1 – T2.....	38
a. Variation de l'index de masse corporelle (IMC).....	38
b. Variation de pH, PaCO ₂ et PaO ₂ /FiO ₂ entre T0 – T1 et T1 – T2.....	39
c. Variation de la CVF, VEMS et CPT entre T1 et T2	41
d. Evolution des modalités thérapeutiques entre T0 et T2 et adhérence au traitement	42
e. Morbidité	43
f. Mortalité.....	44
IV) DISCUSSION.....	44
V) CONCLUSION.....	49
BIBLIOGRAPHIE	50

INTRODUCTION

Les conséquences respiratoires de l'obésité généralement sous-estimées ont un impact majeur sur la morbidité et la mortalité dans cette pathologie fortement croissante en occident [1]. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) et le syndrome obésité hypoventilation (SOH) constituent les deux principales complications respiratoires coexistant plus fréquemment dans l'obésité morbide [2]. Depuis la publication de Sullivan en 1983, le diagnostic et le traitement du SAOS ont été améliorés, permettant une meilleure reconnaissance de cette condition par les cliniciens et probablement une réduction du risque cardio-vasculaire et métabolique liée à une utilisation fréquente de la pression positive continue. Le SOH ou l'insuffisance respiratoire chronique de l'obèse est une maladie chronique associée à des complications respiratoires, cardio-vasculaires et métaboliques responsables d'une altération de la qualité de vie, d'un risque élevé d'hospitalisations récurrentes générant d'importants coûts économiques et de décès. En dépit de ces constatations, le SOH reste encore une condition largement sous diagnostiquée alors qu'il est admis que le traitement par la ventilation non invasive (VNI) a un impact positif sur la réduction du risque de développement des complications cardio-vasculaires par conséquent de la morbidité et la mortalité [3]. L'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique représente encore le principal mode de révélation de la maladie chez de nombreux patients et peut mettre en jeu leur pronostic vital immédiat. L'ensemble de ces éléments devrait favoriser une meilleure connaissance de cette pathologie par les équipes médicales afin de proposer un traitement précoce par VNI. Ainsi, le dépistage du SOH doit être un enjeu de santé publique chez les sujets obèses et surtout en cas d'obésité sévère.

LE SYNDROME OBESITE HYPOVENTILATION

GENERALITES

I) HISTORIQUE

Bien que l'identification du syndrome obésité hypoventilation (SOH) soit beaucoup plus récente et associée à l'individualisation du syndrome d'apnées du sommeil comme entité clinique grâce au développement de la polysomnographie à la fin des années 1960, sa description dans la littérature non médicale et médicale est bien antérieure. En 1836, Charles Dickens décrivait dans ses nouvelles, « *The posthumous papers of the Pickwick Club* », un jeune valet de ferme pouvant présenter des caractéristiques cliniques du SOH marquées par une obésité, des œdèmes des jambes et un endormissement facile en toutes circonstances [4]. En médecine, la description princeps du SOH appartient à Auchincloss *et al.*, qui en 1955 rapportaient un cas d'obésité sévère associée à une somnolence diurne excessive, une polyglobulie, une insuffisance cardiaque droite et une hypoventilation alvéolaire aux gaz du sang [5]. Les similitudes avec le personnage de Joe décrit par Charles Dickens, conduisirent Bickelmann et Burwell en 1956 à adopter le terme de « syndrome de Pickwick » pour désigner cette forme d'insuffisance respiratoire chronique hypercapnique de l'obèse [6, 7]. Cependant, avant l'avènement des enregistrements polysomnographiques, il était difficile de distinguer les patients ayant un syndrome d'apnées du sommeil de ceux présentant un SOH puisque pouvant partager des aspects cliniques et ce d'autant que les deux pathologies peuvent coexister chez l'obèse. Gastaut *et al.* publiaient en 1965 les premières données polysomnographiques des manifestations épisodiques nocturnes et diurnes du syndrome de Pickwick [7]. Le terme de syndrome obésité hypoventilation a été adopté dans la littérature médicale depuis la publication de Rochester et Enson en 1974 au profit du syndrome de Pickwick considéré comme une source de confusion avec le syndrome d'apnées du sommeil [8].

Pendant près de deux décennies après cette étude des concepts pathogéniques mécaniques et circulatoires, le SOH est tombé dans l'oubli et son intérêt observé au cours des vingt dernières années est étroitement associé à l'explosion de l'épidémie de l'obésité dans les pays

occidentaux, en particulier aux Etats-Unis et au développement de la ventilation non invasive dans le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique.

II) DEFINITION

Le syndrome obésité hypoventilation est défini par la présence d'une hypoventilation alvéolaire chronique diurne caractérisée par une pression partielle du sang artériel en gaz carbonique (PaCO_2) supérieure à 45 mmHg chez des sujets obèses ayant un index de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m^2 en l'absence de toute autre cause d'hypoventilation alvéolaire. En effet, le SOH est considéré comme un diagnostic d'exclusion après avoir éliminé une pathologie respiratoire chronique obstructive ou restrictive, une hypoventilation alvéolaire centrale congénitale ou une hypothyroïdie sévère pouvant induire une hypercapnie chronique. Par conséquent, le diagnostic du SOH nécessite la réalisation d'un bilan fonctionnel respiratoire préalable. L'hypoxémie observée dans le SOH n'est pas proportionnelle au degré d'hypoventilation alvéolaire et une pression partielle du sang artériel en oxygène (PaO_2) inférieure à 70 mmHg est souvent associée à une $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$. La coexistence fréquente d'apnées obstructives du sommeil dans cette condition a conduit de nombreux auteurs à intégrer les troubles respiratoires du sommeil dans les critères diagnostiques du SOH [9]. Récemment, le terme de syndrome obésité hypoventilation malin a été introduit dans la littérature médicale pour désigner les patients ayant une hypoventilation alvéolaire liée à une obésité sévère ($\text{IMC} > 50 \text{ kg/m}^2$), associée à une hypertension artérielle systémique (HTA), un diabète, un syndrome métabolique, une hypertrophie ventriculaire gauche avec dysfonction diastolique, une hypertension pulmonaire et une dysfonction hépatique [10].

III) EPIDEMIOLOGIE

1- Prévalence

Il n'y a pas de données disponibles de prévalence du SOH dans la population générale bien que supposée importante du fait de l'épidémie croissante de l'obésité et notamment de

l'obésité morbide dans le monde. En effet, les premiers cas publiés de SOH concernaient des patients avec une obésité sévère et des 16 patients de l'étude de Rochester et Enson pesant entre 94 et 200 kg, cinq (31%) avaient un poids supérieur à 150 kg [8]. Les chiffres disponibles de prévalence du SOH sont indirects et proviennent d'études de patients présentant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS). En 1985, Bradley rapportait une prévalence de 14% parmi 50 patients ayant un SAOS [11]. Chaouat [12] et Laks [13] en 1995 rapportaient une prévalence de 10% et 43% parmi respectivement 265 et 100 malades SAOS. Les différences de prévalence de SOH dans ces études sont surtout liées au design des études ainsi qu'aux caractéristiques des populations analysées. Cependant, la prévalence du SOH semble plus élevée chez les sujets ayant une obésité sévère associée à des apnées obstructives du sommeil et ce d'autant que l'index d'apnées hypopnées est sévère [14, 15]. Une méta-analyse des études de cohortes comportant 4250 patients obèses avec des apnées obstructives du sommeil sans bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) retrouvait une prévalence de 19% [16]. Aux Etats-Unis, selon les estimations de l'obésité et surtout de l'obésité morbide, la prévalence du SOH se situerait entre 0,15 et 0,3% de la population générale [17]. Actuellement en occident, le SOH concernerait près de 10% de la population de sujets obèses et serait la deuxième cause d'insuffisance respiratoire chronique après la BPCO.

2- Age

Le SOH peut être observé dans les différentes tranches d'âge et des cas ont été rapportés chez les enfants en dehors d'une hypoventilation alvéolaire centrale congénitale ou de pathologie respiratoire restrictive sévère. Cependant, la majorité des études publiées montrent un âge moyen au diagnostic supérieur à 45 ans. L'âge moyen dans le SOH serait supérieur à celui des patients SAOS, 61 ± 11 ans *versus* 53 ± 10 ans dans la série strasbourgeoise [18].

3- Sexe

Les premiers travaux sur le SOH tendaient à montrer une nette prédominance masculine, 69% dans l'étude de Rochester et Enson. Les études récentes ne confirment pas cette tendance avec dans certaines une proportion plus élevée de SOH chez la femme [19, 20]

4- Groupe ethnique

Les seules études disponibles nord-américaines ayant évalué la prévalence selon les groupes ethniques suggèrent une fréquence plus élevée du SOH dans la population afro-américaine, laquelle présente aussi une prévalence plus importante de l'obésité sévère comparée aux autres populations [21]. Par ailleurs, le SOH associé au SAOS apparaît moins fréquent dans la population asiatique [22].

IV) PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes d'apparition de l'hypoventilation alvéolaire chez certains obèses ne sont pas totalement compris et seraient probablement multifactoriels. Pour un même degré d'obésité, l'hypoventilation alvéolaire n'est pas constamment observée chez tous les sujets.

Cependant, la correction de l'hypercapnie à court terme sous ventilation mécanique en l'absence de modification de l'IMC, de la production du CO₂ ou du volume de l'espace mort suggère que l'hypercapnie dans le SOH est essentiellement due à une baisse de la ventilation alvéolaire. De nombreux mécanismes physiopathologiques expliquant l'hypercapnie dans le SOH ont été proposés et les dernières hypothèses suggérées dans la majorité des cas sont : les contraintes mécaniques liées à l'obésité elle-même sur le système respiratoire responsables d'un coût excessif du travail respiratoire, le dysfonctionnement des centres respiratoires, le rôle de la leptine et enfin la place importante des apnées du sommeil [23, 24].

1- Les conséquences de l'obésité sur la mécanique respiratoire : baisse de la compliance du système respiratoire

L'obésité engendre un coût excessif du travail respiratoire pour mobiliser la paroi thoracique et l'abdomen. La baisse de la compliance de la cage thoracique est constante dans l'obésité. Cependant, pour un poids identique, la réduction de la compliance thoracique est plus marquée chez les sujets ayant un SOH en comparaison des obèses non hypercapniques (60% *versus* 20%) [25]. Une baisse de la compliance pulmonaire est également rapportée dans l'obésité du fait d'une augmentation du volume sanguin et d'une réduction de la capacité résiduelle fonctionnelle par fermeture prématurée des voies aériennes des bases. Si la réduction importante de la compliance du système respiratoire dans le SOH ne semble pas

totale à être expliquée par l'obésité, le travail respiratoire est 3 fois plus élevé dans cette condition et représente un coût énergétique supplémentaire [26]. La charge importante imposée aux muscles respiratoires induirait une fatigue à long terme de ces muscles comme cela est montré par la baisse de la pression inspiratoire et expiratoire maximale observée dans le SOH avec une obésité morbide, même si ceci n'a pas toujours été confirmé par la mesure de la pression transdiaphragmatique.

Par ailleurs, l'augmentation des résistances des voies aériennes supérieures plus marquée dans le SOH, comparée aux patients SAOS obèses normocapniques, jouerait un rôle supplémentaire dans le coût excessif du travail respiratoire. Bien qu'encore débattu, l'ensemble de ces contraintes mécaniques pourrait expliquer en partie l'hypoventilation alvéolaire dans le SOH.

2- Le dysfonctionnement des centres respiratoires

Le rôle d'une dysfonction des centres respiratoires reste controversé dans le SOH. Bien que citée dans les mécanismes de l'hypoventilation du SOH, la dysfonction des centres respiratoires dans cette condition ne semble pas primitive mais plutôt secondaire et en partie liée à l'émoussement de la commande respiratoire induite par l'hypercapnie chronique elle-même. En effet, une restauration de la sensibilité des centres respiratoires à l'hypercapnie et l'hypoxie est observée chez plusieurs patients quelque temps après l'instauration d'une ventilation mécanique.

Les facteurs contribuant à la baisse de la sensibilité des centres respiratoires dans le SOH sont encore discutés, en particulier le rôle de l'obésité elle-même (contraintes mécaniques), les prédispositions génétiques, la résistance à la leptine et les troubles respiratoires du sommeil.

3- Le rôle de la leptine

La leptine, hormone synthétisée par les adipocytes agissant au niveau de l'hypothalamus pour provoquer la satiété, est un stimulant ventilatoire. Chez les souris déficientes en leptine, présentant une obésité morbide et une hypercapnie, la perfusion de leptine corrige l'hypoventilation alvéolaire [27, 28]. Les résultats de ces travaux ont fait discuter du rôle de la leptine dans la dysrégulation de la commande respiratoire évoquée dans la physiopathologie

du SOH chez l'homme. Le taux sérique de la leptine est anormalement augmenté chez les obèses et proportionnel à l'adiposité de l'individu. La production excessive de CO_2 chez les obèses est associée à une augmentation de la leptine sérique qui stimule d'avantage la ventilation et explique l'absence d'hypercapnie chez la grande majorité des sujets sévèrement obèses.

La constatation de taux sériques de leptine plus élevés chez les obèses hypercapniques en comparaison aux sujets normocapniques pour un niveau d'obésité identique peut être liée à une résistance à la leptine dont le mécanisme pourrait être un déficit de transport à travers la barrière hémato-méningée. Le taux sérique de leptine chuterait après un traitement par ventilation non invasive chez les patients SOH.

4- Rôle des apnées obstructives du sommeil

Les études polygraphiques ou polysomnographiques révèlent que plus de 80% de patients SOH ont concomitamment des apnées obstructives du sommeil. Cependant, la présence d'apnées obstructives du sommeil n'est pas un facteur prédictif d'hypercapnie diurne et ne serait donc pas un élément indispensable au développement de l'hypoventilation alvéolaire chez l'obèse. Le rôle des apnées obstructives du sommeil est fortement suggéré dans la physiopathologie du SOH en raison de la correction de l'hypercapnie chez certains patients après traitement efficace des apnées par pression positive continue [29].

La transition de l'hypercapnie aiguë nocturne durant l'apnée du sommeil à l'hypoventilation alvéolaire diurne a été modélisée de la façon suivante : l'apnée du sommeil entraîne une accumulation du CO_2 qui est éliminé par l'hyperventilation inter apnée. Une hyperventilation inter apnée insuffisante ou une altération de la réponse ventilatoire va aboutir à une accumulation du CO_2 et une augmentation de la rétention des bicarbonates afin de maintenir l'équilibre acido-basique. La lente élimination des bicarbonates va induire une alcalose métabolique avec pour conséquence une hypoventilation alvéolaire aggravant encore l'accumulation du CO_2 durant l'hyperventilation inter apnée nuit après nuit et constituant un cercle vicieux [30].

V) TABLEAU CLINIQUE ET CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Dans la plupart des cas, le diagnostic de SOH est souvent méconnu et posé tardivement. En effet parmi les patients ayant un SOH admis à l'hôpital, seul 9% à 20% ont un diagnostic antérieur connu de SOH [19, 31]. Ce retard diagnostique est associé à des hospitalisations répétées et à des coûts de santé élevés. L'âge au diagnostic se situe souvent entre 50 et 60 ans. La maladie est révélée soit lors d'un bilan de comorbidités de l'obésité ou surtout par un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique nécessitant une hospitalisation en Unité de Soins Intensifs (ou de Réanimation) et le recours à une assistance ventilatoire en urgence. Habituellement, le tableau clinique est marqué par une dyspnée d'effort chronique d'aggravation progressive, souvent négligée, et rapportée par le patient à l'obésité. L'apparition d'œdèmes des membres inférieurs est beaucoup plus tardive et signe la décompensation du SOH. La somnolence diurne, les céphalées matinales, la fatigue et les troubles de la concentration sont plutôt associés à un SAOS présent dans la grande majorité des cas. Cependant, une somnolence diurne excessive est plus fréquemment retrouvée chez les patients SOH en comparaison des patients SAOS sans SOH [32]. L'examen physique révèle une obésité sévère et l'IMC est souvent supérieur à 40 kg/m². Une revue de la littérature de 16 études incluant 757 patients SOH montrait un IMC moyen à 44 kg/m² [32]. L'auscultation cardiaque difficile dans ce contexte peut révéler une augmentation du B2 au foyer pulmonaire faisant suspecter une hypertension pulmonaire. Les patients en décompensation cardiaque droite peuvent présenter de volumineux œdèmes périphériques et un cas d'œdème scrotal massif révélant un SOH a été rapporté chez un homme âgé de 36 ans, s'améliorant après correction de l'insuffisance respiratoire [33]. L'examen pulmonaire révèle uniquement une diminution bilatérale du murmure vésiculaire.

VI) BILAN PARACLINIQUE

1- Exploration fonctionnelle respiratoire

a. La gazométrie artérielle diurne

Elle permet de confirmer le diagnostic de SOH en mettant en évidence une hypoxémie et une hypercapnie ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$). Cependant, les niveaux de perturbation de la PaO_2 et de la PaCO_2 observés dépendent du mode de révélation du SOH. En effet lorsque le diagnostic de SOH est fait en état stable, les valeurs de PaO_2 et de PaCO_2 se situent respectivement entre $51 \pm 8,2$ et $59 \pm 7 \text{ mmHg}$ et entre $58,5 \pm 11,2$ et $49 \pm 3 \text{ mmHg}$ [1, 34]. Dans cette situation le pH est souvent normal aux alentours de $7,4 \pm 0,033$ [1]. Quant aux patients diagnostiqués pendant les épisodes de décompensation respiratoire aiguë, les anomalies gazométriques sont beaucoup plus sévères avec une acidose respiratoire non compensée. Les données gazométriques obtenues chez 173 patients SOH (IMC à $42 \pm 6 \text{ kg/m}^2$) en IRA étaient un pH à $7,22 \pm 0,08$, une PaCO_2 à $84 \pm 18 \text{ mmHg}$ et un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à $171 \pm 40 \text{ mmHg}$ [31]. Le taux de bicarbonates est habituellement augmenté. Une valeur supérieure à 27 mmol/l est proposée par certains auteurs comme critère de définition ou outil de dépistage du SOH en l'absence d'autre cause d'alcalose métabolique.

b. Les volumes pulmonaires mobilisables et non mobilisables

Les volumes pulmonaires sont généralement préservés même dans l'obésité sévère à l'exception d'une réduction du volume de réserve expiratoire pouvant expliquer une hypoxémie isolée dans certains cas. Les résultats fonctionnels respiratoires obtenus chez 105 sujets obèses (IMC à $46 \pm 9 \text{ kg/m}^2$) sans SOH, éligibles pour une chirurgie bariatrique montraient une capacité vitale forcée (CVF) à $102 \pm 15\%$ de la valeur prédite, un volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) à $95 \pm 14\%$ de la valeur prédite et une capacité pulmonaire totale (CPT) à $102 \pm 15\%$ de la valeur prédite (abstract CPLF 2014).

Cependant, dans le SOH, il existe habituellement un déficit ventilatoire restrictif souvent léger ou modéré. Dans l'étude de Kessler *et al.*, la capacité vitale (CV), le VEMS, la CPT et le

rapport VEMS/CV étaient respectivement de $79 \pm 16\%$, $70 \pm 17\%$, $78 \pm 11\%$ et $69 \pm 7\%$ de la valeur prédite [18].

2- Enregistrement polysomnographique

La polysomnographie réalisée à distance de tout épisode de décompensation respiratoire aiguë est indispensable pour mieux caractériser le patient SOH et adapter les modalités thérapeutiques. En effet, on distingue habituellement le SOH isolé sans SAOS (10 à 20%), et le SOH associé à un SAOS (80 à 90%). Si la prévalence des apnées obstructives et d'hypopnées du sommeil est particulièrement élevée dans cette population, elles sont aussi sévères. Dans l'étude de Priou *et al.*, 94% des 130 patients pris en charge pour un SOH avaient un IAH $>15/h$ et l'IAH/h médian était à $82,9 \pm 36,4$ [35]. Par ailleurs, si les apnées obstructives s'intègrent facilement dans l'entité SAOS associée, les hypopnées parfois prédominantes chez plusieurs patients sont difficiles à classer puisque pouvant correspondre aux épisodes d'hypoventilation nocturne de l'obèse. Le nadir de la désaturation durant le sommeil au cours du SOH se situe à 65% (59 à 76%) et l'index de désaturation médian $\geq 3\%$ est souvent sévère à $80,1 \pm 30,1\%$ [32, 35]. En raison de la sévérité des troubles respiratoires nocturnes, la qualité du sommeil est altérée avec une réduction nette de la quantité de sommeil lent profond et paradoxal.

3- Bilan de comorbidités

Le bilan à la recherche de comorbidités fait partie intégrante de la prise en charge du patient SOH. L'existence fréquente d'une HTA (75 à 86%), d'une cardiopathie gauche (41%), d'un diabète de type 2 (51 à 54%) et d'une dyslipidémie (43 à 53%) dans les séries de Priou et Borel [35, 36], justifie cette évaluation multidisciplinaire chez ces patients à risque de morbidité et mortalité élevées. Par ailleurs, la présence d'une hypothyroïdie associée est recherchée et rapportée chez 6% des patients dans l'étude de Nowbar [19]. A noter qu'une hypothyroïdie sévère avec manifestation clinique est rarement observée dans cette population.

VII) CONSEQUENCES DU SOH

1- Morbidité

Les pathologies cardio-vasculaires et métaboliques associées, nettement plus fréquentes dans le SOH, comparé aux obèses sans SOH sont responsables d'une morbidité importante. La prévalence élevée de l'insuffisance cardiaque congestive ou de l'hypertension pulmonaire plus fréquente que chez les sujets obèses SAOS (50% *versus* 15%) explique les épisodes répétés de décompensation cardio-respiratoire aiguë ainsi que les hospitalisations récurrentes avant l'initiation du traitement du SOH et générant des dépenses de santé importantes. Nowbar *et al.*, rapportaient un taux d'hospitalisations en réanimation de 40% chez 47 patients SOH évalués prospectivement et comparés à 103 sujets ayant une obésité similaire sans SOH [19].

2- Mortalité

En dépit du nombre limité d'études et de leur caractère non contrôlé ou rétrospectif en majorité, le SOH non traité est actuellement associé à un risque de mortalité élevée. Dans l'étude de Nowbar *et al.* [19], la mortalité à 18 mois après la sortie d'hospitalisation était de 23% parmi les 47 patients. Bien que seuls 13 patients acceptaient une ventilation à domicile dans cette étude, cette mortalité à court terme élevée pouvait être expliquée par la sévérité de l'insuffisance respiratoire. Pour Budweiser *et al.* [37], les variables associées au pronostic du SOH sont le niveau d'hypoxémie, du pH ainsi que les marqueurs de l'inflammation. Les récents travaux tendent à confirmer le bénéfice de la ventilation non invasive sur la réduction de la mortalité dans le SOH [38].

VIII) PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SOH

1- Traitement de l'insuffisance respiratoire chronique : ventilation non invasive, pression positive continue et oxygénothérapie

L'avènement de la ventilation non invasive en pression positive a modifié la prise en charge thérapeutique du SOH laquelle reposait antérieurement sur la ventilation par trachéotomie. Un nombre croissant de patients SOH est actuellement traité par VNI. En dépit de l'absence de groupes contrôles dans la plupart des études évaluant la VNI chez les patients présentant un SOH, elles confirment toutes l'efficacité de cette technique de ventilation sur la correction des symptômes et de l'hypoventilation alvéolaire avec des résultats comparables à ceux obtenus dans certaines affections pariétales thoraciques comme la cyphoscoliose [20]. La place de la pression positive continue (PPC) dans le traitement du SOH n'est pas bien établie en raison des résultats contradictoires rapportés dans la littérature [39]. Cependant, certaines équipes recommandent la PPC initialement chez les patients SOH associé à un SAOS lorsque l'hypoventilation alvéolaire est légère à modérée et que le SAOS est sévère [29]. La persistance d'une hypoventilation alvéolaire après 3 mois de traitement en dépit de la correction des apnées justifie l'instauration d'une VNI dans un second temps. L'hypoxémie dans le SOH n'étant pas uniquement liée à l'hypoventilation alvéolaire, plus de 50% des malades nécessitent une oxygénothérapie à la prise en charge initiale et celle-ci est souvent interrompue après quelques mois de ventilation. Ceux poursuivant une oxygénothérapie au long cours semblent avoir un moins bon pronostic.

2- Traitement de l'obésité

La correction de l'obésité devrait être le traitement étiologique du SOH. Une réduction de l'IMC inférieur à 30 kg/m² s'accompagnerait de la correction de l'hypoventilation alvéolaire. La prise en charge nutritionnelle seule a peu d'effet sur la perte pondérale dans cette population en raison de la sévérité de l'obésité chez la grande majorité des patients.

Cependant, celle-ci devrait être proposée à tous les patients SOH associée à une reprise de l'activité physique régulière.

Si la chirurgie bariatrique est actuellement reconnue comme le traitement le plus efficace de l'obésité sévère, cependant, peu de patients SOH sont sélectionnés pour cette technique chirurgicale probablement devant un risque de mortalité péri opératoire plus élevé comparé aux obèses avec un SAOS isolé. L'effet de la perte de poids après chirurgie bariatrique sur l'amélioration de l'hématose a été rapporté par Sugerman *et al.*, chez 31 patients SOH [40]. Durant le suivi à long terme, les auteurs signalaient une aggravation gazométrique chez 12 malades liée à une reprise pondérale.

3- Traitement des comorbidités

L'approche thérapeutique du SOH est multidisciplinaire en raison des comorbidités fréquentes déterminant son pronostic. Une prise en charge spécialisée complémentaire (cardiologique, métabolique) ne peut être dissociée du traitement de l'insuffisance respiratoire.

TRAVAIL PERSONNEL

I) OBJECTIFS DE L'ETUDE

Malgré l'absence de randomisation et leur faible nombre, les études publiées tendent à montrer un bénéfice de la ventilation non invasive sur la réduction de la morbidité (hospitalisations récurrentes et coûts de santé) et la mortalité dans le SOH.

L'objectif principal de notre étude est d'analyser la morbidité définie par des hospitalisations non programmées et la mortalité quelque soit la cause dans une cohorte de 70 patients présentant un SOH, traités par VNI ou par PPC dans le cadre d'une pratique clinique reflétant la « vraie vie ». Les objectifs secondaires sont d'évaluer les effets de la VNI ou de la PPC sur les échanges gazeux et les volumes pulmonaires à court et long terme ainsi que d'analyser l'adhérence au traitement.

II) MATERIEL ET METHODE

1- Etude et le lieu

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, monocentrique, réalisée dans l'ancien Service des Maladies Respiratoires et de Réanimation Respiratoire, composant actuellement le Département de Pneumologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy et comptant en son sein une Unité de Soins Intensifs (USIR) de 8 lits.

2- Population et période d'étude

La population de notre cohorte était composée de 47 patients SOH (32 femmes/15 hommes) initialement colligés entre novembre 1997 et janvier 2008 dans une étude réalisée dans le Service des Maladies Respiratoires et Réanimation Respiratoire, présentée au Congrès de Pneumologie de Langue Française en 2010 (affiche et discussion) et de 23 patients SOH consécutifs pris en charge dans le service entre février 2008 et décembre 2010, prospectivement inclus.

3- Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion des patients dans l'étude étaient :

- ♦ un âge supérieur à 18 ans
- ♦ une notion d'insuffisance respiratoire chronique hypercapnique secondaire à un SOH, associée ou non à un SAOS reposant sur les éléments du consensus définissant le SOH :
 - une obésité définie par un index de masse corporelle (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$,
 - une hypoventilation alvéolaire diurne avec une $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$.
- ♦ la notion de traitement du SOH par VNI ou PPC.

4- Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion dans la sélection des dossiers étaient :

- ♦ l'existence de toute autre pathologie respiratoire susceptible d'expliquer l'hypoventilation alvéolaire chez un patient obèse, en particulier une pathologie respiratoire obstructive (ex : BPCO) ou restrictive autre que l'obésité (ex : fibrose pulmonaire ou déformation thoracique) sévère. En effet dans ces conditions l'apparition d'une hypoventilation alvéolaire est souvent tardive et étroitement liée à la sévérité du déficit ventilatoire. Les patients ayant un déficit ventilatoire obstructif avec un rapport VEMS/CVF $< 65\%$ étaient exclus de l'analyse puisque pouvant présenter un trouble ventilatoire obstructif suffisamment sévère pour expliquer l'hypoventilation alvéolaire.
- ♦ les patients SOH refusant la VNI ou la PPC étaient exclus ainsi que ceux ayant une durée de ventilation inférieure à deux ans car ne permettant pas une évaluation de la morbidité et la mortalité à long terme.

5- Modalités du recueil des données

Pour l'ensemble des patients, le recueil des données sur dossier médical était réalisé sur trois périodes distinctes :

- T0 = période initiale correspondant au diagnostic du SOH et de l'initiation du traitement par VNI ou PPC.
- T1 = période correspondant à l'évaluation à 3 mois après l'initiation du traitement.

- T2 = période de la dernière évaluation limitée au 31 janvier 2013, ou pouvant correspondre à la date de l'arrêt de la VNI ou la PPC ou enfin à la date du décès.

6- Données collectées à T0, T1 et T2

- T0 : l'âge au diagnostic du SOH, le sexe, le poids et la taille permettant le calcul de l'IMC, le tabagisme, les comorbidités cardio-vasculaires et métaboliques (HTA, cardiopathie, diabète de type 2, hypothyroïdie et dyslipidémie), le mode de révélation du SOH [insuffisance respiratoire aiguë (IRA) ou chronique (IRC)], le pH, la PaCO₂, le rapport PaO₂/FiO₂, l'index d'apnées hypopnées par heure de sommeil (IAH/h) pour les patients ayant bénéficié d'un enregistrement polygraphique ou polysomnographique en état stable et les modalités thérapeutiques (VNI, PPC, oxygénothérapie) étaient enregistrés.

- T1 : le pH, la PaCO₂, le rapport PaO₂/FiO₂, la CVF, le VEMS, la CPT, le rapport VEMS/CVF, les modalités thérapeutiques (VNI, PPC, oxygénothérapie) et l'IAH/h obtenu à distance de l'épisode d'insuffisance respiratoire aiguë étaient recueillis.

- T2 : les données de T1, l'IMC, et la durée d'utilisation de la VNI ou la PPC obtenue à partir des relevés des prestataires assurant la ventilation à domicile.

7- Critères diagnostiques de SAOS

En accord avec les précédentes études publiées dans le SOH, nous avons retenu le diagnostic de SAOS associé si les patients avaient un IAH >15/h. Soixante-neuf patients bénéficiaient d'un enregistrement polysomnographique ou polygraphique.

8- Morbidité

La morbidité dans cette étude, correspondant à des hospitalisations non programmées survenues pendant le traitement par VNI ou PPC, était définie comme tout événement médical nécessitant une hospitalisation en urgence. Les hospitalisations non programmées en dehors du service étaient rapportées dans le dossier médical par le patient lui-même durant les contrôles de suivi biannuel du SOH.

9- Mortalité

A partir des dossiers médicaux, nous avons enregistré tous les décès, quelque soit la cause, uniquement chez les patients encore traités par VNI ou PPC à la dernière évaluation de l'insuffisance respiratoire chronique. Les malades ayant interrompu leur traitement durant la période de l'étude étaient perdus de vue et n'étaient pas inclus dans cette analyse.

10- Analyses statistiques

Les résultats de l'ensemble des variables étaient exprimés en moyenne ($\pm$ écart type). Le diagnostic de SOH ayant été fait dans deux situations cliniques distinctes (IRA ou IRC), un test du Khi-2 était utilisé pour comparer les variables entre les deux groupes de patients. L'analyse de la survie à 1, 2, 3, 5 et 10 ans était faite selon la méthode de Kaplan – Meier et l'intervalle de confiance à 95% était calculé pour chaque période. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

III) RESULTATS

1- Caractéristiques au diagnostic de SOH

Entre novembre 1997 et décembre 2010, soixante-dix patients présentant un diagnostic de SOH, traités par VNI ou PPC étaient inclus.

a. Mode de révélation du SOH

L'IRA hypercapnique était le principal mode de révélation du SOH chez 42 patients (60%). 28 malades (40%) étaient pris en charge initialement en état stable (IRC).

b. Sexe

La cohorte était composée de 45 femmes (64%) et 25 hommes (36%). Il n'y avait pas de différence de sexe entre le groupe IRA et IRC (Tableau 1).

c. Age au diagnostic de SOH

L'âge moyen au diagnostic pour l'ensemble de la cohorte était de $60,5 \pm 11,2$ ans et ne différait pas entre les deux groupes de patients ($60,33 \pm 12,4$ ans dans le groupe IRA *versus* $60,82 \pm 9,3$ dans le groupe IRC).

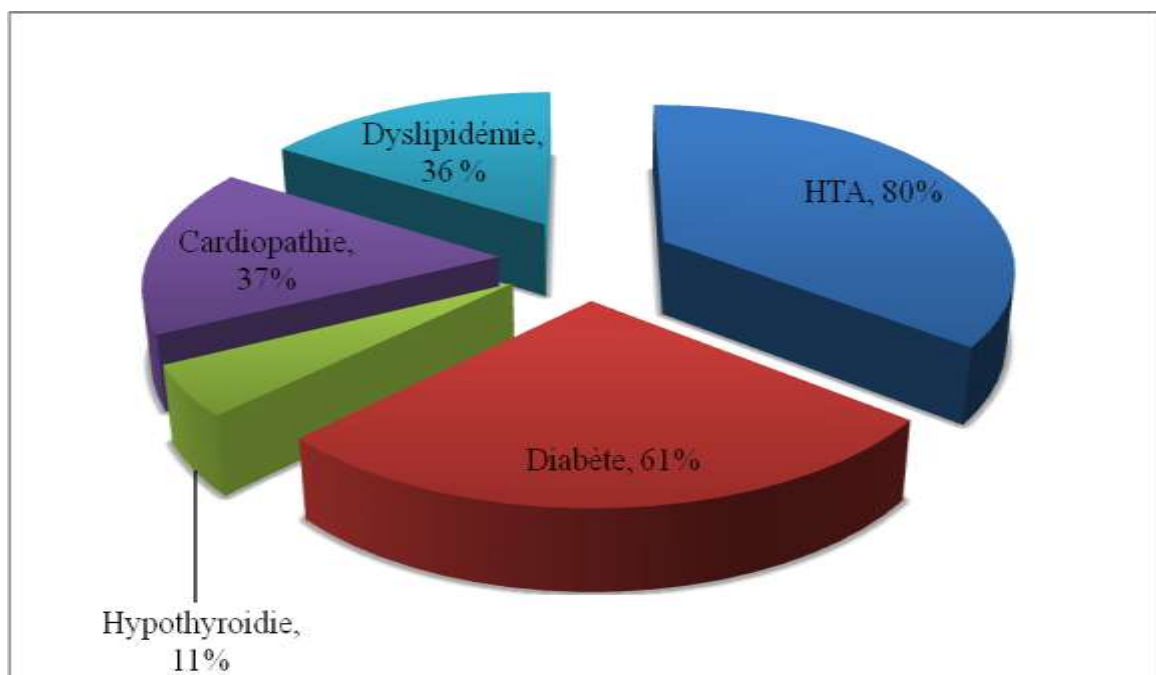
d. Index de masse corporelle

L'obésité était sévère pour l'ensemble de la cohorte et l'IMC moyen était à $49,5 \pm 10,2$ kg/m². Il n'y avait pas de différence significative ($p = 0,33$) d'IMC entre les patients diagnostiqués en IRA ($50,5 \pm 10$ kg/m²) et ceux en IRC (48 ± 10 kg/m²).

e. Comorbidités

Le tabagisme était noté chez 33 patients (47%). Une HTA, une cardiopathie, un diabète de type 2, une hypothyroïdie et une dyslipidémie étaient retrouvés respectivement dans 80%, 37%, 61%, 11% et 36% des cas (Figure 1). Il n'y avait pas de différence de comorbidités entre les deux groupes (Tableau 1).

Figure 1 : Diagramme des comorbidités de l'ensemble de la cohorte



f. Diagnostic de syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Soixante-neuf patients (98,6%) avaient des données d'enregistrement polygraphique ou polysomnographique dans le bilan initial du SOH avec un IAH/h moyen à $38,5 \pm 30,6$. Les patients diagnostiqués en état stable avaient un IAH/h à $44,1 \pm 34,6$ comparé à $34,8 \pm 27,6$ pour le groupe IRA ($p = 0,24$). Cinquante et un patients (72,8%) avaient les critères diagnostiques de SAOS (IAH > 15/h), 31 dans le groupe IRA (73%) et 20 dans le groupe IRC (71%).

g. Données de gazométrie artérielle au diagnostic de SOH

Pour l'ensemble de la cohorte la valeur moyenne du pH, de la PaCO₂ et du rapport PaO₂/FiO₂ était respectivement $7,35 \pm 0,07$, $62,4 \pm 14,6$ mmHg et $232,7 \pm 51,9$ mmHg. Il existait une différence significative entre les patients en IRA et ceux en état stable pour le pH ($7,33 \pm 0,8$ *versus* $7,38 \pm 0,03$; $p = 0,01$), la PaCO₂ ($69,5 \pm 14$ *versus* $51,9 \pm 6,2$ mmHg ; $p < 0,01$) et la PaO₂/FiO₂ ($210,6 \pm 46,6$ *versus* $265,9 \pm 40,9$ mmHg ; $p < 0,001$).

h. Volumes pulmonaires à l'évaluation initiale

L'évaluation initiale des volumes pulmonaires à T1 montrait un déficit ventilatoire restrictif modéré pour l'ensemble de la cohorte avec une CVF à $62,5 \pm 18,3\%$, un VEMS à $59,7 \pm 19,1\%$, une CPT à $78,7 \pm 16,2\%$ et un rapport VEMS/CVF à $76,7 \pm 8,3\%$. Il n'y avait pas de différence significative des volumes pulmonaires entre les deux groupes (Tableau 1).

i. Modalités thérapeutiques au diagnostic de SOH

A la sortie d'hospitalisation, tous les patients étaient traités par ventilation mécanique. Soixante-trois patients étaient traités par VNI (90%) dont 41 dans le groupe IRA (97,6%). Parmi les 7 malades traités par PPC, 6 étaient diagnostiqués en état stable (21,4%). 36 patients (51%) bénéficiaient d'une oxygénothérapie supplémentaire, 25 malades dans le groupe IRA (59,5%) et 11 dans le groupe IRC (39,2%).

Tableau 1 : données démographiques, fonctionnelles respiratoires et thérapeutiques à l'évaluation initiale (T0)

	Total n=70	IRA n=42	IRC n=28	p
Sexe n (%)				
Femme	45 (64)	30 (67)	15 (54)	NS
Homme	25 (36)	12 (33)	13 (46)	NS
Age au diagnostic an	60,5 ± 11,2	60,33 ± 12,4	60,82 ± 9,3	NS
IMC kg/m ²	49,5 ± 10	50,5 ± 10	48 ± 10	NS
Tabac n (%)	33 (47)	21 (64)	12 (36)	0,625
Comorbidités n (%)				
HTA	56 (80)	35 (62)	21 (38)	0,52
Cardiopathie	26 (37)	19 (73)	3 (27)	0,12
Diabète de type 2	43 (61)	24 (56)	19 (44)	0,44
Hypothyroïdie	8 (11)	5 (62)	3 (38)	NS
Dyslipidémie	25 (36)	9 (36)	16 (64)	0,002
IAH/h	38,5 ± 30,6	34,8 ± 27,6	44,1 ± 34,6	0,24
SAOS n (%)	51 (72,8)	31 (73)	20 (71)	NS
pH	7,35 ± 0,07	7,33 ± 0,08	7,38 ± 0,03	0,01
PaCO ₂ mmHg	62,4 ± 14,5	69,5 ± 14,4	51,9 ± 6,2	0,01
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	232,7 ± 51,9	210,6 ± 46,6	265,9 ± 40,9	< 0,001
CVF %	62,5 ± 18,3	59,2 ± 17,7	67,1 ± 18,5	NS
VEMS %	59,7 ± 19	56,2 ± 18,4	64,6 ± 19,4	NS
VEMS/CVF %	76,7 ± 8	76,8 ± 8,5	76,4 ± 8,3	NS
CPT %	78,7 ± 16,2	78 ± 13,8	80 ± 19,2	NS
VNI n (%)	63 (91,4)	41 (97,6)	22 (78,5)	0,014
PPC n (%)	7 (8,6)	1 (2,3)	6 (21,4)	0,014
Oxygénothérapie n (%)	36 (51)	25 (59,5)	11 (39,2)	0,14

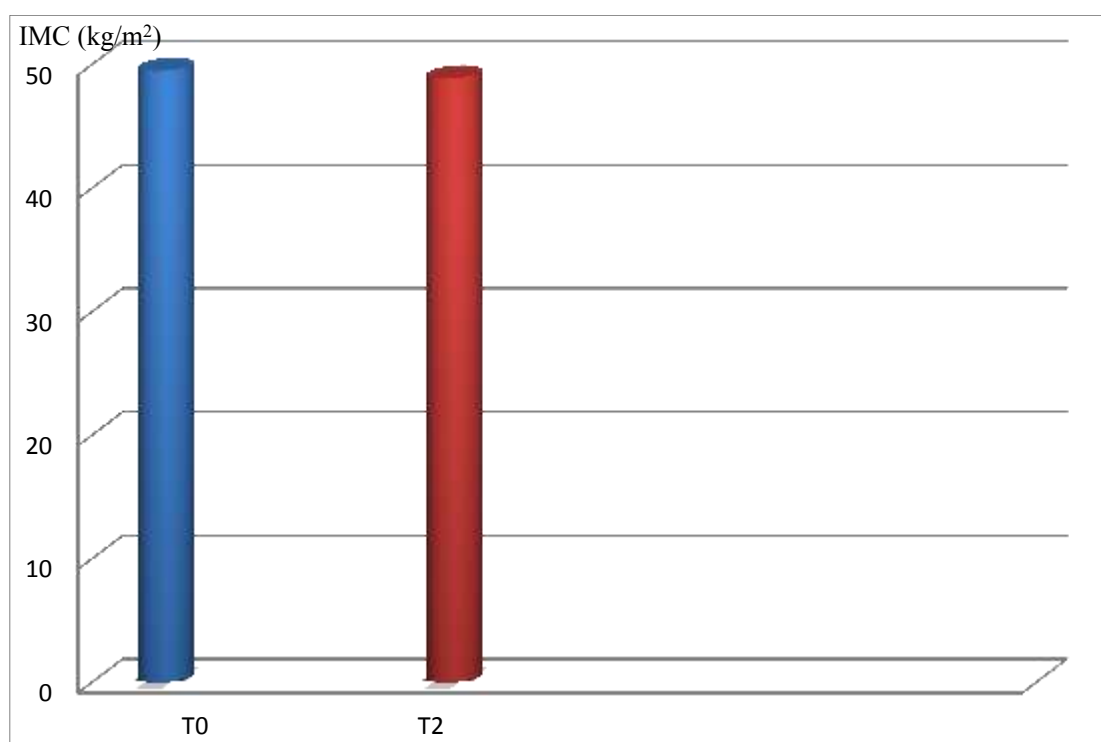
IMC=index de masse corporelle ; SAOS=syndrome d'apnées obstructives du sommeil ; IAH/h=index d'apnées hypopnées par heure ; CVF=capacité vitale forcée ; VEMS=volume expiratoire maximal à la première seconde ; CPT=capacité pulmonaire totale ; VNI=ventilation non invasive ; PPC=pression positive continue ; NS = non significatif

2- Evolution des données entre T0 – T1 et T1 – T2

a. Variation de l'index de masse corporelle (IMC)

Pour l'ensemble de la cohorte, entre T0 et T2, il n'y avait pas de variation significative de l'IMC, à $49,5 \pm 10,24 \text{ kg/m}^2$ au diagnostic du SOH et à $48,9 \pm 9,8 \text{ kg/m}^2$ en fin de suivi (Figure 2). Durant cette période de suivi, 5 patients (7%) bénéficiaient d'une chirurgie bariatrique. Leur IMC moyen variait de $56,8 \text{ kg/m}^2$ [51 - 65 kg/m^2] avant chirurgie à $43,4 \text{ kg/m}^2$ [39 - 48 kg/m^2] après chirurgie.

Figure 2 : Evolution de l'IMC entre T0 et T2 pour l'ensemble de la cohorte



b. Variation de pH, PaCO₂ et PaO₂/FiO₂ entre T0 – T1 et T1 – T2

Entre T0 et T1, pour l'ensemble de la cohorte, l'amélioration du pH, de la PaCO₂ et du rapport PaO₂/FiO₂ était significative, respectivement de $7,35 \pm 0,07$ à $7,41 \pm 0,03$ ($p < 0,001$), de $62,4 \pm 14,6$ mmHg à $43,6 \pm 4,3$ mmHg ($p < 0,001$) et de $232,7 \pm 51,9$ mmHg à $319,5 \pm 37,4$ mmHg ($p < 0,001$) (Figure 3 et 4). Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes à T1 pour le pH ($7,42 \pm 0,02$ versus $7,39 \pm 0,03$; $p=0,06$) et le rapport PaO₂/FiO₂ (316 ± 41 versus $322 \pm 35,1$ mmHg ; $p=0,5$). Cependant, il existait une diminution plus significative de la PaCO₂ chez les patients diagnostiqués en IRA ($42,6 \pm 4$ mmHg versus $45,1 \pm 4,3$ mmHg ; $p=0,015$). Ces trois paramètres gazométriques ne variaient pas significativement entre T1 et T2 (Figure 3 et 4), sans différence entre les groupes IRA et IRC (Tableau 2).

Figure 3 : Evolution de PaCO₂ et PaO₂/FiO₂ entre T0 – T1 et T1 – T2 pour l'ensemble de la cohorte et selon le mode de révélation du SOH

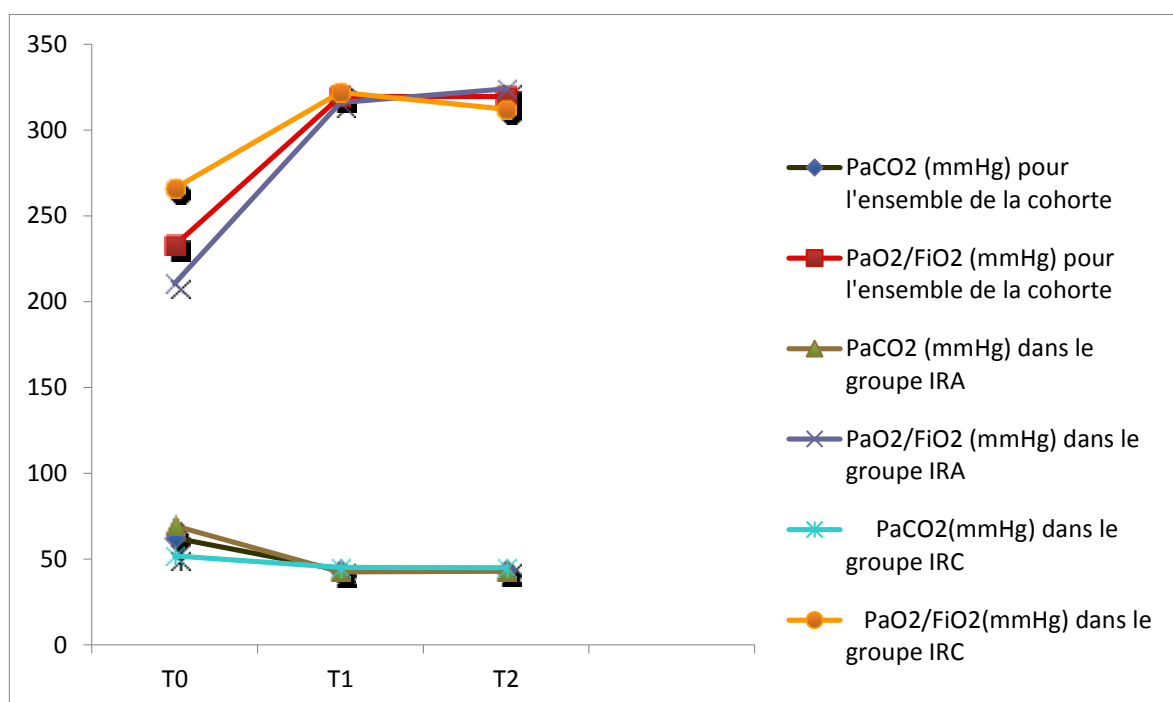


Figure 4 : Evolution du pH entre T0 – T1 et T1 – T2 pour l'ensemble de la cohorte et selon le mode de révélation du SOH

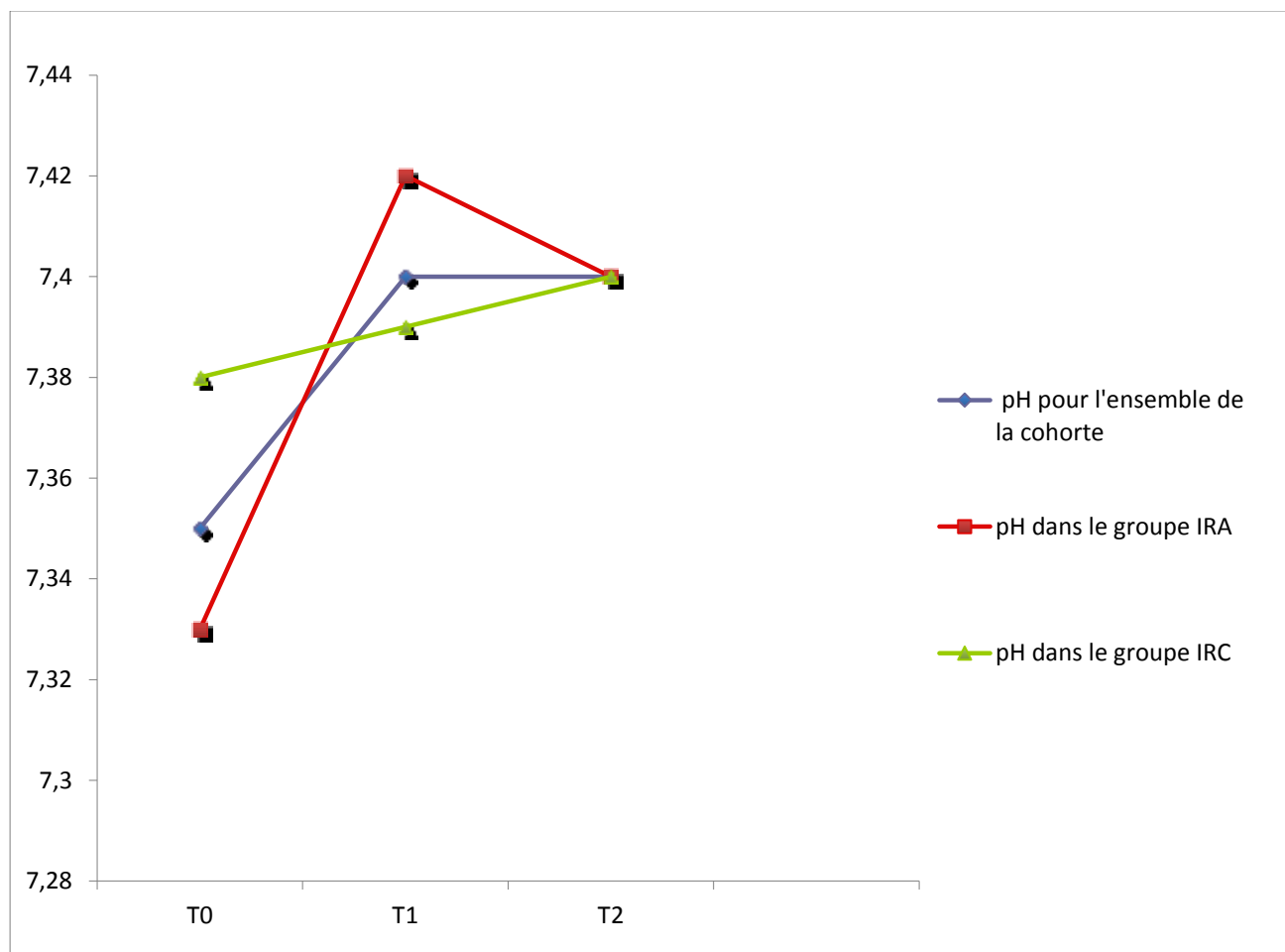


Tableau 2 : Evolution du pH, de la PaCO₂ et du rapport PaO₂/FiO₂ selon le mode de révélation

	T0		p	T1		p	T2		p
	IRA	IRC		IRA	IRC		IRA	IRC	
pH	7,33±0,8	7,38±0,03	0,01	7,42±0,02	7,39±0,02	0,06	7,40±0,04	7,40±0,03	NS
PaCO ₂ (mmHg)	69,5±14	51,9±6,2	< 0,01	42,6±4	45,1±4,3	0,015	43±7,4	44,9±5,7	NS
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	210,6±46,6	265,9±40,9	<0,001	316±35,1	322±35,1	NS	324±53	312±54	NS

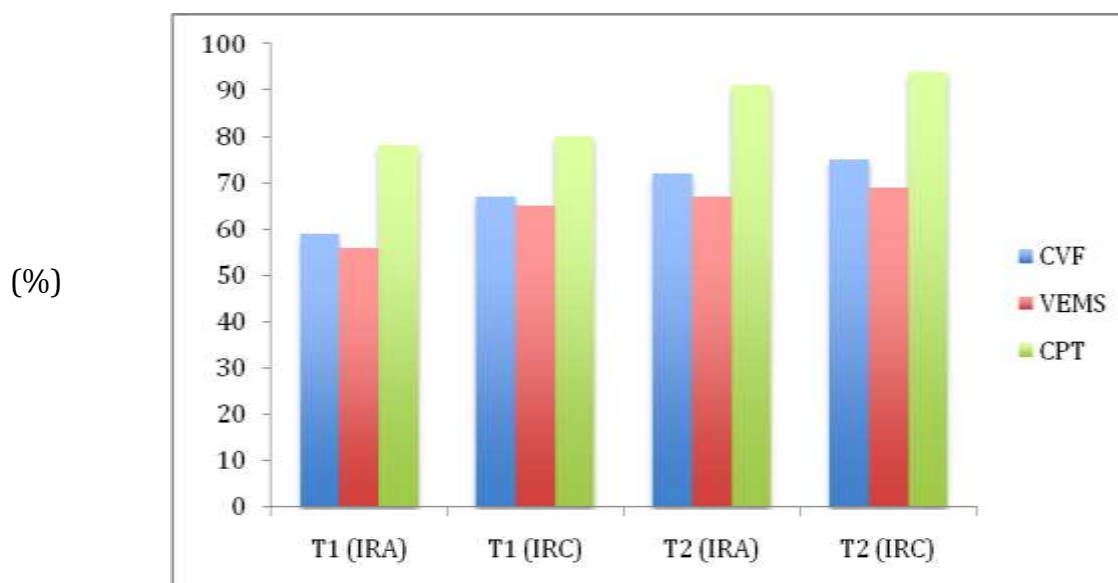
c. Variation de la CVF, VEMS et CPT entre T1 et T2

Pour l'ensemble des patients, il existait une amélioration significative des volumes pulmonaires durant le suivi entre T1 et T2. La CVF variait de $63 \pm 18\%$ à $74 \pm 19\%$ ($p < 0,05$), le VEMS de $60 \pm 19\%$ à $68 \pm 19\%$ ($p < 0,05$) et la CPT de $79 \pm 16\%$ à $93 \pm 16\%$ ($p = 0,009$) (Tableau 3). Il n'y avait pas de différence significative des volumes pulmonaires mesurés à T2 entre les deux groupes (Figure 5).

Tableau 3 : Evolution de CVF, VEMS et CPT entre T1 – T2

	T1	T2	p
CVF (%)	63 ± 18	74 ± 19	$< 0,05$
VEMS (%)	60 ± 19	68 ± 19	$< 0,05$
CPT (%)	79 ± 16	93 ± 16	0,009

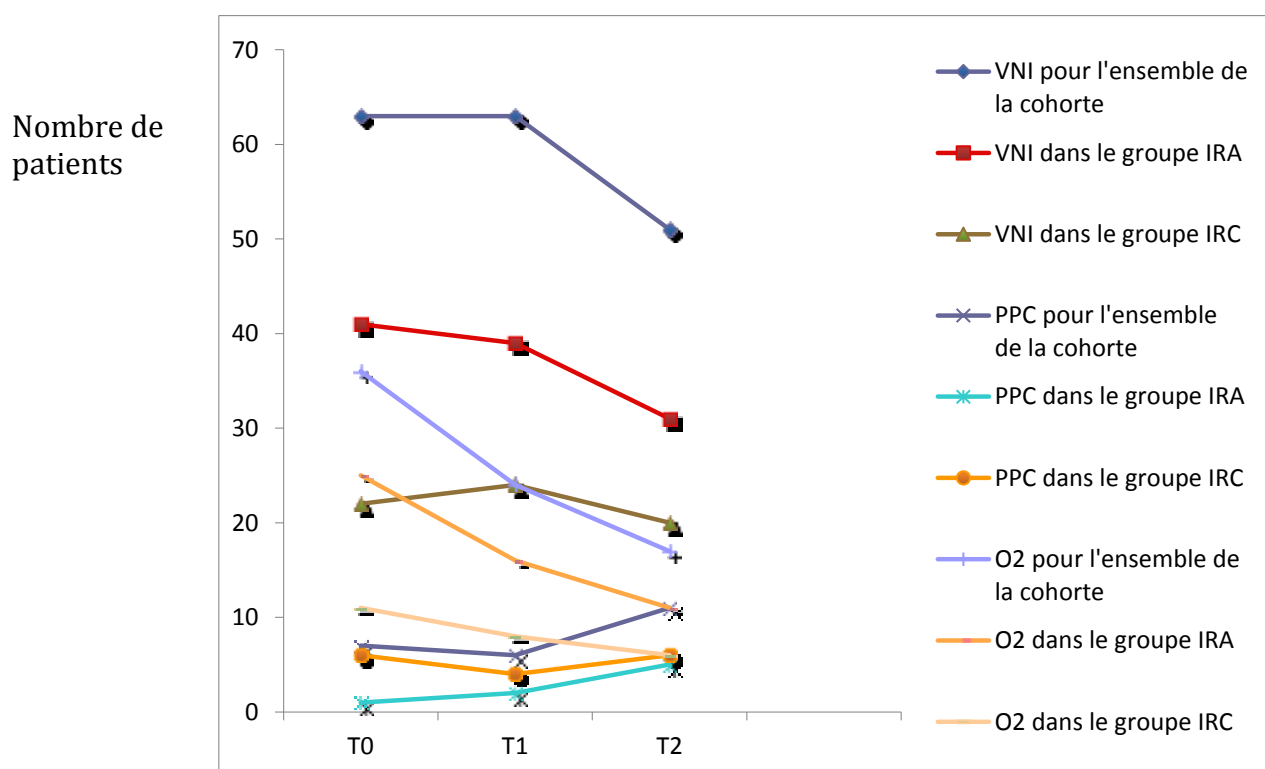
Figure 5 : Evolution de CVF, VEMS et CPT entre T1- T2 selon le mode de révélation du SOH



d. Evolution des modalités thérapeutiques entre T0 et T2 et adhérence au traitement

A T1, 69 patients (98,6%) poursuivaient le traitement, 63 patients par VNI (90%), 6 patients par PPC (9%), associé à une oxygénothérapie dans 35% des cas (16 patients dans le groupe IRA et 8 patients dans le groupe IRC). Un patient interrompait la PPC par intolérance du traitement. A la dernière évaluation (T2), 62 patients (89,8%) étaient toujours traités, 51 (82,3%) par VNI (3 sujets initialement sous PPC) et 11 malades (17,7%) par PPC (6 initialement sous VNI). Sept malades (10,1%) avaient interrompu leur traitement, 6 patients par intolérance thérapeutique (85,7%) et un en raison de la correction de l'hypoventilation alvéolaire après chirurgie bariatrique. L'oxygénothérapie était maintenue chez 17 patients (27,4%), 11 patients dans le groupe IRA (26,2%) et 6 patients dans le groupe IRC (21,4%) (Figure 6). La durée moyenne d'utilisation de la ventilation pour les patients poursuivant leur traitement était de $7,14 \pm 2,3$ heures.

Figure 6 : Evolution du nombre de patients traités par VNI, PPC et oxygénothérapie entre T0 - T1 et T1 - T2 pour l'ensemble de la cohorte et selon le mode de révélation du SOH



e. Morbidité

Durant une période de suivi de $6,1 \pm 3,2$ ans, 43 hospitalisations non programmées étaient identifiées chez 26 patients (37%). Ces hospitalisations non programmées étaient plus fréquemment observées chez les malades initialement diagnostiqués en IRA (60% *versus* 40%). Cinq malades (7%) avaient plus de deux hospitalisations non programmées durant cette période. Il s'agissait principalement d'épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique dans 39 cas (91%), secondaires à une infection respiratoire aiguë basse, une insuffisance cardiaque, une intoxication médicamenteuse volontaire, une inobservance thérapeutique et d'origine indéterminée respectivement dans 10, 8, 1, 3 et 17 cas (Tableau 4). Le délai moyen de survenue du premier événement médical indésirable rapporté après l'initiation du traitement était de 3,5 ans.

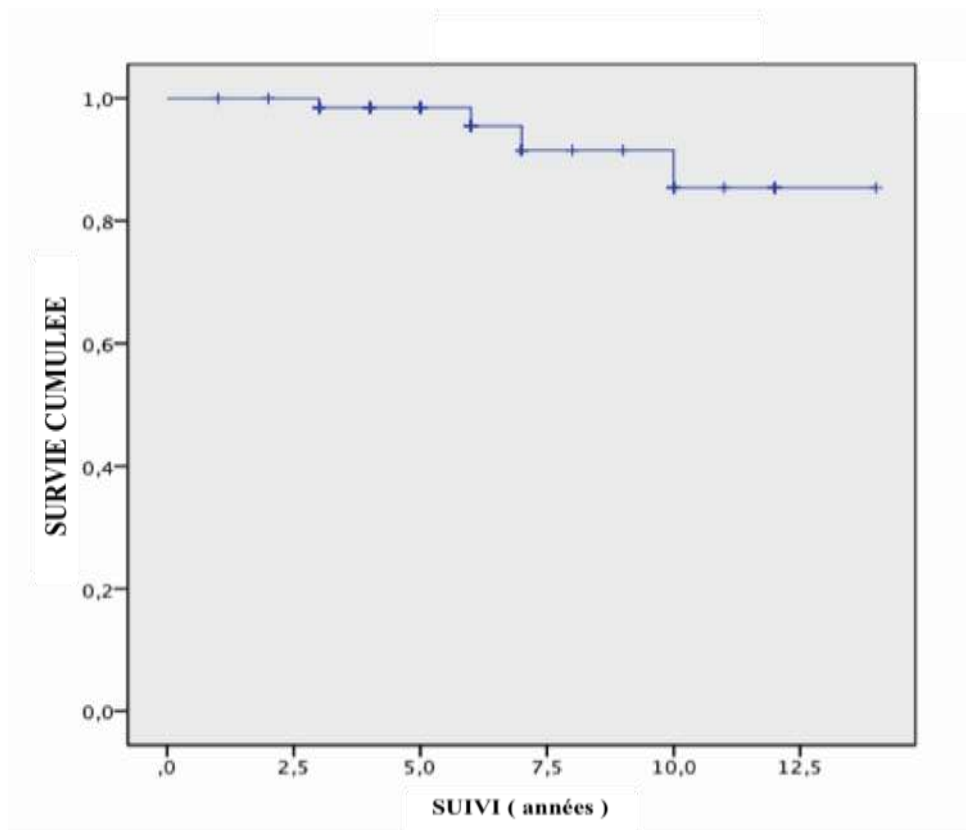
Tableau 4 : causes d'hospitalisations non programmées

Patients	Total n=26	Groupe IRA n=17	Groupe IRC n=9
-Insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique n (%)	39 (91)	29 (94)	10 (83,4)
<i>secondaire à :</i>			
infection respiratoire basse n (%)	10 (25,6)	4 (13,8)	6 (60)
insuffisance cardiaque congestive n (%)	8 (20,5)	8 (27,6)	0 (0)
indéterminée n (%)	17 (43,6)	15 (48,3)	3 (30)
inobservance de la ventilation n (%)	3 (7,7)	2 (6,9)	1 (10)
intoxication médicamenteuse volontaire n (%)	1 (2,6)	1 (3,4)	0 (0)
-Infarctus du myocarde n (%)	1 (2)	0 (0)	1 (8,3)
-Insuffisance rénale aiguë n (%)	2 (5)	2 (6)	0 (0)
-Pleurésie cancéreuse n (%)	1 (2)	0 (0)	1 (8,3)

f. Mortalité

Quatre décès (5,7%), deux dans chaque groupe étaient enregistrés pendant cette période de suivi de $6,1 \pm 3,2$ ans. Selon la méthode de Kaplan - Meier, la survie à 1, 2, 3, 5 et 10 ans était respectivement de 100%, 100%, 98,5% [IC 95% : 96 – 100%], 95,5% [89 – 100%] et 85,4% [71 – 100%] (Figure 7).

Figure 7 : Courbe de survie selon Kaplan Meier



IV) DISCUSSION

Le syndrome obésité hypoventilation (SOH) est actuellement reconnu aux USA et en Europe occidentale comme un problème de santé publique en raison des comorbidités cardiovasculaires et métaboliques multiples associées, d'importantes dépenses en santé générées par des hospitalisations répétées et du risque de mortalité élevée en l'absence de traitement spécifique de l'insuffisance respiratoire [17, 41]. La mortalité à court terme dans le SOH peut être importante en l'absence de traitement spécifique. Nowbar *et al.*, rapportent un taux de

mortalité de 23% à 18 mois [19]. Au cours des deux dernières décennies, les études publiées, le plus souvent non contrôlées, rétrospectives et de méthodologie très variée ont validé la VNI comme traitement de référence du SOH, diminuant la mortalité à court et long terme [20, 35]. Bien qu'en pratique clinique toutes les équipes médicales spécialisées dans la prise en charge de l'insuffisance respiratoire ont admis l'utilisation de la ventilation non invasive dans le traitement du SOH, cette attitude ne repose pas sur le concept de « médecine basée sur les preuves » en l'absence d'étude contrôlée randomisée, comparant les sujets SOH traités par ventilation non invasive et les sujets non traités. Aujourd'hui la réalisation de tels essais thérapeutiques apparaît non éthique.

Notre étude rétrospective évalue l'activité clinique quotidienne dans un service ayant une expérience reconnue dans la prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë et chronique. Les caractéristiques cliniques et fonctionnelles respiratoires des patients composant cette cohorte diffèrent peu des précédentes études [38]. Il existe une nette prédominance féminine dans cette population similaire à l'étude de Marik [10]. Le traitement par ventilation nasale en pression positive est souvent prescrit au décours d'une insuffisance respiratoire aiguë (60%) comme dans l'étude de Pérez de Llano *et al.* (63%), mais cependant, diffère de Priou *et al.* (29%) [42, 35]. L'existence d'une Unité de Réanimation respiratoire puis de Soins Intensifs Respiratoires au sein du service explique probablement en partie cette proportion importante de SOH révélée par une IRA. Cependant, l'IRA hypercapnique demeure encore le principal mode de révélation du SOH pour une majorité de patients [42].

Notre étude confirme les résultats précédents en montrant le bénéfice de la ventilation nasale en pression positive sur la réduction de la mortalité à court et long terme dans le SOH. Pendant la période de suivi de $6,1 \pm 3,2$ ans, le taux de décès enregistré est similaire à celui rapporté par Pérez de Llano *et al.* (5,7% *versus* 5,5%) qui comporte une proportion identique de patients diagnostiqués en IRA. Ce taux de décès apparaît inférieur à celui de Priou (18,5%) et de Budweiser (12,7%) ayant une population deux fois plus importante, respectivement 130 et 126 patients [35, 37]. Les taux de survie calculés à 1, 2 et 5 ans respectivement de 100%, 100% et 95,5% sont supérieurs à ceux de Priou (97,5%, 93%, 77,3%) et Budweiser (97%, 92% et 72%). Cependant, l'analyse de la survie dans les deux études citées inclut les patients ayant refusé ou interrompu la ventilation nasale en pression positive durant la période d'observation. Dans notre étude, le devenir des 7 patients ayant interrompu leur traitement par

intolérance de la ventilation est inconnu et le taux de décès peut être sous-estimé ici. Notre étude confirme aussi l'effet bénéfique précoce du traitement du SOH sur la réduction de la mortalité dans cette condition. Le taux de décès durant les deux premières années de traitement rapporté dans notre étude et celle de Budweiser est respectivement de 0% et 3,1%. Ces résultats favorables à court terme devraient inciter à un diagnostic précoce de la maladie. Malheureusement, cette condition reste encore largement sous-diagnostiquée. Seul un tiers des patients SOH admis à l'hôpital pour une décompensation respiratoire aiguë sortent d'hospitalisation avec un diagnostic exact [19, 31, 43]. Dans l'étude de Carillo *et al.*, seul 9% des 173 patients SOH hospitalisés pour une insuffisance respiratoire aiguë étaient traités par VNI ou PPC avant leur admission et 65% avaient déjà des antécédents de séjour en unité de soins intensifs pour IRA sans diagnostic de SOH à la sortie [31].

La morbidité est un concept complexe et son évaluation peut intégrer plusieurs paramètres tels que la susceptibilité à des hospitalisations récurrentes favorisées par la maladie chronique insuffisamment ou non traitée. Dans le SOH, le taux de réadmissions non programmées à l'hôpital, particulièrement pour des épisodes d'IRA est 7 fois plus élevé comparé aux sujets obèses eucapniques [19]. Ces hospitalisations récidivantes représentent une source importante de dépenses en santé dans cette condition [44]. La ventilation nasale en pression positive diminue significativement le nombre d'admissions à l'hôpital. Berg *et al.* rapportent une réduction de 68,4% des jours d'hospitalisation (7,9 à 2,5 jours/patient/an) après deux ans de traitement chez 20 patients SOH initialement suivis pendant cinq ans sans assistance ventilatoire [44]. Dans notre étude rétrospective, 26 patients (37,2%) vont présenter 43 hospitalisations non programmées pendant une période de suivi $6,1 \pm 3,2$ ans. Ce taux de patients réadmis à l'hôpital de façon non programmée est similaire à celui rapporté par Pérez de Llano *et al.* (35,1%) chez 54 sujets SOH traités par ventilation non invasive ou par pression positive continue durant une période d'observation de 50 ± 25 mois [42]. Les résultats similaires des deux cohortes sont notés en dépit des différences d'âge au diagnostic ($60,5 \pm 11$ versus 56 ± 13 ans), d'IMC ($49,5 \pm 10$ versus 44 ± 9 kg/m²) et de sexe féminin (64% versus 33%). Cependant, la proportion de patients diagnostiqués en IRA est identique (60% versus 63%). Les résultats de notre étude ne permettent pas de confirmer l'effet bénéfique de ventilation nasale en pression positive sur la réduction du taux d'hospitalisations non programmées du fait de l'absence de données pré thérapeutiques. En dépit de certaines

limites de l'étude, la ventilation nasale en pression positive pourrait retarder le délai de survenue d'une hospitalisation non programmée chez les patients SOH.

En comparaison des précédentes publications, les effets positifs de la ventilation nasale en pression positive sont rapidement notés sur les échanges gazeux avec une correction significative de l'hypoventilation alvéolaire, maintenus à long terme chez les patients poursuivant le traitement et ce malgré l'absence de variation de l'IMC [17, 22, 35, 45]. En dépit de la correction de l'hypoventilation alvéolaire chez les patients ventilés, la persistance d'une hypoxémie nécessitant une oxygénothérapie au long cours est plus fréquente dans notre étude (27,4%) comparée à celle de Priou *et al.* (15,4%) [35]. Dans le SOH, il est suggéré que les patients ventilés poursuivant une oxygénothérapie à long terme ont une fréquence plus élevée de cardiopathie associée. La fréquence de cardiopathie dans notre étude diffère peu de celle rapportée par Priou, 37% *versus* 40,8%. Cependant, l'obésité plus sévère ($49,5 \pm 10$ *versus* $44 \pm 8,5$ kg/m²) et l'IRA révélatrice du SOH plus fréquente (60% *versus* 29%) dans notre cohorte pourraient expliquer en partie la sévérité de l'insuffisance respiratoire chronique de base et par conséquent le maintien de l'oxygénothérapie.

Les études ayant rapporté les effets de la ventilation nasale en pression positive sur les variations des volumes pulmonaires au cours du SOH sont peu nombreuses avec des résultats contradictoires en l'absence de diminution de l'IMC. Dans notre cohorte, on observe plutôt une augmentation significative de la CVF, du VEMS et de la CPT entre les périodes T1 et T2. Heinemann *et al.* décrivent une amélioration similaire de la CV, du VEMS et de la CPT après 12 mois de ventilation chez 35 patients SOH (IMC à $45,9 \pm 8,8$ kg/m²), sans gain supplémentaire à 24 mois [45]. En l'absence de diminution de l'IMC, cette augmentation des volumes pulmonaires sous ventilation est liée à la diminution des volumes de fermeture des voies aériennes aux bases ainsi qu'au recrutement de certains territoires atelectasiés préférentiellement situés aux bases pulmonaires favorisés par l'obésité abdominale et pouvant être mis en évidence en tomодensitométrie.

Si la place de la VNI est validée dans la prise en charge du SOH, celle de la PPC n'est pas bien définie en raison de résultats contradictoires. Les premiers essais d'utilisation de la PPC dans le SOH remontent au début des années 80 concomitamment au développement du traitement du SAOS [46]. Banerjee *et al.* rapportent un taux d'échec de la PPC de 43% après

titration du niveau de pression positive chez des patients ayant un SOH sévère [39]. Cependant, dans cette étude, les patients ne répondant pas à la PPC ont un IAH résiduel encore élevé ($> 25/h$), probablement dû à une sous titration du niveau de la pression positive continue, et présentent une obésité plus sévère comparés aux 57% des répondeurs ($61,6 \pm 1,6$ versus $56,5 \pm 1,2$ kg/m², $p=0,02$). Une étude récente montre une efficacité de la PPC dans le SOH léger à modéré ($PaCO_2 < 55$ mmHg) associé à un SAOS sévère (IAH moyen à $74,7/h$) [29]. Les auteurs de cette étude ont identifié la persistance des désaturations nocturnes sévères et une $PaCO_2$ élevée après un mois de traitement comme facteurs prédictifs d'échec de la PPC à 3 mois. Dans notre cohorte, la proportion de patients traités par PPC varie de 10% à 18% durant le suivi. Dans l'étude de Pérez de Llano, la proportion de patients traités par PPC était multipliée par 6 au cours du suivi (5,5% à 32,6%). La principale raison du passage de la VNI à la PPC dans notre population est une amélioration gazométrique franche avec une hyperventilation notée sous VNI, chez 6 patients en dépit de la diminution de l'aide inspiratoire. Ces patients ne présentent pas de récurrence d'hypoventilation alvéolaire sous PPC.

Dans notre étude, le taux d'échec de la PPC après initiation du traitement du SOH est de 43% et est comparable à celui rapporté par Barnejee *et al.*. Le risque élevé d'épisodes de décompensation respiratoire aiguë hypercapnique dans cette population devrait inciter à proposer la VNI en première intention chez la majorité des patients. La PPC en première intention devrait être réservée à des patients bien sélectionnés présentant une hypercapnie légère ou modérée associée à un SAOS sévère, diagnostiqués en état stable et sans antécédent d'IRA hypercapnique. Un changement de la VNI pour une PPC pourrait être aussi proposé chez des patients stables après plusieurs mois ou années de traitement par VNI et présentant initialement un SAOS sévère.

La ventilation nasale en pression positive est un traitement contraignant et les taux d'arrêt dans le SOH varient entre 5,5% et 18,5% et la durée d'observance thérapeutique entre $6,5 \pm 2,3$ et $7,75 \pm 2,96$ heures/jour [37, 35]. Dans notre cohorte, le taux d'arrêt de la ventilation par intolérance du traitement est de 10% et la durée d'observance de la ventilation de $7,14 \pm 2,3$ heures. Au cours de la VNI, les facteurs d'intolérance du traitement sont variables (ex : interface, modes ventilatoires) et ceux-ci n'ont pas été clairement analysés dans notre étude.

Les limites de notre étude résultent principalement de son caractère rétrospectif sur une très longue période, expliquant la perte de nombreuses informations initialement non prédéfinies. Ainsi l'analyse de la morbidité basée sur le nombre d'hospitalisations non programmées peut être sous-estimée puisque pouvant être non systématiquement rapportée par le patient si l'hospitalisation ne survenait pas dans le service. Par ailleurs, l'effet de la ventilation nasale en pression positive sur la qualité de vie n'a pas été analysé, alors qu'elle est souvent altérée dans cette condition et constitue un paramètre important de la morbidité dans le SOH. Le faible effectif de cette cohorte est une autre limite dans l'évaluation d'une affection chronique fréquente dans la population générale. Cependant, le principal point fort de ce travail est la longue durée d'observation, nécessaire dans l'analyse des paramètres tels que la mortalité et l'efficacité à long terme de la ventilation dans une maladie chronique. En dépit de ces limites, nos résultats concordent avec ceux rapportés dans les précédentes études le plus souvent rétrospectives.

V) CONCLUSION

Le SOH est une complication grave de l'obésité sévère, encore sous diagnostiqué et sous-traité en dépit des preuves actuelles de l'efficacité de la VNI sur la réduction de la morbidité et de la mortalité.

Cette étude reflétant la pratique dans la « vraie vie » présente un intérêt clinique, en montrant les effets bénéfiques de la ventilation en pression positive sur la réduction de la mortalité et l'amélioration de l'hématose à court et long terme chez les patients SOH. La réduction des hospitalisations non programmées sous traitement ne peut être confirmée en l'absence de données pré-thérapeutiques. L'adhérence au traitement dans cette population est comparable aux autres patients présentant des pathologies pariétales thoraciques.

L'ensemble de ces éléments devrait favoriser une meilleure connaissance de cette condition par les professionnels de santé pour une prise en charge précoce.

BIBLIOGRAPHIE

1. Macavei VM, Spurling KJ, Loft J, Makker HK. Diagnostic predictors of obesity hypoventilation syndrome in patients suspected of having sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med* 2013;9 (9):879-84.
2. Bahammam A, Al-Jawder E. Managing acute respiratory decompensation in the morbidly obese. *Respirology* 2012;17:759-771.
3. Pepin JL, Borel JC, Janssens JP. Obesity hypoventilation syndrome : an underdiagnosed and undertreated condition. *Am J Resp Crit Care Med* 2012;186:1205-7.
4. Dickens C. The posthumous papers of the Pickwick Club. Chapman et Hall, London, published in serial form, 1836.
5. Auchincloss JH Jr, Cook E, Renzetti AD. Clinical and physiological aspects of a case of obesity, polycythemia and alveolar hypoventilation. *J Clin Invest* 1955;34(10):1537-1545.
6. Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation : a Pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956;21:811-8.
7. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Etude polygraphique des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol* 1965;112:568-79.
8. Rochester DF, Enson Y. Current concepts in the pathogenesis of the obesity hypoventilation syndrome. Mechanical and circulatory factors. *Am J Med* 1974;57(3):402-20.
9. Borel JC, Borel AL, Monneret D, Tamié R, Levy P, Pepin JL. Obesity hypoventilation syndrome : from sleep disordered breathing to systemic comorbidities and the need to offer combined treatment strategies. *Respirology* 2012;17(4):601-10.
10. Marik PE, Desai H. Characteristics of patients with the « malignant obesity hypoventilation syndrome » admitted to an ICU. *J Intensive Care Med* 2013;28(2):124-30.
11. Bradley TD, Rutherford R, Lue F, Moldofsky H, Grossman RF, Zamel N, Phillipson EA. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(5):920-4.

12. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(1):82-6.
13. Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR, Sullivan CE. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 1995;8(4):537-41.
14. Kawata N, Tatsumi K, Terada J, Tada Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2007;132(6):1832-8.
15. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007;11(2):117-24.
16. Kaw R, Hernandez AV, Walker E, Aboussouan L, Mokhlesi B. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Chest* 2009;136(3):787-96.
17. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome : a state of the art review. *Respir Care* 2010;55(10):1347-62.
18. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, Weitzenblum E. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001;120(2):369-76.
19. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, Taylor MR, Zwillich CW. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects and outcome. *Am J Med* 2004;116(1):1-7.
20. Masa JF, Celli BR, Riesco JA, Hernandez M, Sanchez De Cos J, Disdier C. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation. *Chest* 2001;119(4):1102-7.
21. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Galuska DA, Dietz WH. Trends and correlates of class 3 obesity in United State from 1990 through 2000. *JAMA* 2002;288(14):1758-61.

22. Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, Uematsu A, Katsura K, Sakurai S, Murata A, Sakakibara H, Chin K, Hida W, Nakamura H. Clinical characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan: a multi-center study. *Intern Med* 2006;45(20):1121-5.
23. Javaheri S, Simbartl LA. Respiratory determinants of diurnal hypercapnia in obesity hypoventilation syndrome. What does weight have to do with it ? *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(6):945-50.
24. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(3):292-8.
25. Suratt PM, Wilhoit SC, Hsio HS, Atkinson RL, Rochester DF. Compliance of chest wall in obese subjects. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984;57(2):403-7.
26. Verbraecken J, McNicholas WT. Respiratory mechanics and ventilatory control in overlap syndrome and obesity hypoventilation. *Respiratory Research* 2013;14:132.
27. O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley CG, Schwartz AR, Smith PL. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1477-84.
28. Marik PE. Leptin, obesity and obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118(3):569-71.
29. Salord N, Mayos M, Miralda RM, Farré A, Carreras M, Sust R, Masuet-Aumatell C, Rodriguez J, Pérez A. Continuous positive airway pressure in clinically stable patients with mild-to-moderate obesity hypoventilation syndrome and obstructive sleep apnea. *Respirology* 2013;18(7):1135-42.
30. Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 2005;118(9):948-56.
31. Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, Capilla L, Torres A. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Care Med* 2012;186(12):1279-85.
32. Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc* 2008;15(2):218-25.

33. Dreifuss SE, Manders EK. Massive scrotal edema : an unusual manifestation of obstructive sleep apnea and obesity hypoventilation syndrome. *Care Rep Med* 2013;2013:685716.
34. Weitzenblum E, Kessler R, Chaouat A. L'hypoventilation alvéolaire de l'obèse : le syndrome obésité-hypoventilation. *Rev Pneumol Clin* 2002;58(2):83-90.
35. Priou P, Hamel JF, Person C, Meslier N, Racineux JL, Urban T, Gagnadoux F. Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2010;138(1):84-90.
36. Borel JC, Roux-Lombard P, Tamisier R, Arnaud C, Monneret D, Arnol N, Baguet JP, Levy P, Pepin JL. Endothelial dysfunction and specific inflammation in obesity hypoventilation syndrome. *PLoS One* 2009;4(8):e6733.
37. Budweiser S, Riedl SG, Jörres RA, Heinemann F, Pfeifer M. Mortality and prognostic factors in patients with obesity hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med* 2007;261(4) :375-83.
38. Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2007;132:1322-36.
39. Banerjee D, Yee BJ, Piper AJ, Zwillich CW, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest* 2007;131(6):1678-84
40. Sugerman HJ, Fairman RP, Sood RK, Engle K, Wolfe L, Kellum JM. Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55(2 Suppl):597S-601S.
41. Jennum P, Kjellberg J. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: a controlled national study. *Thorax* 2011;66(7):560-6.
42. Pérez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, Veres Racamonde A, Vazquez Caruncho M, Caballero Muinelos O, Alvarez Carro C. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2005;128(2):587-94.

43. Bahammam A, Syed S, Al-Mughairy A. Sleep-related breathing disorders in obese patients presenting with acute respiratory failure. *Respir Med* 2005;99(6):718-25.
44. Berg G, Delaive K, Manfreda J, Walld R, Kryger MH. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2001;120(2):377-83.
45. Heinemann F, Budweiser S, Dobroschke J, Pfeifer M. Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2007;101(6):1229-35.
46. Rapoport DM, Sorkin B, Garay SM, Goldring RM. Reversal of the Pickwickian Syndrome by Long-term Use of Nocturnal Nasal-Airway Pressure. *N Engl J Med* 1982;307(15):931-3.

RESUME DE LA THESE :

Rappel : le syndrome obésité hypoventilation (SOH) est associé à un risque d'hospitalisations et de mortalité élevée en l'absence de traitement spécifique.

Objectifs : l'objectif principal de cette étude rétrospective est d'évaluer les effets de la ventilation non invasive (VNI) ou de la pression positive continue (PPC) sur la mortalité à court et long terme et le taux d'hospitalisations non programmées. Les objectifs secondaires sont d'analyser l'évolution des échanges gazeux, des volumes pulmonaires ainsi que l'adhérence au traitement.

Matériel et méthodes : entre novembre 1997 et décembre 2010, 70 patients (45 femmes), âgés en moyenne de $60,5 \pm 11,2$ ans, ayant un SOH diagnostiqué lors d'un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë (60%) et en état stable (40%), traités initialement par VNI (90%) ou PPC (10%) associées à une oxygénothérapie (51%) étaient inclus. 75,6% avaient un SAOS associé (IAH moyen à $38,5 \pm 30,6/h$), 80% une HTA, 61% un diabète de type 2, 37% une cardiopathie, 36% une dyslipidémie et 11% une hypothyroïdie. Les données collectées étaient: les hospitalisations non programmées rapportées durant le suivi; le pH, la $PaCO_2$ et le rapport PaO_2/FiO_2 au diagnostic (T0), à 3 mois (T1) et en fin du suivi (T2); la CVF, le VEMS, le rapport VEMS/CVF et la CPT à T1 et T2. La comparaison des variables selon le mode de révélation du SOH était réalisée par un test du Khi-2. La survie était estimée par la méthode de Kaplan - Meier. Une valeur de $p < 0,05$ était significative.

Résultats : durant la période moyenne de suivi de $6,1 \pm 3,2$ ans, aucune variation significative de l'IMC n'était notée entre T0 et T2 ($49,5 \pm 10,2$ versus $48,9 \pm 9,8$ kg/m²), sans différence entre les groupes. Quatre décès (5,7%), deux dans chaque groupe étaient enregistrés chez les patients poursuivant le traitement. Le taux de survie à 1, 2, 3, 5 et 10 ans était respectivement de 100%, 100%, 98,5% [IC 95% : 96 – 100%], 95,5% [IC 95% : 89 – 100%] et 85,4% [IC 95% : 71 – 100%]. 37% des patients présentaient des hospitalisations non programmées plus fréquemment observées dans le groupe IRA (60% versus 40%) et le délai moyen de survenue était de 3,5 ans. Entre T0 et T1, pour l'ensemble de la cohorte, l'amélioration du pH ($7,35 \pm 0,07$ à $7,41 \pm 0,03$), la $PaCO_2$ ($62,4 \pm 14,6$ à $43,6 \pm 4,3$ mmHg), la PaO_2/FiO_2 ($232,7 \pm 51,9$ à $319,5 \pm 37,4$ mmHg) était significative ($p < 0,05$), sans différence entre les groupes, excepté pour la $PaCO_2$ ($42,6 \pm 4$ mmHg versus $45,1 \pm 4,3$ mmHg ; $p=0,015$). L'hématose était stable entre T1 et T2. L'augmentation des volumes pulmonaires était significative entre T1 et T2 sans différence entre les groupes. En fin de suivi, 62 patients poursuivaient le traitement par VNI (82,3%) ou PPC (17,7%) associées à une oxygénothérapie (27,4%). Le taux d'arrêt du traitement par inobservance était de 10% et la durée moyenne d'utilisation de la ventilation de $7,14 \pm 2,3$ heures.

Conclusion : l'efficacité à court et long terme de la ventilation non invasive sur la réduction de la mortalité devrait inciter à un diagnostic précoce du SOH chez les patients obèses.

TITLE IN ENGLISH:

LONG TERM FOLLOW UP OF 70 PATIENTS WITH OBESITY HYPOVENTILATION SYNDROME (OHS) TREATED WITH NONINVASIVE VENTILATION OR CONTINUOUS POSITIVE PRESSION.

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2014

MOTS CLES : Syndrome obésité hypoventilation, ventilation non invasive, pression positive continue.

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
