



**HAL**  
open science

**”Les comorbidités et traitements à visée cardiovasculaire sont les principaux facteurs prédictifs de mortalité chez les obèses hypercapniques traités à long terme par ventilation non invasive” = ”Comorbidities and intake of cardiovascular medications are the best predictors of mortality in patients with obesity-associated hypoventilation treated with long-term non-invasive ventilation”**

Benoît Burel

► **To cite this version:**

Benoît Burel. ”Les comorbidités et traitements à visée cardiovasculaire sont les principaux facteurs prédictifs de mortalité chez les obèses hypercapniques traités à long terme par ventilation non invasive” = ”Comorbidities and intake of cardiovascular medications are the best predictors of mortality in patients with obesity-associated hypoventilation treated with long-term non-invasive ventilation”. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00679903

**HAL Id: dumas-00679903**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00679903v1>**

Submitted on 16 Mar 2012

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

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

ANNEE 2012

« Les comorbidités et traitements à visée cardiovasculaire  
sont les principaux facteurs prédictifs de mortalité chez les obèses hypercapniques  
traités à long terme par ventilation non invasive »

«Comorbidities and intake of cardiovascular medications  
are the best predictors of mortality in patients with obesity-associated hypoventilation  
treated with long-term non-invasive ventilation.»

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

Benoît BUREL

Né le trente juillet 1981 à Cherbourg (50)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE  
GRENOBLE

le 12 Mars 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean Louis PEPIN

Membres :

Monsieur le Professeur Christophe PISON

Monsieur le Professeur Jean Philippe BAGUET

Monsieur Jean Christian BOREL

« ... le soleil couchant jetait une teinte chaleureuse sur le visage de leur hôte, et faisait ressortir l'attitude somnolente du gros joufflu : il avait laissé tomber sa tête sur sa poitrine, et il était encore en train de dormir ! »

The Pickwick Papers, Charles Dickens, 1837

**Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
2011-2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophthalmologie
CHIROSSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique

DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERAGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectueuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

**Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier  
2011-2012**

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Intitulé de la discipline universitaire</b>
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie

PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie



## *Serment d'Hippocrate*

*En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

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

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

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## ***Remerciements***

***Au Jury,***

*Merci au Professeur Jean-Louis Pépin.*

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de présider ce jury de thèse. Vous avez accepté de m'accompagner dans ce travail sans me connaître. Merci pour votre énergie, votre détermination et vos conseils.

*Merci à Jean Christian Borel.*

Tu m'as aidé et suivi avec ton enthousiasme et ta compétence. Merci de m'avoir guidé tout au long de ce travail, depuis l'élaboration du projet, jusqu'à la thèse. Ta disponibilité sans faille, ainsi que tes qualités humaines m'ont beaucoup aidé.

*Merci au Professeur Christophe Pison.*

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse ; Recevez ici toute ma reconnaissance.

*Merci au Professeur Jean-Philippe Baguet.*

Merci d'avoir accepté sans hésiter de faire partie de mon jury de ce travail. J'espère qu'il vous intéressera.

***À ceux qui m'ont aidé durant ce travail,***

Merci à Nathalie Arnol et Sonia Dias-Domingos pour leurs précieux conseils sur le plan statistique, leurs disponibilités et l'aide indispensable qu'elles ont apportée. Un grand merci pour avoir suivi patiemment toutes les étapes de l'élaboration de ce projet.

Merci à l'ensemble des équipes d'*agir a dom* notamment son président Philippe Roussel pour avoir mis à disposition leurs moyens techniques et surtout humains pour réaliser ce travail.

Merci au Dr Ligeonnet, Dr Veale, Dr Pajeon, Dr Kelkel et le Dr Arbib qui m'ont permis de développer ce travail.

***A ceux qui m'ont accompagné durant mes études et mon début d'exercice...***

*Merci à l'ensemble de l'équipe du cabinet médical de Tignes : Vous m'avez fait découvrir et aimer ce métier de terrain et fait partager de très beaux moments.*

*Merci à Jean-François et Noëlle pour votre sympathie, vos compétences, vos immenses qualités humaines.*

*Merci à Gérard pour ton enthousiasme, ton humour, ton savoir-faire.*

*Merci à Christophe pour ton énergie, ta présence et ta maîtrise.*

*Merci à Céline « 1 » (la noiraude©), Cécile, Caroline, Virginie, Céline « 2 », David,*

*Vous formez une belle équipe, dynamique et chaleureuse,*

Merci à l'ensemble des chefs de service, médecins, ainsi que l'ensemble des équipes médicales et paramédicales croisées lors de mes différentes expériences à Grenoble, Annecy, Thonon. Ils resteront pour moi un excellent souvenir.

Merci aux co-externes et co-internes côtoyés avec plaisir pendant ces longues années.

Merci aussi Dr Bendamene, Pr Imbert ; par votre exemple de médecins aimant leur métier, vous avez conforté mon choix pour cet exercice.

***A ma Famille...***

A mes parents qui m'ont soutenu tout au long de ces années. Merci pour tout l'amour que vous m'avez donné et pour les conditions idéales que vous avez réunies pour permettre ma réussite. Maman, ton soutien et ta disponibilité ont tellement compté pour moi. Papa, tu m'as transmis ton sens du travail et de la persévérance. Je vous serai toujours reconnaissant de ce que vous avez fait pour moi.

Merci à ma tendre grand-mère, si précieuse à mes yeux,

A tout le reste de ma famille et belle-famille que je n'oublie pas.

*A mes amis fidèles, sans qui la vie ne serait pas aussi piquante,*

*en m'excusant de ne pas pouvoir être exhaustif!*

Brice<sup>®</sup>, Olivier, Ludo<sup>®</sup>, Gabriel, Audren, Nicolas, Arnaud, Joan, Mathieu, Yann, Pascaline,....

Ils me supportent depuis 20 ans (voire plus pour certains) et j'espère que cela va continuer encore longtemps. Merci aussi à leurs compagnes de tolérer ma présence, même si ce n'est pas facile tous les jours...

A mes amis de médecine qui m'ont soutenu et encouragé au cours de ces années d'étude et qui sont actuellement probablement en train d'attendre l'apéritif au fond de la salle ;

Antoine, Julie, Elodie, Stéphane, Marie « G », Marie « M », Arnaud, Emilie, Laure, Fanny, Virginie ...

Un merci particulier à Julien qui a tellement fait pour la promotion de la région alsace.

***Et le meilleur pour la fin : Merci à Sabine, ma tendre et douce .Merci pour ton soutien et ta complicité au quotidien. Merci de m'avoir épaulé lors de mes moments de doutes.***

# Table des matières

<b>1. Résumé .....</b>	<b>13</b>
<b>2. Présentation .....</b>	<b>15</b>
2.1 Introduction .....	15
2.2 Le Syndrome Obésité Hypoventilation. ....	16
2.3 Objectif principal de l'étude. ....	21
<b>3. Article en anglais .....</b>	<b>22</b>
Abstract .....	23
Introduction .....	24
Materials and Methods .....	25
Results .....	27
Discussion .....	29
Conclusion and Perspectives .....	31
References .....	32
<b>4. Conclusion.....</b>	<b>41</b>
<b>5. Perspectives.....</b>	<b>42</b>
<b>6. Publications.....</b>	<b>43</b>
<b>7. Bibliographie.....</b>	<b>43</b>
<b>8. Annexes .....</b>	<b>57</b>

## 1. Résumé

**Rationnel:** Les études observationnelles suggèrent que la morbi-mortalité cardiovasculaire est augmentée chez les patients obèses atteints d'insuffisance respiratoire chronique. La ventilation non-invasive nocturne (VNI) au long cours améliore la survie de ces patients hypercapniques. Cependant les facteurs prédictifs de mortalité de ces patients traités par VNI ne sont pas complètement identifiés, notamment l'influence des différentes comorbidités, des traitements médicaux et de l'observance à la ventilation non invasive.

**Méthodes:** Analyse rétrospective d'une cohorte de patients obèses hypercapniques appareillés par VNI entre janvier 2003 et juillet 2008. Les patients inclus étaient sélectionnés à partir de la base de données d'un des principaux prestataires médico-techniques de la région Grenobloise. Ils provenaient de 5 centres hospitaliers différents. Les médecins qui avaient prescrit le traitement par VNI étaient contactés. Après avoir obtenu leur accord, un investigateur (B.B) analysait le dossier médical du patient. Les paramètres recueillis et analysés étaient les données anthropométriques, respiratoires diurnes et nocturnes, les antécédents médicaux, le traitement médical précédant la mise en place de la VNI, les conditions de mise en route de la VNI (au décours d'une insuffisance respiratoire aiguë ou en état stable) ainsi que l'observance au traitement. Celle-ci était estimée avec la médiane des durées d'utilisation quotidienne. Le statut vivant ou décédé était renseigné par le prestataire ou le médecin traitant du patient. La survie était estimée par la méthode de Kaplan–Meier. La relation entre chaque variable recueillie et la survie était testée par un modèle de Cox univarié. Chaque variable univariée qui était liée à la survie (seuil  $p < 0.2$ ) était incluse dans un modèle de Cox multivarié.

**Résultats:** 107 patients (56% de femmes) étaient inclus dans l'étude. La VNI était mis en place durant une phase d'insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une hospitalisation pour

36% des patients. La durée moyenne de suivi était de  $43 \pm 14$  mois. Les probabilités de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 99%, 94% et 89%. Quinze pourcents des patients étaient désappareillés pour cause d'inobservance ou de mauvaise tolérance. Il existait une grande proportion de patients avec des facteurs de risque cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle (81%), le diabète (36%), la dyslipidémie (41%) et le tabagisme (51%). Dans l'analyse uni-variée les facteurs prédictifs de mortalité étaient l'âge (supérieur à 61 ans), la valeur du VEMS (inférieur à 66% de la théorique), le sexe masculin, une BPCO associée, le traitement par corticostéroïdes inhalés, l'initiation du traitement lors d'une décompensation respiratoire aiguë et une combinaison de traitement à visée cardiovasculaire<sup>1</sup>. L'index de masse corporelle ( $> 39.4 \text{ kg.m}^{-2}$ ) était un facteur de meilleur pronostic après 24 mois de suivi. L'observance du traitement n'avait pas d'influence sur la survie à long terme. En analyse multivariée, seule la combinaison de traitement à visée cardiovasculaire<sup>1</sup> était associée à la mortalité. Inversement, le genre féminin était un facteur de meilleur pronostic.

**Conclusion:** Cette étude montre que les comorbidités cardiovasculaires sont les principaux facteurs prédictifs de mortalité chez les patients obèses hypercapniques traités par VNI au long cours. Cela souligne que le traitement par VNI nocturne doit être associé chez ces patients à d'autres modalités de traitement comme l'activité physique ou les programmes de réhabilitation pour réduire le risque cardiovasculaire.

**Mots-Clés :** Ventilation non invasive, obésité, insuffisance respiratoire chronique, syndrome obésité hypoventilation.

<sup>1</sup>: *Incluant un diurétique et un autre traitement parmi Béta-bloquant, Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA 2), Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC), Calcium Bloquant.*

## 2. Présentation

### 2.1 Introduction

L'obésité (définie par un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 kg /m<sup>2</sup>) est un problème majeur et mondial de santé publique. En France, sa prévalence dans la population générale est estimée à 12,4%(135). L'obésité est associée à des dysfonctionnements métaboliques, hormonaux, cardiovasculaires et respiratoires menant à une mortalité surajoutée. Il est désormais reconnu que l'obésité accroît le risque de développer une pathologie cardiovasculaire et diverses pathologies cancéreuses (7). Le Syndrome d'Apnées du Sommeil (SAS), souvent associé à l'obésité (8), est considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (96,134). Au-delà de ce SAS, il apparaît qu'un sous-groupe particulier de ces patients obèses soit affecté par un tableau d'insuffisance respiratoire chronique (19). La grande majorité des obèses et même des obèses sévères ne présentent pas ce type de tableau associant hypoxémie et hypercapnie. Les causes de ce tableau d'insuffisance respiratoire chronique sont diverses, parfois intriquées. Deux principaux syndromes peuvent être rencontrés dans ce tableau. D'abord, le Syndrome Obésité Hypoventilation (SOH) défini comme la combinaison d'une obésité, d'une hypercapnie diurne ( $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ ) en dehors d'autres troubles pouvant causer une hypoventilation alvéolaire (5). Deuxièmement, « l'Overlap syndrome » défini comme la combinaison du Syndrome d'Apnées du Sommeil et la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) (32-33). L'OHS et l'Overlap syndrome sont caractérisés par une forte proportion de comorbidités cardiovasculaires (19, 35,36). Ainsi le Syndrome Obésité Hypoventilation (SOH) est caractérisé par une morbi-mortalité plus importante que chez des patients obèses normocapniques (5, 9,30). C'est une affection sévère qui est malheureusement très souvent mal diagnostiquée (5,24). Le SOH est aujourd'hui reconnu comme l'une des principales



causes d'insuffisance respiratoire chronique après la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (5, 6, 19, 27,30).

## **2.2 Le Syndrome Obésité Hypoventilation.**

### *2.2.1 Définition.*

Depuis longtemps, de nombreux médecins ont décrit un syndrome associant obésité importante, insuffisance respiratoire chronique hypercapnique et retentissement cardiaque. Ces observations ont abouti au terme de « Syndrome Pickwickien » (1, 2, 3, 4). Ce terme a pour origine la description par Charles Dickens d'un personnage ayant ces mêmes signes cliniques dans une nouvelle intitulée «The posthumous papers of the Pickwick Club » d'où ce terme utilisé pendant de nombreuses années sans définition stricte. Au vu des avancées récentes de la pneumologie moderne, notamment liées aux travaux de recherches et de thérapeutique liés au syndrome d'apnées du sommeil (SAS), une définition a été établie assez récemment (5,11, 14, 21, 22, 23, 60). Ainsi le syndrome obésité hypoventilation est défini, chez des patients obèses avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30kg/m<sup>2</sup>, par l'existence d'une hypoventilation alvéolaire chronique diurne ( $\text{PaCO}_2 \geq 45$  mm Hg), et ne présentant pas d'affection respiratoire associée susceptible d'expliquer les perturbations gazométriques (5). C'est donc une définition restrictive. Chez le patient obèse, l'apparition d'un tableau d'hypoventilation alvéolaire peut être due à ce syndrome qui possède une physiopathologie spécifique, mais aussi à d'autres pathologies distinctes ou associées, (5,11, 30) comme la BPCO ou le Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil (SAS). Ainsi, 70 à 90% des patients atteints d'OHS sont atteint d'un SAS (8, 10,60). Il existe aussi chez ces patients, une plus forte proportion d'insuffisance cardiaque congestive (15, 96,134) d'hypertension pulmonaire (60), et de diabète de type 2 (15,25) que chez des patients obèses eucapniques.

### 2.2.2 *Epidémiologie du SOH.*

Bien que la prévalence précise du syndrome OHS n'ait jamais été directement évaluée dans la population générale, notamment française, elle est actuellement évaluée à 3.7/1000 dans la population des Etats-Unis (5, 14, 132). Parmi les différents travaux épidémiologiques sur ce sujet, l'étude de Nowbar et al en 2004 (19), retrouve une prévalence de 31% de patient SOH parmi une population d'obèses ( $IMC \geq 35 \text{ kg.m}^{-2}$ ) hospitalisés américains. Mais ces études comportent souvent des biais de sélection du fait du recrutement strictement hospitalier. Par ailleurs, il existe une relation entre le degré d'obésité et la prévalence du syndrome OHS (7,12, 13, 19). Le mode de révélation du SOH est lié dans environ 50% des cas à un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë selon les principales études publiées (7,17, 22, 24). Le diagnostic est fait en hospitalier, indépendamment d'un dépistage à proprement dit. Ce mode de révélation est parfois grave et potentiellement léthal nécessitant, en fonction de l'insuffisance respiratoire, un passage en service de réanimation (7,19, 20,22, 23). L'autre mode de révélation est celui d'un dépistage dans le cadre d'un suivi pneumologique classique ambulatoire. Ceci regroupe les patients préalablement suivis pour des troubles ventilatoires (13, 16, 18) et les patients consultant un laboratoire du sommeil pour explorer des troubles ventilatoires nocturnes ou des signes d'insuffisance respiratoire chronique (12,15). Globalement on estime une prévalence spécifique du SOH située entre 10 et 20 % chez les patients en cours de dépistage en laboratoire du sommeil et jusqu'à 20 à 30 % chez les patients ayant déjà un diagnostic de syndrome d'apnée du sommeil. C'est un diagnostic spécifique réalisé par la filière spécialisée qui est malheureusement souvent méconnu. Ainsi il a été démontré que parmi les patients SOH hospitalisés, seulement 20 % avaient précédemment reçu le diagnostic (19). Concernant les symptômes, ceux-ci ne sont pas spécifiques et sont principalement une hyper somnolence diurne, une fatigue excessive et une intolérance à l'effort (55, 15, 29, 30). Différentes études montrent que l'obésité–

hypoventilation serait plus délétère que l'obésité seule, particulièrement si aucun traitement par assistance ventilatoire non invasive (VNI) n'est suivi (7, 19, 23, 30). Mais décrire précisément l'impact du Syndrome Obésité Hypoventilation sur la mortalité en l'individualisant de l'obésité ainsi que de l'ensemble des comorbidités est complexe. Dans l'étude de Nowbar et al (19), le taux de mortalité était de 23 % dix-huit mois après la mise en place du traitement, comparée à 9 % chez des patients obèses normocapniques. Une notion a été récemment abordée concernant les coûts de santé, directs et indirects, liés à cette pathologie. Les coûts de santé par an d'un patient SOH peuvent atteindre deux fois celui d'un patient sans trouble ventilatoire ou d'un patient obèse eucapnique et 6 fois celui qu'un sujet d'âge, de sexe et de statut socio-économique équivalent (26,27). L'autre conséquence socio-économique est un taux plus important d'inactivité professionnelle (26,27) et des revenus statistiquement plus faibles que la population générale (26,27).

### *2.2.3 Physiopathologie.*

La physiopathologie précise de ce syndrome, encore sujet d'étude, est probablement d'origine multifactorielle et spécifique à ce syndrome. Elle fait intervenir principalement des troubles de la mécanique respiratoire et des dysfonctionnements des centres respiratoires lors du sommeil. Tout d'abord il existe des conséquences mécaniques liées au morphotype particulier de cette population : on note une réduction de la capacité fonctionnelle (11, 12, 13, 19, 37) notamment par rapport aux obèses eucapniques (12, 25,38-42). Il a été constaté aussi une baisse de la compliance de la paroi thoraco-pulmonaire (43,44) et donc une augmentation réactionnelle du travail respiratoire (43-45). Hormis ces causes purement mécaniques, il est nécessaire d'introduire des dysfonctionnements des centres respiratoires notamment lors du sommeil. La forte prévalence du SAS dans cette population semble avoir un rôle parmi ces dysfonctionnements. Dans ce cas précis son origine est probablement une compliance plus élevée des voies aériennes supérieures par rapport à une population eucapnique (62-66). Mais

indépendamment à cela, il est nécessaire de faire intervenir une altération progressive de la chémosensibilité en réponse à l'augmentation de l'hypercapnie durant les événements respiratoires au cours du sommeil (38-42,74-85). Les facteurs hormonaux et métaboliques pourraient aussi jouer un rôle dans cette chémosensibilité avec une probable résistance à la leptine (74-86). Indirectement, le syndrome métabolique par l'augmentation de la résistance à l'insuline ainsi que l'axe hormonal somatotrope semblent aussi avoir un lien dans la physiopathologie de ce syndrome (38, 39, 42,58).

Par ailleurs, les comorbidités cardiovasculaires (74) sont très fréquentes au cours du SOH et les marqueurs biologiques d'inflammation seraient des facteurs prédictifs indépendants de mortalité (Budweiser et al 2007). Ainsi une inflammation de bas grade semble donc avoir un rôle dans cette pathologie dont l'importance et la causalité est encore à déterminer clairement.

#### *2.2.4 Traitement.*

Le traitement général du SOH peut être différencié en 2 principales entités ; le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique à visée ventilatoire et le traitement de l'obésité à proprement dit. Premièrement la ventilation mécanique nocturne par pression positive s'inscrit de manière incontournable pour palier à l'hypoventilation alvéolaire inhérente à ce syndrome. Pour ceci il existe schématiquement 2 types de traitement. Le traitement avec un seul niveau de pression ou Pression Positive continue (ou PPC, ou CPAP en anglais) ou un traitement à deux niveaux de pression, Ventilation Non Invasive (VNI). Même si le schéma de traitement spécifique du syndrome obésité hypoventilation n'est pas encore clairement déterminé, le choix entre ces 2 modalités de traitement ventilatoire par pression positive est basé principalement sur l'enregistrement des anomalies ventilatoires nocturnes (90). Il apparaît que le traitement par PPC est efficace dans le traitement de l'hypoventilation chez les patients OHS présentant principalement des apnées du sommeil entraînant une hypoventilation nocturne (90-93). Cependant, malgré la correction de

l'obstruction des voies aériennes par l'utilisation de la PPC, certains patients présentent encore un tableau d'hypoventilation (29, 42,90-94). Dans ce cas l'utilisation d'une VNI est recommandée malgré le peu d'études contrôlées randomisées comparant ces deux traitements (PPC – VNI). La ventilation non invasive a pour but d'assurer principalement une assistance respiratoire en favorisant la ventilation alvéolaire et les échanges gazeux en diminuant le travail respiratoire. Le traitement ventilatoire chez les patients SOH améliore significativement l'hypoxémie et l'hypercapnie de manière rapide ainsi que la vigilance diurne (74). Dans des études publiées, on observe une réduction importante du taux de mortalité de ces patients SOH avec un traitement par ventilation non-invasive (22, 28, 30,31). Perez de llano et al (23) retrouvait une mortalité globale des patients SOH de 46% chez ceux ayant refusé un traitement par VNI contre 6% chez ceux ayant débuté un traitement par VNI (23). Budweiser et al (30) a montré des taux de survie de ces patients appareillés par VNI à 1, 2 et 5 ans respectives de 97,1%, 92% et 70%. Mais le traitement ventilatoire n'est pas le seul élément de la prise en charge spécifique. Le traitement de l'obésité et donc la perte de poids est évidemment le traitement étiologique dans le SOH. En premier lieu la perte de poids semble directement influencer sur les apnées du sommeil liées à l'obésité. En effet, une étude a démontré que la prise de poids ou la perte de poids de 10 % de patients OHS étaient directement associées à une augmentation de 32 % ou une diminution de 26 % de l'index d'apnée-hypopnée(AHI) 101. Se pose aussi la question des chirurgies bariatriques comme l'anneau gastrique ou la gastroplastie (122-126). Il apparaît que, malgré une efficacité de ce type de traitement notamment au niveau de l'hypoventilation (56,104-108,126) les risques inhérents à ce type de chirurgie et les suites de celles-ci en font une chirurgie assez risquée à court terme (111,126). Enfin l'effet de la perte de poids non chirurgicale (par activité physique et prise en charge diététique), le traitement des comorbidités, la modification des habitudes de vie et le suivi de programme de réhabilitation musculaire et respiratoire

commencent à être le sujet de travaux spécifiques (117-119) et démontrent qu'en dépit d'une tolérance à l'effort diminuée, les effets semblent être bénéfiques.

### **2.3 Objectif principal de l'étude.**

Un certain nombre d'études ont montré qu'il existe une surmortalité chez les patients obèses atteints d'hypoventilation alvéolaire par rapport à une population de patients obèses sans hypoventilation (5, 30,31). L'apparition de ce tableau d'hypoventilation alvéolaire peut être due à différentes pathologies distinctes ou associées, rendant l'analyse des facteurs de la mortalité complexe. En corrigeant l'hypoventilation chronique, la VNI réduirait le taux de mortalité de ces patients (5, 19,30), mais ce dernier resterait plus important que celui observé dans de grandes cohortes de patients obèses «eucapniques» suivis à long terme (30, 31, 55,126). L'objectif de cette étude était d'explorer les facteurs prédictifs de mortalité dans une cohorte de patients obèses appareillés à long terme par VNI à domicile afin de déterminer les éléments pouvant expliquer cette différence.

### 3. Article en anglais

**“Comorbidities and intake of cardiovascular medications are the best predictors of mortality in patients with obesity-associated hypoventilation treated with long-term non-invasive ventilation.”**

Jean-Christian BOREL PhD<sup>1,3\*</sup> (JCBorel@chu-grenoble.fr), Benoît BUREL<sup>2\*</sup>, MD (bburel@live.fr), Renaud TAMISIER<sup>1,2</sup> MD-PhD (RTamisier@chu-grenoble.fr), Sonia DIAS-DOMINGOS<sup>1,2</sup> Msc (sdiasdomingos@chu-grenoble.fr), Patrick LEVY<sup>1,2</sup> MD-PhD (PLevy@chu-grenoble.fr) and Jean-Louis PEPIN<sup>1,2</sup> MD-PhD (JPepin@chu-grenoble.fr).

<sup>1</sup>INSERM U 1042, HP2 Laboratory, Université Joseph Fourier, Faculté de Médecine, Grenoble, F-38042, France

<sup>2</sup>CHU, Hôpital A. Michallon, Pôle Locomotion, Rééducation et Physiologie, Grenoble, F-38043, France

<sup>3</sup>AGIRadom. Research and Development department, Meylan, F-38044, France

\*The two first authors have equally participate to the work

Corresponding authors:

Jean Louis Pépin and Jean-Christian Borel

Laboratoire EFCR

CHU de Grenoble, BP217X

38043 Grenoble cedex 09- France

E-mail: jpepin@chu-grenoble.fr

Phone: (33+) 4.76.76.55.16 / Fax: (33+) 4.76.76.55.86

## **Abstract**

*Background:* The higher mortality rate in patients with obesity-associated hypoventilation is a strong rationale for long term non-invasive ventilation (NIV). The impact of co-morbidities, their medications and NIV compliance on survival of these patients remain largely unexplored.

*Methods:* Observational cohort of hypercapnic obese initiated on NIV between March 2003 and July 2008. Anthropometric measurements, pulmonary function tests, blood gases, nocturnal SpO<sub>2</sub> indices, co-morbidities, medications, conditions of NIV initiation and NIV compliance from built-in counters of devices were used as covariates. Survival curves were estimated by the Kaplan–Meier method. Univariate and multivariate Cox models allowed estimating predictive factors of mortality.

*Results:* One hundred and seven patients (56% women) in whom NIV was initiated in acute conditions in 36% were followed during 43±14 months. The 1-, 2-, 3-years survival rates were 99%, 94%, and 89% respectively. In univariate analysis, death was associated with older age (>61 years), low FEV1 (<66% predicted value), male gender, BMI\*Time, concomitant COPD, initiation of NIV in acute condition, use of inhaled corticosteroids, β-blockers, non-thiazide diuretics, angiotensin-converting-enzyme inhibitors and combination of cardiovascular drugs (one diuretic and at least one other cardiovascular agent). In multivariate analysis, combination of cardiovascular agents was the only factor independently associated with higher risk of death (HR= 5.3; 95% CI: 1.18; 23.9). Female gender was associated with lower risk of death.

*Conclusion:* Cardiovascular comorbidities represent the main factor predicting mortality in NIV-treated hypercapnic obese. In this population, NIV should be used among a combination of treatment modalities allowing a reduction in cardiovascular risk.



### **Introduction:**

Obesity is a chronic condition associated with metabolic, hormonal, cardiovascular and respiratory impairments leading to an increased rate of death <sup>1</sup>. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), commonly associated with obesity <sup>2</sup>, is also a risk factor for cardio-metabolic morbidity <sup>3,4</sup>. Beyond OSAS, a subgroup of obese patients is affected by chronic respiratory failure, characterized by diurnal hypercapnia <sup>5</sup>. Two main syndromes can be encountered in obesity-associated chronic hypercapnia. First, the Obesity Hypoventilation Syndrome (OHS), defined as a combination of obesity (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), daytime hypercapnia (PaCO<sub>2</sub>≥45 mmHg) and various types of sleep-disordered breathing after ruling out other disorders that may cause alveolar hypoventilation<sup>6</sup>. Secondly, the overlap syndrome defined as the combination of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) <sup>7-9</sup>. Indeed, COPD, OSAS and obesity acted synergistically to increase the risk of sleep hypoxemia and hypercapnia <sup>9</sup>, and therefore the secondary occurrence of chronic respiratory failure <sup>7,10</sup>. Both OHS and overlap syndrome are characterized by a high rate of cardiovascular morbi-mortality <sup>5,11,12</sup>.

Non invasive ventilation (NIV) effectively improves some traits of obesity-associated hypoventilation <sup>13</sup>. Particularly, sleep breathing disorders encountered in obesity are a modifiable obesity-associated cardio-vascular risk factor. In observational cohorts<sup>14-16</sup> NIV seems to be effective in reducing mortality in obese patients suffering from sleep breathing disorders but the overall mortality rate remains higher than long-term mortality rates observed in large cohorts of obese patients submitted to bariatric surgery <sup>17</sup>. It is possible that some key factors predicting mortality in obese patients treated with NIV have not been yet identified. The main objective of this study was to assess the factors associated with risk of death in a cohort of patients with obesity-associated hypoventilation treated with home-based long term NIV. We included as covariates for mortality a full description of comorbidities and medications which have been never included in previous mortality studies.

## **Materials and Methods:**

### *Study design and patients' selection.*

Observational cohort study of patients with obesity ( $BMI \geq 30\text{kg.m}^{-2}$ ) and hypercapnia ( $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ ) treated after hospital discharge with long term non-invasive ventilation (NIV) at home. Patients who started NIV between Mars 2003 and July 2008 were identified through a regional home-care provider database. NIV was initiated during hospitalization for acute or chronic hypoventilation in five different hospitalization centers (one tertiary university hospital, one general hospital and three centers in private practice). The presence of any other respiratory disease (history of COPD (when  $30 \% < FEV1/VC < 70\%$ ), asthma, restrictive diseases) that could participate to hypoventilation was not an exclusion criterion. We obtained ethical committee approval by “Le Comité consultatif sur le traitement de l’information en matière de recherche en santé” (C.C.T.I.R.S 11.371) and an authorization from “Commission Nationale Informatique et Liberté” (C.N.I.L), the French information technology and personal data protection authority.

### *Data collection.*

Patients' medical charts were retrospectively analyzed in each of the five centers by the same investigator (B.B). Medical and smoking history, anthropometric data, daytime and sleep respiratory parameters and usual medical treatment before NIV initiation were extracted. The condition of NIV initiation (acute respiratory failure or chronic respiratory failure) was also reported. Baseline reference arterial blood gases (ABG) should have been drawn maximum one day before NIV initiation. In acute hypercapnic respiratory failure condition, values of ABG realized under O<sub>2</sub> were considered as acceptable. Pulmonary

function tests had to be performed during the month preceding NIV initiation in order to be considered as valid data.

#### *Follow-up and outcomes.*

After hospital discharge, patients were systematically followed by the same home-care provider every three months until death or NIV discontinuation. These home visits by nurses or technicians are required in France by the health authorities before providing reimbursement for the ventilatory support. Vital status was ascertained by the home-care provider or in case of NIV discontinuation by calling the patient's general practitioner. The analysis was censored on October 1, 2010. NIV adherence was objectively assessed by built-in time counter of the NIV devices. NIV adherence was considered at 0 hour/day in patients who discontinued NIV during the survey. During follow up, patients who were switch to continuous positive airway pressure therapy (CPAP) were considered and analyzed as pursuing NIV.

#### *Data management and statistical analysis.*

Data were analyzed using SAS 9.1.3 package (SAS Institute, Cary, NC, USA) software. Continuous data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD), and categorical data as percentage. Baseline variables were compared according to conditions of NIV initiation using Kruskal-Wallis rank sum test or ANOVA. Univariate Cox proportional hazards regression models were used to determine baseline parameters (i.e at NIV initiation) that were associated with survival. Continuous data were converted to dichotomous data (> or < to the median value). Since BMI did not respect proportional risks hypothesis (time-dependant variable), it was converted to a new variable: BMI x Time. To describe the frequency and outcomes according to baseline variables, Kaplan-Meier curves were

constructed for all causes of mortality. Variables associated with survival in univariate analysis with  $p < 0.2$  were included in a multivariable Cox proportional hazards regression model (backward selection). Co-linearity between variables (defined as  $p < 0.2$  and  $r > 0.4$ ) was assessed by Pearson's or Spearman's coefficient or Cramer's V2. Variables which had more than 15% of missing values were discarded. In others variables, the missing values were replaced by median for continuous data and by the most frequent value for categorical data. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## **Results:**

### *Flow chart.*

As depicted in figure 1, a total of 107 patients who started NIV between Mars 2003 and July 2008 were included in the study. NIV was initiated either during acute hypercapnic respiratory failure (in respiratory ward (26.4%) or ICU (9.3%) respectively) or under stable state of hypercapnic chronic respiratory failure (64.4%).

### *Baseline Assessment.*

Table 1 shows the baseline characteristics according to NIV initiation conditions. As expected, PaCO<sub>2</sub>, pH and respiratory function were more severely affected in patients referred with acute respiratory failure. Medical history revealed high rates of cardiovascular co-morbidities regardless the condition of NIV initiation. However, patients referred in acute respiratory failure were significantly more likely to have a previous diagnosis of heart failure. Accordingly, these patients were more frequently treated with cardiovascular medications (antiplatelets agents, anticoagulants, non-thiazidic diuretics). Moreover, AHRF patients exhibited higher rates of COPD and were more frequently former smokers.

*Follow-up (Figure 1 and Table 2).*

For the group as a whole, the mean observation time was  $43 \pm 14$  months. 13 patients (12%) died after a mean duration of  $25 \pm 12$  months. The 1-, 2-, 3 years survival probabilities were 99%, 94% and 89%, respectively. Fifteen patients (15%) discontinued NIV because of persistent non adherence. Seven patients were switched to CPAP therapy. The mean daily use for NIV was  $5.4 \pm 3.5$  hours/day. The mean follow-up duration as well as the mean NIV adherence was similar whatever the conditions of NIV initiation. Nevertheless, patients with acute hypercapnic respiratory failure exhibited higher rates of death and they were more likely to receive additional long term oxygen therapy to NIV.

*Factors associated with risk of all-cause mortality.*

Figure 2 shows the Kaplan-Meier survival curves referring to the factors significantly associated with risk of death in univariate analysis. Table 3 displays baseline characteristics associated with the risk of death with a  $p < 0.2$  in univariate analysis. After adjudication between collinear variables, the following were included in a multivariate Cox proportional hazards regression model: Age, gender, BMI, conditions of NIV initiation, vital capacity, FEV1/VC (reflecting COPD history and intake of inhaled corticosteroids), Combination of cardiovascular agents, history of diabetes, former smoker status, additional long term O<sub>2</sub>, psychoactive drugs. Combination of cardiovascular agents was the only factor independently associated with higher risk of death in multivariate analysis. Female gender was associated with lower risk of death (Figure 3).

## **Discussion:**

The main objective of this study was to assess the factors associated with risk of death in a cohort of obese hypercapnic patients treated with home-based long term NIV. The results can be summarized as follows:

- I) A third of obese hypercapnic patients with the most severe co-morbidities were diagnosed on the occasion of an acute respiratory failure and were then initiated on NIV in the ICU or acutely in respiratory ward.
- II) Beyond the condition of NIV initiation, gender, age, BMI, history of COPD, and cardiovascular co-morbidities -objectively recognized by the use of a combination of cardiovascular medications- were associated with higher risk of death when treated by NIV.
- III) In multivariate analysis, cardiovascular co-morbidities remained the only factor independently associated with higher risk of death.

*Obesity-associated hypoventilation remains a largely undiagnosed syndrome.*

The finding that NIV was initiated in acute respiratory failure in a third of the patients of the present cohort is in accordance with previous studies<sup>18, 19</sup>. However, these studies were including patients initiated on NIV in the 1990's. Our study underscores that there is always in the current situation of knowledge a lack of screening for hypoventilation in obese patients and that initiation of NIV is dramatically delayed<sup>20</sup>. Moreover, patients initiated under NIV in acute conditions were more likely to have previously developed cardio-vascular complications favoring multiple organ failure and a higher rate of death. When initiated earlier, there is growing evidence that NIV would be efficient to reduce requirement of intensive care, general health care resources<sup>21</sup> as well as to decrease mortality rate<sup>14, 15</sup>. Taken together these results reinforce the need to improve the screening of obesity-associated hypercapnia in primary care resources. In obese patients, serum bicarbonate level above

27mMol/L would be a sensitive and low cost easily available tool to anticipate hypoventilation and help general practitioner to refer patients to respiratory physicians <sup>22</sup>.

*Survival rates in patients treated by NIV for Obesity-associated hypoventilation.*

The 2- and 3-years mortality rates were comparable in the present study compared to previous published reports <sup>14, 19</sup>. Prioux et coll <sup>19</sup> and Budweiser et coll <sup>14</sup> reported 93% and 92% of survival rate at two years compared to 94% in the present study. However, in their studies, Budweiser et coll <sup>14</sup> and Prioux et coll <sup>19</sup> were more restrictive regarding the inclusion criteria of COPD patients and they excluded subjects with FEV1/ VC < 50% and FEV1/IC < 60% respectively. In the present study, we used less restrictive exclusion criteria (FEV1 > 30% of predicted value) to better document the impact of the association between obesity-associated hypoventilation and COPD in terms of mortality. Indeed, the association between untreated sleep breathing disorders and COPD is known to increase the risk of death. This has been demonstrated for patients with mild to moderate COPD (average BMI = 30.5 ± 5.1 kg.m<sup>-2</sup>) <sup>12</sup> as well as for GOLD IV hypercapnic COPD (mean BMI = 32.3 ± 5.4 kg.m<sup>-2</sup>) already established on long term oxygen therapy <sup>8</sup>. Marin et al. <sup>12</sup> showed that in mild to moderate overlap syndrome CPAP improved survival. In the Marin study, significant limitation was that PaCO<sub>2</sub> values were not available and only a limited number of patients were treated by NIV. Our data, in hypercapnic overlap syndrome extend knowledge by demonstrating that NIV is associated with a similar survival rate compared to less severe patients treated by CPAP.

Overlap syndrome and obesity hypoventilation syndrome are sharing sleep apnea, episodes of REM hypoventilation and a high frequency of cardio-vascular co-morbidities. We firmly believe that too much separation between these two syndromes is arbitrary and does not reflect the real world of clinical practice. Accordingly, Nowbar et coll <sup>5</sup> in their paper on

obesity-associated hypoventilation reported that 38% of patients with had previously received a diagnosis of COPD. In the field of COPD, Garcia-Aymerich et al <sup>23</sup> described the cluster of “systemic COPD” characterized by obesity, a milder respiratory impairment but a higher prevalence of cardiovascular diseases.

*Cardiovascular co-morbidities: the best predictor of mortality in obese patients treated with Non-Invasive Ventilation.*

Our study extends knowledge by demonstrating that cardiovascular co-morbidities - objectively recognized by the use of a combination of cardiovascular medications are the major determinant of death in patients with obesity-associated hypoventilation treated by NIV. We have recently demonstrated in a randomized control trial that one month NIV clearly improved diurnal and nocturnal respiratory outcomes in OHS patients but cardiovascular parameters such as blood pressure, endothelial dysfunction as well as arterial stiffness remained unchanged <sup>24</sup>. Interestingly also, low grade inflammation was not influenced by NIV probably because in these morbidly obese, obesity per-se is the major explanation for persistent chronic inflammation. Although NIV has been reported as able to reduce mortality in patients with obesity-associated hypoventilation, the long-term mortality rate remains higher compared to data observed in large cohorts of obese patients submitted to bariatric surgery which address obesity complications more entirely than NIV <sup>17</sup>.

### **Conclusion and Perspectives:**

This study shows that there is always a need to better screen patients with obesity-associated hypoventilation in order to reduce the delay to initiate NIV and avoid acute respiratory failure. Beyond sleep breathing abnormalities adequately treated by NIV, persistent cardiovascular co-morbidities are the major determinant of death in these ventilated



patients. Thus, NIV should be associated with other modalities of treatment such as rehabilitation programs including physical training, weight loss and changes in lifestyle habits and appropriate medications to further improve the cardiovascular risk in patients with obesity-associated hypoventilation.

### **References:**

- 1 Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083-1096
- 2 Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:893-900
- 3 Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378-1384
- 4 Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011; 365:2277-2286
- 5 Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 2004; 116:1-7
- 6 Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care* 2010; 55:1347-1362; discussion 1363-1345
- 7 Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. Outcome of COPD patients with mild daytime hypoxaemia with or without sleep-related oxygen desaturation. *Eur Respir J* 2001; 17:848-855

- 8 Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J* 2010; 35:132-137
- 9 Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:7-14
- 10 Lee R, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17:79-83
- 11 Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Prognostic value of lung function and pulmonary haemodynamics in OSA patients treated with CPAP. *Eur Respir J* 1999; 13:1091-1096
- 12 Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:325-331
- 13 Borel JC, Borel AL, Monneret D, et al. Obesity Hypoventilation Syndrome: From Sleep Disordered Breathing to Systemic Comorbidities and the Need to Offer Combined Treatment Strategies. *Respirology* 2011
- 14 Budweiser S, Riedl SG, Jorres RA, et al. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med* 2007; 261:375-383
- 15 Heinemann F, Budweiser S, Dobroschke J, et al. Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2007; 101:1229-1235
- 16 Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001; 120:369-376

- 17 Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357:753-761
- 18 Laub M, Midgren B. Survival of patients on home mechanical ventilation: a nationwide prospective study. *Respir Med* 2007; 101:1074-1078
- 19 Priou P, Hamel JF, Person C, et al. Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2010; 138:84-90
- 20 Quint JK, Ward L, Davison AG. Previously undiagnosed obesity hypoventilation syndrome. *Thorax* 2007; 62:462-463
- 21 Berg G, Delaive K, Manfreda J, et al. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2001; 120:377-383
- 22 Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, et al. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007; 11:117-124
- 23 Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011; 66:430-437
- 24 Borel JC, Tamisier R, Gonzalez-Bermejo J, et al. Noninvasive Ventilation in Mild obesity hypoventilation syndrome: A randomized controlled trial. *Chest* 2011

**Table 1: Baseline Characteristics according to NIV initiation conditions.**

	CRF/respiratory ward , n=69	AHRF / respiratory ward, n=28	AHRF / I.C.U, n=10	p-value
Age, years	59 ± 13	63 ± 10	65 ± 8	ns
Gender, % male	42	39	70	ns
BMI, kg/m <sup>2</sup>	40.2 ± 6.7	41.4 ± 7.3	37.9 ± 5.5	ns
PaO <sub>2</sub> , kPa ( n of ABG with O <sub>2</sub> )	9.7 ± 1.5 (0)	8.9 ± 2.4 (10)	9.1 ± 2.7 (7)	ns
PaCO <sub>2</sub> , kPa	6.1 ± 0.7*#	6.7 ± 1.3 #	8.5 ± 2.3*	<0.001
pH	7.40 ± 0.03 *	7.39 ± 0.04	7.32 ± 0.07 *	0.001
VC, % predicted value	76 ± 21 *	65 ± 20*	62 ± 22	0.03
FEV <sub>1</sub> /VC, %	77 ± 14	81 ± 14	70 ± 16	ns
<b>Medical History</b>				
Former smoker, %	46.4	50.0*	90.0*	0.04
Hypertension, %	81.2	82.1	80.0	ns
Heart Failure,%	34.8*	60.7*	70.0	0.02
coronary heart disease, %	14.5	10.7	40.0	<0.1
Pulmonary Hypertension,%	8.7 #	28.6 #	30.0	0.02
Thrombo-embolism, %	5.8	14.3	10.0	ns
Stroke, %	5.8	14.3	10.0	ns
Type 2 diabetes, %	34.8	39.3	40.0	ns
Dyslipidemia, %	42.0	39.3	40.0	ns
COPD, %	21.7	35.7	60.0	0.03
Asthma, %	13.0	7.1	30.0	ns
OSA, %	72.5	57.1	60.0	ns
Depression, %	29.0	32.1	40.0	ns
<b>Medications</b>				
β-blockers, %	29.0	28.6	20.0	ns
Diuretics, %	52.2	60.7	80.0	ns
Non-thiazide diuretics, %	24.6*#	57.1*	80.0#	<0.001
Calcium antagonists , %	17.4	39.3	30.0	<0.1
CEI, %	24.6	28.6	50.0	ns
ARBs, %	34.8%	25.0	30.0	ns
Anti-platelet drugs , %	18.8#	35.7	60.0#	0.01
Anticoagulants, %	4.3*	25.0*	20.0	0.01
Statins, %	34.8	42.9	50.0	ns
Insulin, %	11.6	3.6	20.0	ns
Oral antidiabetics, %	31.9	39.3	40.0	ns
Psychoactive drugs, %	21.0	57.1	70.0	ns
Inhaled corticoids, %	27.5	21.4	60.0	<0.1

**Table 1:** Baseline Characteristics according to the condition of NIV initiation

CRF: Chronic Respiratory Failure; AHRF: Acute Hypercapnic Respiratory Failure; I.C.U: Intensive Care Unit; BMI: Body Mass Index; n of ABG with O<sub>2</sub>: number of arterial blood gases realized with additional O<sub>2</sub>; VC: Vital Capacity expressed as percentage of predicted value; FEV<sub>1</sub>/VC: Forced Expiratory Volume in one second/ Vital Capacity ratio; Heart failure included (ischemic, hypertrophic or dilated); COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; SAS: Sleep Apnea Syndrome; CEI: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors; ARBs: Angiotensin II Receptor Blockers.

\*#: represent significant difference between pairwise comparisons

**Table 2: Follow-up data according to the condition of NIV initiation**

	CRF/respiratory ward , n=69	AHRF / respiratory ward, n=28	AHRF / I.C.U, n=10	p-value
Mean daily use of NIV , <i>h/day</i>	5.2 ± 3.4	5.3 ± 3.9	5.7 ± 3.3	ns
Mean follow-up duration, <i>months</i>	45 ± 13	41 ± 15	39 ± 1	ns
Rate of death, %	7.2*	14.3	40.0*	0.01
Additional long term O <sub>2</sub> , %	13.0 #*	32.1 *	60.0 #	0.001

\*#: represent significant difference between pairwise comparisons

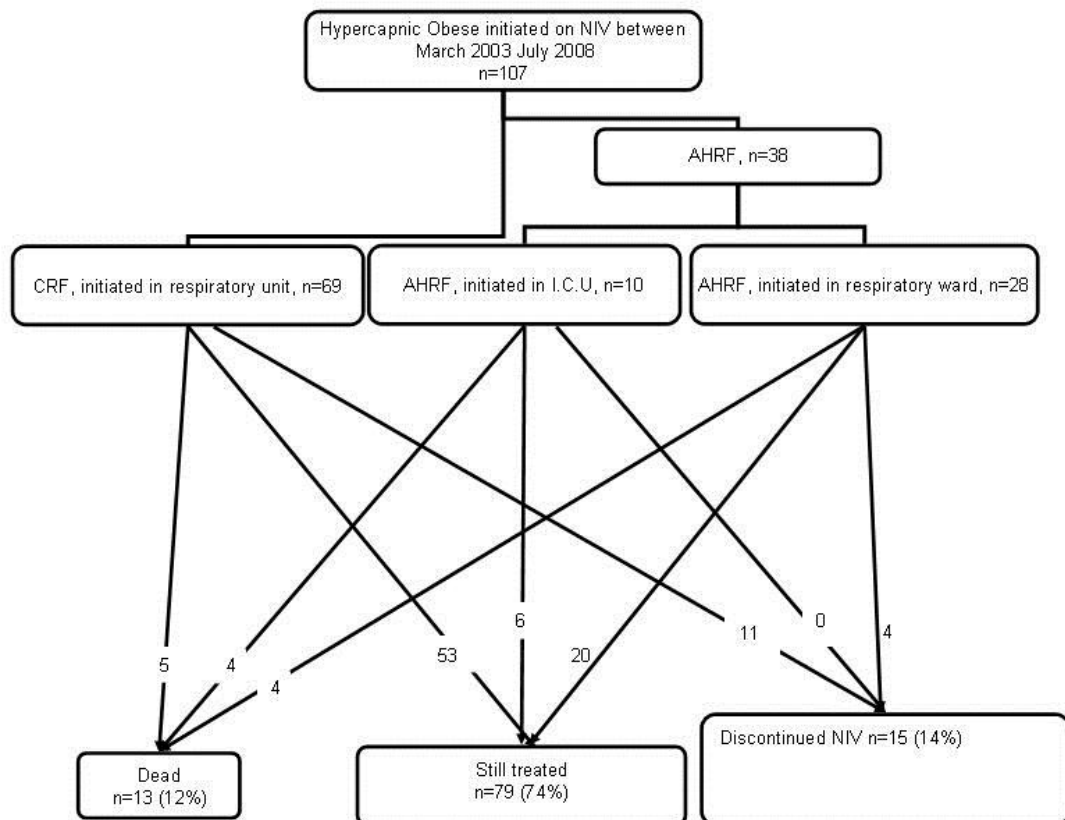
**Table 3: Factors associated with risk of all-cause mortality (univariate Cox model).**

	95% confidence		
	Hazard ratio	interval	p-value
Age (> 60.6 years)	5.464	1.2 ; 24.6	0.03
Gender (female vs male)	0.221	0.06 ; 0.8	0.02
Time *BMI ( $\geq 39.4\text{kg.m}^{-2}$ after 24 months)	0.079	0.01 ; 0.6	0.01
NIV initiation (AHRF versus CHRf)	3.24	1.1 ; 9.9	0.04
VC (> 72% predicted value)	0.228	0.05 ; 1.0	<0.1
FEV <sub>1</sub> (> 66% of predicted value)	0.2	0.04 ; 0.9	0.04
FEV <sub>1</sub> /VC (> 77.5%)	0.332	0.09 ; 1.2	<0.1
AIH (>33/h)	3.098	0.6 ; 15.3	<0.2
Mean nocturnal SpO <sub>2</sub> (> 91.4 %)	0.264	0.06 ; 1.2	<0.1
<b>Medical History</b>			
Former smoker	3.226	0.9 ; 11.7	<0.1
Type 2 Diabetes	2.224	0.7 ; 6.6	<0.2
COPD	3.112	1.0 ; 9.7	0.05
<b>Usual Medical treatment</b>			
$\beta$ -blockers, %	3.418	1.1 ; 10.2	0.03
Diuretics, %	4.274	0.9 ; 19.3	<0.1
Non-thiazide diuretics, %	6.257	1.7 ; 22.8	0.005
CEI, %	3.022	1.0 ; 9.0	0.05
Combination of cardiovascular agents, %	5.429	1.02 ; 24.5	0.03
Oral antidiabetics, %	2.568	0.9 ; 7.7	<0.1
Psychoactive drugs, %	0.368	0.1 ; 1.7	<0.2
Inhaled corticoids	4.507	1.5 ; 13.8	0.01
<b>Follow-up</b>			
Additional long term O <sub>2</sub>	2.208	0.7 ; 6.8	<0.2

**Table 3:** Factors associated with risk of all-cause mortality (univariate Cox model)

Time\*BMI: Body Mass Index; VC: Vital Capacity expressed as percentage of predicted value; FEV<sub>1</sub>: Forced Expiratory Volume in one second; AIH: Apnea Hypopnea index expressed as number of events per hour of sleep; Combination of cardiovascular agents: Combination of a diuretic and at least one other cardiovascular agent among  $\beta$ -Blockers, Calcium antagonists, Converting Enzyme Inhibitors, Antagonists II receptor blockers; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Continuous data were converted to dichotomous data (> or < to the median value); Since BMI did not respect proportional risks hypothesis (time-dependant variable), it was converted to a new variable: BMI x time. This variable should be interpreted as follows: After 24 months, BMI above  $39.4\text{kg.m}^{-2}$  is associated with lower risk of death than BMI below  $39.4\text{kg.m}^{-2}$

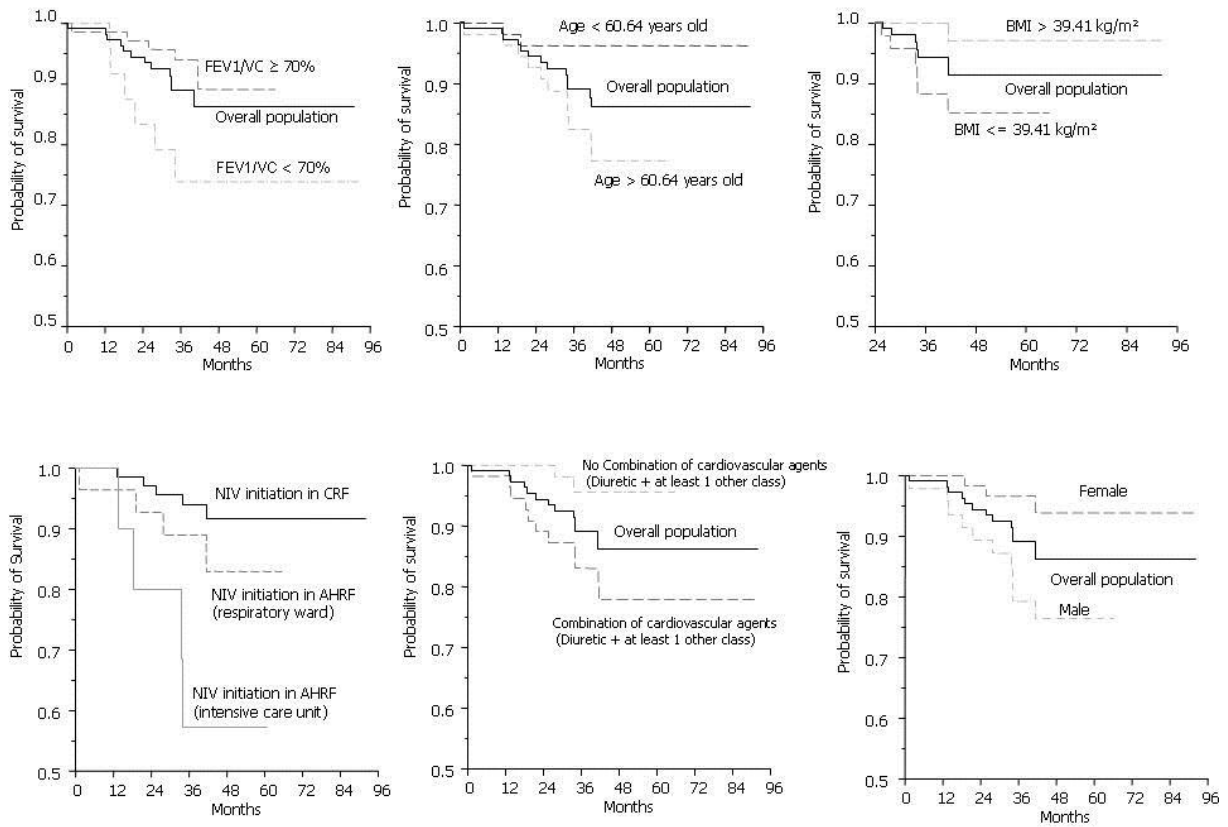
**Figure 1**



**Figure 1:** Flow chart of the survey

CRF: Chronic Respiratory Failure; AHRF: Acute Hypercapnic Respiratory Failure; I.C.U: Intensive Care Unit.

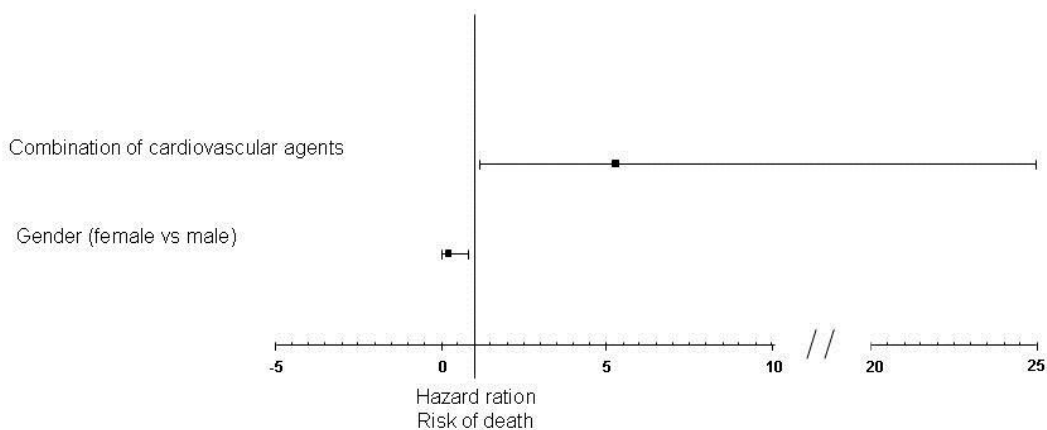
**Figure 2**



**Figure2:** Kaplan-Meier survival curves referring to BMI, gender, FEV1/VC, use of combination of cardiovascular agents and condition of NIV initiation.



**Figure 3**



	Hazard Ratio	Confidence Interval	P-value
Combination of cardiovascular agents	5.301	1.18 - 23.9	0.030
Gender (female vs male)	0.226	0.06 - 0.82	0.024

**Figure 3:** Independent factors associated with risk of all-cause mortality (multivariate Cox model).

Combination of cardiovascular agents: Combination of a diuretic and at least one other cardiovascular agent among  $\beta$ -Blockers, Calcium antagonists, Converting Enzyme Inhibitors, Antangiotensin II receptor blockers

#### **4. Conclusion**

*L' hypoventilation associée à l'obésité est une condition hétérogène.*

Nous avons montré une grande hétérogénéité au sein de cette population, notamment concernant les différents paramètres cliniques, les comorbidités et le mode de d'installation (en aigu ou chronique). On note une grande proportion de patients atteints de SAS et surtout de facteurs de risque cardiovasculaire comme l'hypertension artérielle (81%), le diabète (36%), la dyslipidémie (41%) et le tabagisme (51%). C'est une population avec une grande proportion de patients traités par antidépresseur (22%) ou par traitement anxiolytique (26%).

*La mortalité dépend des comorbidités.*

Les taux de survie à 1,2 et 3ans sont respectivement de 99%, 94% et 89% et sont sensiblement proches des études de références antérieures. Les informations originales amenées par notre travail sont que les comorbidités sont les principaux prédictors de mortalité chez ces patients. En accord avec cela, l'observance de la VNI seule n'est pas un facteur indépendant de mortalité car les comorbidités sont à l'origine de l'essentiel du pronostic et l'utilisation seule de la VNI bien que nécessaire n'est pas un traitement suffisant.. De même, lorsque la BPCO est associée comme comorbidité, la seule prise en charge des troubles respiratoires nocturnes de l'obésité ne permet pas de normaliser le pronostic.

*Le syndrome « Obesity Paradox ».*

Dans ce travail, il apparait qu'un IMC supérieur à 39.41kg/m<sup>2</sup> est un facteur protecteur au-delà de 24 mois de suivi. Cette notion appelée « Obesity paradox » en anglais, fait écho à des études de survie des obésités sévères et d'autres pathologies cardiovasculaires (124-126). Cet aspect particulier nécessite d'autres approches de recherche sur la définition précise notamment de la sous-population des patients hypercapniques (127). De même, l'effet du sexe sur l'évolution de ce tableau mérite d'être analysé, notamment en termes de proportion et de sévérité des troubles cardiovasculaires.

## 5. Perspectives

*Le dépistage de l'hypoventilation associée à l'obésité reste insuffisant.*

Cette population est finalement mal identifiée en dépit de la gravité, des critères diagnostiques et des différentes recommandations. Ainsi 36% des patients inclus dans ce travail ont été diagnostiqués lors d'un tableau de décompensation respiratoire aiguë, sans avoir eu de diagnostic préalable. De plus, ce retard diagnostique du fait de la gravité et des complications de la décompensation aiguë est à lui seul un élément péjoratif de survie. En pratique, les patients ne sont pas suffisamment adressés à la filière pneumologique. Un travail spécifique est nécessaire sur l'estimation de cette part de population méconnue. Il est nécessaire de tester un outil de dépistage à destination des médecins généralistes. Le dosage systématique du bicarbonate de sodium ( $\text{HCO}_3^-$ ) sérique semblerait pouvoir remplir ce rôle. Une étude de grande échelle pourrait avoir comme objectif de prouver l'utilité et la faisabilité de ce moyen d'identification (Projet de PHRC national en médecine générale).

*Le traitement de l'hypoventilation associée à l'obésité nécessite une prise en charge combinée.*

Si le traitement des troubles respiratoires n'est pas le principal facteur pronostique, il est nécessaire d'évaluer la prise en charge à long terme combinée des comorbidités. Un projet de recherche spécifique devra évaluer les traitements médicamenteux, mais aussi non médicamenteux des différentes comorbidités et facteurs de risques cardiovasculaires. Ainsi différents programmes de réhabilitation à l'effort, de perte de poids, mais aussi d'éducation thérapeutique doivent être évalués. L'efficacité de ces stratégies devra être évaluée au cours d'essais randomisés contrôlés en terme de survie, mais aussi de qualité de vie et de coûts de santé.

## 6. Publications

- Ce travail a fait l'objet d'une présentation au congrès de la SFRMS (Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil) le 24 novembre 2011 (poster cf. Annexe 1).
- L'abstract de l'article a été sélectionné pour être présenté à la conférence internationale de l'ATS (American Thoracic Society) du 18 mai 2012 prochain à San Francisco.

## 7. Bibliographie

1. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelman AG : Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. Am J Med 1956 ; 21 : 811-8.
2. Dickens C. The posthumous papers of the Pickwick Club. Chapman et Hall, London, published in serial form, 1836
3. 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: 1537-45
4. Sieker HO, Estes EH, Kelsner GA, Macintosh HD : A cardiopulmonary syndrome associated with extreme obesity. J Clin Invest 1955; 34:916.
5. Borel JC, Borel AL, Tamisier R, Levy P, Pepin JL: Obesity Hypoventilation Syndrome: From Sleep Disordered Breathing to Systemic Comorbidities and the Need to Offer Combined Treatment Strategies. *Respirology*. 10.1111/j.1440-1843.2010.138.84-90; Prepublished online March 26, 2010;

6. Priou P, Racineux, Urban and Gagnadoux F ;Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. *Chest*. 2010; 138: 84-90.
7. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009; 373: 1
8. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 893-900.
9. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1378-84.
10. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care*. 2010; 55: 1347-62; discussion 63-5.
11. Piper ; Obesity hypoventilation syndrome: therapeutic implications for treatment *Expert Rev. Resp. Med*. 4(1), 57–70 (2010)
12. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Bonfitto P, et al. Prevalence and mechanisms of diurnal hypercapnia in a sample of morbidly obese subjects with obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2000; 94: 240-6.
13. Laaban JP, Chailleux E. Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2005; 127: 710-5.083-96.
14. Mokhlesi B, Saager L, Kaw R. Q: Should we routinely screen for hypercapnia in sleep apnea patients before elective noncardiac surgery? *Cleve Clin J Med*. 2010; 77: 60-1.
15. Trakada GP, Steiropoulos P, Nena E, et al. Prevalence and clinical characteristics of

obesity hypoventilation syndrome among individuals reporting sleep-related breathing symptoms in northern Greece. *Sleep Breath.* 2010; 14: 381-6.

16. Akashiba T, Kawahara S, Kosaka N, et al. Determinants of chronic hypercapnia in Japanese men with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2002; 121: 415-21.

17. Golpe R, Jimenez A, Carpizo R. Diurnal hypercapnia in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2002; 122: 1100-1.

18. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, et al. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2007; 11: 117-24.

19. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med.* 2004; 116: 1-7.

20. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *Jama.* 2010; 303: 235-41.

21. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity prevalence in the United States--up, down, or sideways? *N Engl J Med.* 2011; 364: 987-9.

22. Laub M, Midgren B. Survival of patients on home mechanical ventilation: a nationwide prospective study. *Respir Med.* 2007; 101: 1074-8.

23. Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest.* 2005; 128: 587-94.

24. Quint JK, Ward L, Davison AG. Previously undiagnosed obesity hypoventilation syndrome. *Thorax.* 2007; 62: 462-

25. Borel JC, Roux-Lombard P, Tamisier R, et al. Endothelial dysfunction and specific

inflammation in obesity hypoventilation syndrome. *PLoS One*. 2009; 4: e6733.

26. Berg G, Delaive K, Manfreda J, et al. The use of health-care resources in obesity hypoventilation

syndrome. *Chest*. 2001; 120: 377-83.

27. Jennum P, Kjellberg J. Health, social and economical consequences of sleepdisordered breathing: a controlled national study. *Thorax*. 2011; 66: 560-63.

28. Hida W, Okabe S, Tatsumi K, et al. Nasal continuous positive airway pressure improves quality of life in obesity hypoventilation syndrome. *Sleep Breath*. 2003; 7: 3-12.

29. Chouri-Pontarollo N, Borel JC, Tamisier R, et al. Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: impact of noninvasive ventilation. *Chest*. 2007; 131: 148-55.

30. Budweiser S, Riedl SG, Jorres RA, et al. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med*. 2007; 261: 375-83.

31. Heinemann F, Budweiser S, Dobroschke J, et al. Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome. *Respir Med*. 2007; 101: 1229-35.

32. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. Outcome of COPD patients with mild daytime hypoxaemia with or without sleep-related oxygen desaturation. *Eur Respir J* 2001;17:848-55.

33. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, et al. CPAP and survival in moderate-to severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J* 2010;35:1327.

34. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:7-14
35. Lee R, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:79-83.
36. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31
37. Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, et al. Clinical characteristics of obesityhypoventilation syndrome in Japan: a multi-center study. *Intern Med.* 2006; 45: 1121-5.
38. Kaw R, Hernandez AV, Walker E, et al. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Chest.* 2009; 136: 787-96.
39. BaHammam A. Is apnea hypopnea index a good predictor for obesity hypoventilation syndrome in patients with obstructive sleep apnea? *Sleep Breath.* 2007; 11: 201;
40. Gozal D. Determinants of daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea: is obesity the only one to blame? *Chest.* 2002; 121: 320-1.
41. Pankow W, Hijjeh N, Schuttler F, et al. Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscle activity in obese subjects. *Eur Respir J.* 1997; 10: 2847-52.
42. Piper AJ, Grunstein RR. Big Breathing - the complex interaction of obesity, hypoventilation, weight loss and respiratory function. *J Appl Physiol.* 2009.
43. Behazin N, Jones SB, Cohen RI, et al. Respiratory restriction and elevated pleural and



esophageal pressures in morbid obesity. *J Appl Physiol.* 2010; 108: 212-8.

44. Pankow W, Podszus T, Gutheil T, et al. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure in obesity. *J Appl Physiol.* 1998; 85: 1236-43.

45. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol.* 2010; 108: 206-11.

46. Lee MY, Lin CC, Shen SY, et al. Work of breathing in eucapnic and hypercapnic sleep apnea syndrome. *Respiration.* 2009; 77: 146-53.

47. Lin CC, Wu KM, Chou CS, et al. Oral airway resistance during wakefulness in eucapnic and hypercapnic sleep apnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol.* 2004; 139: 21524.

48. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study. *Chest.* 1997; 111: 891-

49. Babb TG, Wyrick BL, DeLorey DS, et al. Fat distribution and end-expiratory lung volume in lean and obese men and women. *Chest.* 2008; 134: 704-11.

50. Lin WY, Yao CA, Wang HC, et al. Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14: 1654-61.

51. Collins LC, Hoberty PD, Walker JF, et al. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest.* 1995; 107: 1298-302.

52. Lazarus R, Gore CJ, Booth M, et al. Effects of body composition and fat distribution on ventilatory function in adults. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68: 35-41.

53. Vassilakopoulos T, Hussain SN. Ventilatory muscle activation and inflammation: cytokines, reactive oxygen species, and nitric oxide. *J Appl Physiol.* 2007; 102: 1687-95.

54. Kelly TM, Jensen RL, Elliott CG, et al. Maximum respiratory pressures in morbidly

obese subjects. *Respiration*. 1988; 54: 73-7.

55. Weiner P, Waizman J, Weiner M, et al. Influence of excessive weight loss after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance. *Thorax*. 1998; 53: 39-42.

56. Marti-Valeri C, Sabate A, Masdevall C, et al. Improvement of associated respiratory problems in morbidly obese patients after open Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2007; 17:1102-10.

57. Sampson MG, Grassino K. Neuromechanical properties in obese patients during carbon dioxide rebreathing. *Am J Med*. 1983; 75: 81-90.

58. Monneret D, Borel JC, Pepin JL, et al. Pleiotropic role of IGF-I in obesity hypoventilation syndrome. *Growth Horm IGF Res*. 2010; 20: 127-33.

59. Rapport DM. Obesity hypoventilation syndrome: more than just severe sleep apnea. *Sleep* 44.

60. 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: 369-76. *Med Rev*. 2011; 15:77-8.

61. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology*. 2011: In press.

62. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010; 90: 47-112.

63. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, et al. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: 1673-89.

64. Thut DC, Schwartz AR, Roach D, et al. Tracheal and neck position influence upper

airway airflow dynamics by altering airway length. *J Appl Physiol.* 1993; 75: 2084-90.

65. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179: 241-6.

66. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation.* 2010; 121: 1598-605.

67. Jafari B, Mohsenin V. Overnight Rostral Fluid Shift in Obstructive Sleep Apnea: Does it affect the severity of Sleep-disordered Breathing? *Chest.* 2011; 140: 991-7.

68. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, et al. Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011; 175: 390-3.

69. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, et al. Attenuation of Obstructive Sleep Apnea by Compression Stockings in Subjects With Venous Insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011

70. Ayappa I, Berger KI, Norman RG, et al. Hypercapnia and ventilatory periodicity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 1112-5.

71. Berger KI, Ayappa I, Sorkin IB, et al. Postevent ventilation as a function of CO<sub>2</sub> load during respiratory events in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2002; 93: 917-24

72. Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 112-8.

73. Norman RG, Goldring RM, Clain JM, et al. Transition from acute to chronic hypercapnia in patients with periodic breathing: predictions from a computer model. *J Appl*

Physiol. 2006; 100: 1733-41.

74. Borel JC, Tami ier R, Gonzalez-Bermejo J, et al. Noninvasive Ventilation in Mild obesity hypoventilation syndrome: A randomized controlled trial. *Chest*. 2001.

75. Jokic R, Zintel T, Sridhar G, et al. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in relatives of patients with the obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2000; 55: 940-5.

76. O'Donnell C P, Schaub CD, Haines AS, et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1477-84.

77. O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, et al. Leptin, obesity, and respiratory function. *Respir Physiol*. 2000; 119: 163-70.

78. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997; 387: 903-8.

79. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, et al. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes*. 1996; 45: 695-8.

80. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995; 1: 1155-61.

81. Campo A, Fruhbeck G, Zulueta JJ, et al. Hyperleptinaemia, respiratory drive and hypercapnic response in obese patients. *Eur Respir J*. 2007; 30: 223-31.

82. Phipps PR, Starritt E, Caterson I, et al. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax*. 2002; 57: 75-6

83. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2005; 127: 543-9.

84. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin

ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996; 348: 159-61.

85. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, et al. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med*. 1996; 2: 589-93.

86. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444: 860-7.

87. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 115: 1285-95.

88. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, et al. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation*. 2004; 110: 2260-5.

89. World Health Organisation. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). <http://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed: 15 September 2011.

90. Berger KI, Ayappa I, Chatr-Amontri B, et al. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest*. 2001; 120: 1231-8.

91. Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, et al. Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2006; 2: 57-62.

92. Perez de Llano LA, Golpe R, Piquer MO, et al. Clinical heterogeneity among patients with obesity hypoventilation syndrome: therapeutic implications. *Respiration*. 2008; 75: 34-9.

93. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, et al. Randomised trial of CPAP vs. bi-level support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax*. 2008; 63: 395-401.

94. Banerjee D, Yee BJ, Piper AJ, et al. Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest*. 2007; 131: 1678-84.

95. Rabec C, Rodenstein D, Leger P, et al. Ventilator modes and settings during

- noninvasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification. *Thorax*. 2011; 66: 170-8.
96. Gonzalez-Bermejo J, Perrin C, Janssens JP, et al. Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation. *Thorax*. 2010.
97. Janssens J, Pépin J, Guo Y. Non Invasive Ventilation and chronic respiratory failure secondary to obesity *Eur Respir Mon*. 2008; 41: 251–64.
98. Janssens JP, Metzger M, Sforza E. Impact of volume targeting on efficacy of bi-level non-invasive ventilation and sleep in obesity-hypoventilation. *Respir Med*. 2009; 103: 165-72.
99. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, et al. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest*. 2006; 130: 815-21.
100. Jaye J, Chatwin M, Dayer M, et al. Autotitrating versus standard noninvasive ventilation: a randomised crossover trial. *Eur Respir J*. 2009; 33: 566-71.
101. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama*. 2000; 284: 3015-21.
102. Fritscher LG, Canani S, Mottin CC, et al. Bariatric surgery in the treatment of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients. *Respiration*. 2007; 74: 647-52.
103. Valencia-Flores M, Orea A, Herrera M, et al. Effect of bariatric surgery on obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome, electrocardiogram, and pulmonary arterial pressure. *Obes Surg*. 2004; 14: 755-62.
104. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, et al. A randomized study on the effect of

weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 1619-26.

105. Johansson K, Neovius M, Lagerros YT, et al. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *Bmj.* 2009; 339: b4609.
106. Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M, et al. Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet- and physical activity-based lifestyle intervention: postinterventional follow-up. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92: 688-96.
107. Tuomilehto HP, Seppa JM, Partinen MM, et al. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179: 320-7.
108. Boone KA, Cullen JJ, Mason EE, et al. Impact of Vertical Banded Gastroplasty on Respiratory Insufficiency of Severe Obesity. *Obes Surg.* 1996; 6: 454-8.
109. Lumachi F, Marzano B, Fanti G, et al. Hypoxemia and hypoventilation syndrome improvement after laparoscopic bariatric surgery in patients with morbid obesity. *In Vivo.* 2010; 24: 329-31.
110. Sugerman HJ, Fairman RP, Sood RK, et al. Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55: 597S-601S.
111. Flum DR, Belle SH, King WC, et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2009; 361: 445-54.
112. Pillar G, Peled R, Lavie P. Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction surgery. *Chest.* 1994; 106: 1702-4.
113. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 133: 92-103.
114. Schonhofer B, Rosenbluh J, Voshaar T, et al. Ergometry separates sleep apnea

syndrome from obesity-hypoventilation after therapy positive pressure ventilation therapy.

*Pneumologie*. 1997; 51: 1115-9.

115. Budweiser S, Heidtkamp F, Jorres RA, et al. Predictive significance of the six-minute walk distance for long-term survival in chronic hypercapnic respiratory failure. *Respiration*. 2008; 75: 418-26.

116. Schonhofer B, Zimmermann C, Abramek P, et al. Non-invasive mechanical ventilation improves walking distance but not quadriceps strength in chronic respiratory failure. *Respir Med*. 2003; 97: 818-24.

117. Villiot-Danger JC, Villiot-Danger E, Borel JC, et al. Respiratory muscle endurance training in obese patients. *Int J Obes (Lond)*. 2011.

118. Dreher M, Kabitz HJ, Burgardt V, et al. Proportional assist ventilation improves exercise capacity in patients with obesity. *Respiration*. 2010; 80: 106-11.

119. Jordan KE, Ali M, Shneerson JM. Attitudes of patients towards a hospital-based rehabilitation service for obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2009; 64: 1

120. Weil MH : Polycythemia associated with obesity. *JAMA* 1955; 159 1592-5.

121. Masa JF, Celli BR, Riesco JA, Hernandez M, Sanchez de Cos J, Didier C: The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119: 1102-7.

122. Ciangura C, Corigliano N. Obesity surgery and its adverse effects. *Rev Med Interne*. 2012 Jan 18.

123. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel *Ann Intern Med*, 1991;15:956-61.

124. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events, *JAMA*, 2012;307:56-65

125. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects, *N Engl J Med* , 2007;357:741–752

126. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753-61

127. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, Sarc I, Jeric T, Zihlerl K, Kosnik M, Anker SD, Suskovic S. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011 Jun;2(2):81-86. Epub 2011 Mar 1.



128. Guenette JA, Jensen D, O'Donnell DE. Respiratory function and the obesity paradox *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Nov;13(6):618-24. Review.
129. Ozeke O, Ozer C, Gungor M, Celenk MK, Dincer H, Ilicin G. Chronic intermittent hypoxia caused by obstructive sleep apnea may play an important role in explaining the morbidity-mortality paradox of obesity. *Med Hypotheses*. 2011 Jan;76(1):61-3. Epub 2010 Sep 6.
130. Aursulesei V, Cozma A, Datcu MD Obesity paradox. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2009 Oct-Dec;113(4):1006-15..
131. Zamora E, Lupón J, de Antonio M, Urrutia A, Coll R, Díez C, Altimir S, Bayés-Genís A. The obesity paradox in heart failure: Is etiology a key factor? *Int J Cardiol*. 2011 Dec 26.
132. Sturm R. Increases in morbid obesity in the USA: 2000-2005. *Public Health*. 2007; 121: 492-6.
133. Garcia-Aymerich J, Gomez F, Benet M, PAC-COPD Study Group. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes *Thorax* 2011;66:430-437
134. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011;365:2277-86.
135. INSEE – rapport « Surpoids et obésité en 2008 »
136. Lenfant C, Chobanian A, Daniel W, Roccella J ; Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) Resetting the Hypertension Sails *Hypertension* 2003, 1:1178-9

# 8. Annexes

## 8.1 Annexe 1 ; Poster de présentation à la SFMRS – novembre 2011



Inserm  
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

### Facteurs pronostiques de la mortalité sous ventilation non invasive chez des patients porteurs d'un syndrome obésité hypoventilation

J.-C. Borel<sup>2</sup>, B. Burel<sup>1</sup>, R. Tamisier<sup>1</sup>, P. Levy<sup>1</sup>, J.-L. Pépin<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Laboratoire HP2 INSERM ERI 17, CHU Grenoble France, <sup>2</sup> AGIR à Dom, Meylan France

AGIR à dom.



#### RATIONNEL

Les études observationnelles suggèrent que la mortalité cardiovasculaire est augmentée chez les patients atteints d'un Syndrome Obésité Hypoventilation (SOH). La ventilation non-invasive nocturne au long cours (VNI-LC) améliore la survie des patients SOH. Cependant les facteurs prédictifs de la mortalité de ces patients traités par VNI-LC ne sont pas complètement identifiés

#### OBJECTIF

Cette étude rétrospective a comme but principal de décrire une population porteuse d'un syndrome obésité hypoventilation équipée d'une VNI à domicile, d'en étudier la survie à long terme et d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs et pronostiques de mortalité à long terme.

#### MÉTHODES

##### Analyse rétrospective

**Identification des sujets:** Extraction à partir de la base de données d'un des principaux prestataires medico-technique de la région grenobloise, des patients qui avaient reçu un diagnostic de SOH et qui étaient adressés pour le suivi au long cours du traitement par VNI entre Mars 2003 et Juillet 2008. Les patients provenaient de 5 centres différents (1 centre hospitalier universitaire, 2 hôpitaux généraux, 1 centre de réhabilitation, 1 clinique privée)

##### Inclusion des sujets et recueil des données:

Les médecins qui avaient prescrit le traitement par VNI-LC étaient contactés. Après avoir obtenu leur accord, un investigateur analysait le dossier médical du patient.

##### Paramètres recueillis:

Paramètres anthropométriques, respiratoires diurnes et nocturnes, les antécédents médicaux, le traitement médical précédant la mise en place de la VNI, les conditions de mise en route de la VNI (au décours d'une insuffisance respiratoire aiguë ou en état stable).

L'observance à la VNI était renseignée par le prestataire.

Le statut vivant ou décédé était renseigné par le prestataire ou le médecin traitant du patient.

##### Durée du suivi

La date butoir pour l'analyse est octobre 2010.

##### Analyse statistique

La survie était estimée par la méthode de Kaplan-Meier. La relation entre chaque variable recueillie et la survie était testée par un modèle de Cox univarié. Chaque variable univariée qui était liée à la survie (seuil p<0.2) était incluse dans un modèle de Cox multivarié. La colinéarité entre les variables était testée par les coefficients de Pearson, Spearman ou Cramer's.

Etude déclarée au CICTRS: N° 11371

#### RÉSULTATS

Figure 1: Diagramme de l'étude

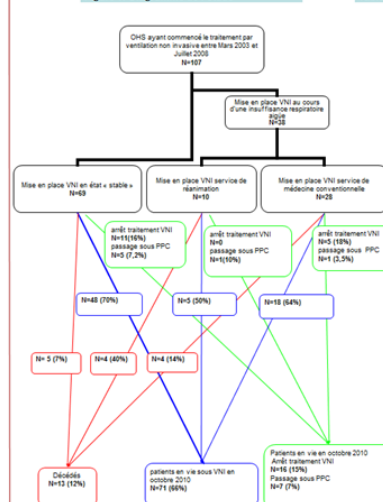


Table 1: caractéristiques initiales des patients en fonction du mode d'installation de la VNI

	État stable, n=69	IRC Aggu, service de médecine conventionnelle, n=28	IRC Aggu, service de réanimation, n=10	P-valeur
<b>Anthropométrie</b>				
Age, ans	59 ± 13	63 ± 10	65 ± 8	ns
Sexe, % Homme	42	39	70	ns
IMC, kg/m <sup>2</sup>	40.2 ± 6.7	41.4 ± 7.3	37.9 ± 5.5	ns
<b>Paramètres Respiratoires</b>				
PiO <sub>2</sub> , mmHg	9.7 ± 1.5	8.9 ± 2.4	9.1 ± 2.7	ns
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	6.1 ± 0.7#	6.7 ± 1.3#	8.5 ± 2.3#	<0.001
pH	7.40 ± 0.03*	7.39 ± 0.04	7.32 ± 0.07*	0.001
CPAP, % valeur prédite	76 ± 21**	65 ± 20*	61 ± 22	0.03
VEV5/VCV, %	77 ± 14	81 ± 14	70 ± 16 (n=8)	ns
<b>Antécédents</b>				
Tabacisme, %	46.4	50.0*	50.0*	0.54
HTA, %	81.2	82.1	80.0	ns
Cardiopathes, % (Cf/legende)	34.8*	66.7*	70.0	0.02
Syndrome coronarien aigu, %	14.5	10.7	40.0	<0.1
Insuffisance Cardiaque Droite et/ou HTAP, %	8.7#	28.6#	30.0	0.02
Maladie thrombo-embolique, %	5.8	14.3	10.0	ns
Accident vasculaire cérébral, %	5.8	14.3	10.0	ns
Diabète, %	34.8	39.3	40.0	ns
Dyslipidémie, %	42.0	39.3	40.0	ns
BPCO, %	21.2	35.7	60.0	0.03
Asthme, %	13.0	7.1	30.0	ns
SACS, %	72.5	57.1	60.0	ns
Dépression, %	29.0	32.1	40.0	ns
<b>Traitements</b>				
β-bloquant, %	29.0	28.6	30.0	ns
Dur/bloquant, %	52.2	60.7	40.0	ns
Dur/bloquant non thiazidiques, %	24.6#	27.1*	80.0#	<0.001
Calcium bloquant, %	17.4	39.3	30.0	<0.1
IEC, %	24.6	28.6	50.0	ns
RAAS, %	34.8%	25.0	30.0	ns
Antiagregants Plaquettaire, %	18.8#	35.7	60.0#	0.01
Anticoagulants, %	4.3*	25.0*	20.0	0.01
Statines, %	43.8	42.9	50.0	ns
Insuline, %	11.6	3.6	30.0	ns
Anti-diabétiques oraux, %	31.9	39.3	40.0	ns
Psychotropes et/ou antidépresseurs, %	21.0	59.1	70.0	ns
Corticostéroïdes inhalés, %	27.5	21.4	60.0	<0.1

Nombre de sujets est noté (n) si plus de 15% de données manquantes. Cardiopathes: ischémique/dilatée/hypertrophique ou au moins 2 traitements à visée cardio-vasculaire dont 1 diurétique + fœtalbloquant (ou IEC). Les différences entre les groupes sont notées par \*.

Table 2: Paramètres de suivi des patients en fonction du mode d'installation de la VNI

	État stable, n=69	IRC Aggu, service de médecine conventionnelle, n=28	IRC Aggu, service de réanimation, n=10	P-valeur
Observance, h/jour	5.2 ± 3.4	5.3 ± 3.9	5.7 ± 3.3	ns
Déjà du suivi, mois	45 ± 13	41 ± 15	39 ± 1	ns
Proportion de patients décédés, %	7.2*	14.3	40.0*	0.01
Oxygénothérapie associée à la VNI, %	13.0#*	32.1*	60.0#	0.001

Table 3: Facteurs associés au risque de décès (modèle de Cox univarié)

	Hazard ratio	Intervalle de confiance à 95%	P-valeur
<b>Anthropométrie</b>			
Age (> 60.6 ans)	5.464	1.2; 24.6	0.03
Centre féminin	0.221	0.05; 0.9	0.02
Temps "BMI" (≥ 39.4) (mois*kg.m <sup>-2</sup> )	0.079	0.01; 0.6	0.01
Conditions d'installation de la VNI			0.02
Pression artérielle systolique (> 134 mmHg)	2.214	0.7; 7.3	<0.2
<b>Paramètres respiratoires</b>			
CPAP (> 27% valeur prédite)	0.228	0.05; 1.0	<0.1
VEV5/VCV (> 66%)	0.2	0.04; 0.9	0.04
VEV5/VCV (> 77.5%)	0.332	0.09; 1.2	<0.1
IAH (> 33h)	3.098	0.6; 15.3	<0.2
SPO2 moy nocturne (> 91.4%)	0.264	0.06; 1.2	<0.1
<b>Antécédents</b>			
Tabacisme	3.226	0.9; 11.7	<0.1
Diabète	2.224	0.7; 6.6	<0.2
BPCO	3.112	1.0; 9.7	0.05
Cardiopathes, (cf/legende)	7.532	1.7; 34.0	<0.01
<b>Traitements</b>			
β-bloquant	3.418	1.1; 10.2	0.03
Dur/bloquant	4.274	0.9; 19.3	<0.1
Dur/bloquant non thiazidiques, %	6.257	1.7; 22.8	0.005
IEC	3.022	1.0; 9.0	0.05
Anti-diabétiques oraux	2.568	0.9; 7.7	<0.1
Psychotropes et/ou antidépresseurs	0.368	0.1; 1.7	<0.2
Corticostéroïdes inhalés	4.507	1.5; 13.8	0.01
<b>Données associées à la période de suivi</b>			
Observance (> 6.2h/j)	0.592	0.2; 1.8	>0.3
Oxygénothérapie associée à la VNI	2.208	0.7; 6.8	<0.2

Les variables continues ont été recodées par rapport à la médiane (supérieure ou inférieure). Cardiopathes: ischémique/dilatée/hypertrophique ou au moins 2 traitements à visée cardio-vasculaire dont 1 diurétique + fœtalbloquant (ou IEC). La variable BMI, prend en compte le facteur temps, un BMI supérieur à 39.4 kg/m<sup>2</sup> diminue le risque de décès au-delà de 24 mois de suivi.

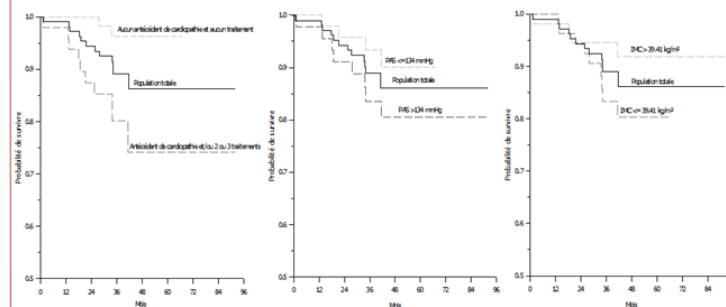
Table 4: Facteurs associés au risque de décès (modèle de Cox multivarié)

	Hazard Ratio	Intervalle de confiance à 95%	P-valeur
<b>Cardiopathie*</b>	10.0	2.2; 46.5	0.003
<b>Temps * BMI (≥ 39.4) (mois*kg.m<sup>-2</sup>)</b>	0.06	0.01; 0.4	0.006
<b>Pression artérielle systolique (&gt; 134 mmHg)</b>	4.4	1.4; 14.0	0.01

Les variables univariées associées au décès avec un p<0.2 ont été incluses. Cardiopathes: ischémique/dilatée/hypertrophique ou au moins 2 traitements à visée cardio-vasculaire dont 1 diurétique + fœtalbloquant (ou IEC). La variable BMI, prend en compte le facteur temps, un BMI supérieur à 39.4 kg/m<sup>2</sup> diminue le risque de décès au-delà de 24 mois de suivi.

Table 5: Probabilité de survie globale

	Probabilité de survie
12 mois	0.99
24 mois	0.94
36 mois	0.89
48 mois	0.86



#### DISCUSSION- CONCLUSION

Cette étude rétrospective met en évidence que les co-morbidités cardiovasculaires sont un des facteurs principaux de la mortalité des patients SOH traités par VNI-LC. L'effet paradoxal de l'IMC devra être étudié plus spécifiquement.

## 8.2 Annexe 2; Avis favorable du CCTIRS



Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE  
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE

Direction générale  
pour la recherche et l'innovation

Paris, le 17 novembre 2011

Comité consultatif sur le traitement de  
l'information en matière de recherche  
dans le domaine de la santé (CCTIRS)

Référence chrono: DGRI CCTIRS MG/CP°2011.1083

Recommandé avec AR

Numéro de dossier à rappeler dans toute  
correspondance: 11.371bis

Téléphone : 01 55 55 87 82

Fax : 01 55 55 88 50

Mél : [michele.guillemot@recherche.gouv.fr](mailto:michele.guillemot@recherche.gouv.fr)

Monsieur,

Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée : « Etude rétrospective du suivi à long terme d'une cohorte de patients atteints du Syndrome Obésité Hypoventilation équipés par Ventilation Non Invasive (VNI) à domicile ; détermination des facteurs prédictifs de mortalité à long terme ».

Après examen de votre dossier, le Comité consultatif a émis l'avis ci-joint.

Le Comité appelle par ailleurs votre attention sur le fait que toute modification ultérieure du projet que vous lui avez soumis doit être portée à sa connaissance.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations les meilleures.

Michèle GUILLEMOT  
Secrétaire générale du Comité

Monsieur Jean-Louis PEPIN  
Laboratoire d'EFR et Laboratoire du sommeil  
CHU Michallon  
BP 217  
38043 GRENOBLE Cedex 09

Copie à : Monsieur Philippe ROUSSEIL  
AGIR A DOM ASSISTANCE  
29-31 boulevard des Alpes  
38240 MEYLAN

1, rue Descartes - 75231 Paris Cedex 05  
<http://www.recherche.gouv.fr>



MINISTÈRE  
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE

DIRECTION GÉNÉRALE POUR LA RECHERCHE  
ET L'INNOVATION

Comité consultatif sur le traitement de l'information  
en matière de recherche dans le domaine de la santé

Dossier n° 11.371bis

**Intitulé de la demande :** Etude rétrospective du suivi à long terme d'une cohorte de patients atteints du Syndrome Obésité Hypoventilation équipés par Ventilation Non Invasive (VNI) à domicile ; détermination des facteurs prédictifs de mortalité à long terme.

**Responsable scientifique :** Jean-Louis PEPIN  
Laboratoire d'EFR et Laboratoire du sommeil  
CHU Michallon  
BP 217  
38043 GRENOBLE Cedex 09

**Demandeur :** Philippe ROUSSEIL  
AGIR A DOM ASSISTANCE  
29-31 boulevard des Alpes  
38240 MEYLAN

Dossier reçu le : 24.10.11

Dossier examiné le : 17 novembre 2011

**Avis du Comité consultatif :**

**Avis favorable**

*Toutefois, il convient de faire une demande de dérogation à la CNIL pour l'obligation d'informer les personnes décédées ; Par ailleurs, le recueil de 1+1 initiales est suffisant.*

Fait à Paris, le 17 novembre 2011

Le Président du Comité consultatif  
Docteur Mahmoud ZUREIK

### 8.3 Annexe 3 : Conclusion validée par le doyen

Thèse soutenue par benoit Burel le 12 mars 2012

« Les comorbidités et traitements à visée cardiovasculaire sont les principaux facteurs prédictifs de mortalité chez les obèses hypercapniques traités à long terme par ventilation non invasive »

« Co-morbidities and cardiovascular medications are the best predictors of mortality in hypercapnic obese patients treated with long-term non-invasive ventilation »

#### **Conclusion.**

*L' hypoventilation associée à l'obésité est une condition hétérogène.*

Nous avons montré une grande hétérogénéité au sein de cette population, notamment concernant les différents paramètres cliniques, les comorbidités et le mode de d'installation (en aigu ou chronique). On note une grande proportion de patients atteints de SAS et surtout de facteurs de risque cardiovasculaire comme l'hypertension artérielle (81%), le diabète (36%), la dyslipidémie (41%) et le tabagisme (51%). C'est une population avec une grande proportion de patients traités par antidépresseur (22%) ou par traitement anxiolytique (26%).

*La mortalité dépend des comorbidités.*

Les taux de survie à 1,2 et 3ans sont respectivement de 99%, 94% et 89% et sont sensiblement proches des études de références antérieures. Les informations originales amenées par notre travail sont que les comorbidités sont les principaux prédicteurs de mortalité chez ces patients. En accord avec cela, l'observance de la VNI seule n'est pas un facteur indépendant de mortalité car les comorbidités sont à l'origine de l'essentiel du pronostic et l'utilisation seule de la VNI bien que nécessaire n'est pas un traitement suffisant. De même, lorsque la BPCO est associée comme comorbidité, la seule prise en charge des troubles respiratoires nocturnes de l'obésité ne permet pas de normaliser le pronostic.

*Le syndrome « Obesity Paradox ».*

Dans ce travail, il apparait qu'un IMC supérieur à 39.41kg/m<sup>2</sup> est un facteur protecteur au-delà de 24 mois de suivi. Cette notion appelée « *Obesity paradox* » en anglais, fait écho à des études de survie des obésités sévères et d'autres pathologies cardiovasculaires (124-126). Cet aspect particulier nécessite d'autres approches de recherche sur la définition précise notamment de la sous-

population des patients hypercapniques (127). De même, l'effet du sexe sur l'évolution de ce tableau mérite d'être analysé, notamment en termes de proportion et de sévérité des troubles cardiovasculaires.

### **Perspectives**

*Le dépistage de l'hypoventilation associée à l'obésité reste insuffisant.*

Cette population est finalement mal identifiée en dépit de la gravité, des critères diagnostiques et des différentes recommandations. Ainsi 36% des patients inclus dans ce travail ont été diagnostiqués lors d'un tableau de décompensation respiratoire aiguë, sans avoir eu de diagnostic préalable. De plus, ce retard diagnostique du fait de la gravité et des complications de la décompensation aiguë est à lui seul un élément péjoratif de survie. En pratique, les patients ne sont pas suffisamment adressés à la filière pneumologique. Un travail spécifique est nécessaire sur l'estimation de cette part de population méconnue. Il est nécessaire de tester un outil de dépistage à destination des médecins généralistes. Le dosage systématique du bicarbonate de sodium ( $\text{HCO}_3^-$ ) sérique semblerait pouvoir remplir ce rôle. Une étude de grande échelle pourrait avoir comme objectif de prouver l'utilité et la faisabilité et de ce moyen d'identification (Projet de PHRC national en médecine générale).

*Le traitement de l'hypoventilation associée à l'obésité nécessite une prise en charge combinée.*

Si le traitement des troubles respiratoires n'est pas le principal facteur pronostique, il est nécessaire d'évaluer la prise en charge à long terme combinée des comorbidités. Un projet de recherche spécifique devra évaluer les traitements médicamenteux et non médicamenteux des différentes comorbidités et facteurs de risques cardiovasculaires. Ainsi différents programmes de réhabilitation à l'effort, de perte de poids, mais aussi d'éducation thérapeutique doivent être évalués. L'efficacité de ces stratégies devra être évaluée au cours d'essais randomisés contrôlés en termes de survie, mais aussi de qualité de vie et de coûts de santé.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le 21/2/2012

LE DOYEN  
PROFESSEUR A. ROMANET



LE PRESIDENT DE THESE  
PROFESSEUR JL PEPIN



## **Résumé**

**Rationnel:** Les études observationnelles suggèrent que la morbi-mortalité cardiovasculaire est augmentée chez les patients obèses atteints d'insuffisance respiratoire chronique. La ventilation non-invasive nocturne (VNI) au long cours améliore la survie de ces patients hypercapniques. Cependant les facteurs prédictifs de mortalité de ces patients traités par VNI ne sont pas complètement identifiés, notamment l'influence des différentes comorbidités, des traitements médicaux et de l'observance à la ventilation non invasive.

**Méthodes:** Analyse rétrospective d'une cohorte de patients obèses hypercapniques appareillés par VNI entre janvier 2003 et juillet 2008. Les patients inclus étaient sélectionnés à partir de la base de données d'un des principaux prestataires médico-techniques de la région Grenobloise. Ils provenaient de 5 centres hospitaliers différents. Les médecins qui avaient prescrit le traitement par VNI étaient contactés. Après avoir obtenu leur accord, un investigateur (B.B) analysait le dossier médical du patient. Les paramètres recueillis et analysés étaient les données anthropométriques, respiratoires diurnes et nocturnes, les antécédents médicaux, le traitement médical précédant la mise en place de la VNI, les conditions de mise en route de la VNI (au décours d'une insuffisance respiratoire aiguë ou en état stable) ainsi que l'observance au traitement. Celle-ci était estimée avec la médiane des durées d'utilisation quotidienne. Le statut vivant ou décédé était renseigné par le prestataire ou le médecin traitant du patient. La survie était estimée par la méthode de Kaplan-Meier. La relation entre chaque variable recueillie et la survie était testée par un modèle de Cox univarié. Chaque variable univariée qui était liée à la survie (seuil  $p < 0.2$ ) était incluse dans un modèle de Cox multivarié.

**Résultats:** 107 patients (56% de femmes) étaient inclus dans l'étude. La VNI était mise en place durant une phase d'insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une hospitalisation pour 36% des patients. La durée moyenne de suivi était de  $43 \pm 14$  mois. Les probabilités de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 99%, 94% et 89%. Quinze pourcents des patients étaient désappareillés pour cause d'inobservance ou de mauvaise tolérance. Il existait une grande proportion de patients avec des facteurs de risque cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle (81%), le diabète (36%), la dyslipidémie (41%) et le tabagisme (51%). Dans l'analyse uni-variée les facteurs prédictifs de mortalité étaient l'âge (supérieur à 61 ans), la valeur du VEMS (inférieur à 66% de la théorique), le sexe masculin, une BPCO associée, le traitement par corticostéroïdes inhalés, l'initiation du traitement lors d'une décompensation respiratoire aiguë et une combinaison de traitement à visée cardiovasculaire<sup>1</sup>. L'index de masse corporelle ( $> 39.4 \text{ kg.m}^{-2}$ ) était un facteur de meilleur pronostic après 24 mois de suivi. L'observance du traitement n'avait pas d'influence sur la survie à long terme. En analyse multivariée, seule la combinaison de traitement à visée cardiovasculaire était associée à la mortalité. Inversement, le genre féminin était un facteur de meilleur pronostic.

**Conclusion:** Cette étude montre que les comorbidités cardiovasculaires sont les principaux facteurs prédictifs de mortalité chez les patients obèses hypercapniques traités par VNI au long cours. Cela souligne que le traitement par VNI nocturne doit être associé chez ces patients à d'autres modalités de traitement comme l'activité physique ou les programmes de réhabilitation pour réduire le risque cardiovasculaire.

**Mots-Clés :** Ventilation non invasive, obésité, insuffisance respiratoire chronique, syndrome obésité hypoventilation, , risque cardio-vasculaire.

<sup>1</sup> : Incluant un diurétique et un autre traitement parmi Béta-bloquant, Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA 2), Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC), Calcium Bloquant.

---

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE le 12 Mars 2012

Par Benoît BUREL Né le trente juillet 1981 à Cherbourg (50)

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean Louis PEPIN

Monsieur le Professeur Christophe PISON

Monsieur le Professeur Jean Philippe BAGUET

Monsieur Jean Christian BOREL