



**HAL**  
open science

# Identifier les facteurs associés à la survie chez les patients BPCO sous VNI au long cours avec un recul à 5 ans

Claire Bon

## ► To cite this version:

Claire Bon. Identifier les facteurs associés à la survie chez les patients BPCO sous VNI au long cours avec un recul à 5 ans. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02089128

**HAL Id: dumas-02089128**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02089128>**

Submitted on 3 Apr 2019

**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.

**Identifier les facteurs associés à la survie chez les patients BPCO sous VNI au long cours avec un recul à 5 ans**

Claire Bon

► **To cite this version:**

Claire Bon. Identifier les facteurs associés à la survie chez les patients BPCO sous VNI au long cours avec un recul à 5 ans. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02089128>

**HAL Id: dumas-02089128**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02089128>**

Submitted on 3 Apr 2019

**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.

**UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**  
**UFR DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2018

Thèse n° 3131

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
Spécialité : Pneumologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 01 octobre 2018 à Bordeaux par

**Claire BON**

Née le 18 octobre 1989 à Grenoble (38)

**Identifier les facteurs associés à la survie chez les patients BPCO sous VNI au long cours  
avec un recul à 5 ans.**

Directeur de thèse

**Madame le Professeur Chantal RAHERISON SEMJEN**

Jury

**Monsieur le Professeur Manuel TUNON DE LARA**

**Monsieur le Professeur Roger MARTHAN**

**Monsieur le Professeur Gilles HILBERT**

**Madame le Docteur Élodie BLANCHARD**

**Madame le Docteur Hélène JUNGMANN**

**Monsieur le Professeur Pierre-Olivier GIRODET**

Président

Juge

Juge

Juge

Juge

Rapporteur

## **A NOTRE PRESIDENT DU JURY**

**Monsieur le Professeur Manuel TUNON-DE-LARA**

*Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier  
Chef de service du Service des Maladies Respiratoires  
Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux*

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et de présider ce jury. Je vous remercie très sincèrement pour votre accueil dans votre service il y a maintenant 5 ans. Soyez assuré de mon profond respect.

## **A NOS JUGES**

### **Monsieur le Professeur Gilles HILBERT**

*Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier  
Chef de service de Réanimation Médicale  
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux*

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Merci pour votre accueil au sein de votre service ainsi qu'au DESC de réanimation. J'ai beaucoup appris de vos visites à l'aile 2 et la transmission de vos connaissances notamment en ventilation m'ont été d'une grande aide. Soyez assuré de ma profonde gratitude et de ma grande considération.

### **Monsieur le Professeur Roger MARTHAN**

*Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier  
Chef de service du Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires  
Hôpital Haut Lévêque, CHU de Bordeaux*

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir ouvert la porte au domaine de la recherche et de la science. J'ai énormément appris de cette année de Master 2 au sein de votre laboratoire ainsi que de vos larges connaissances en physiologie respiratoire et vous en suis très sincèrement reconnaissante. Soyez assuré de mon admiration et de ma gratitude.

### **Madame le Docteur Hélène JUNGSMANN**

*Praticien Hospitalier  
Service des maladies respiratoires*

Je te remercie d'accepter de juger ce travail et de venir de si loin me témoigner ta confiance. Merci pour tout ce que tu m'a apporté sur le plan personnel et professionnel depuis mon premier semestre. Tu as toujours été un soutien et une oreille attentive. Travailler avec toi fut un vrai plaisir et c'est avec regret que je t'ai vu partir. Merci pour ton aide plus que précieuse ces derniers mois et les coups de pressions nécessaires! Sois assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**Madame le Docteur Elodie BLANCHARD**

*Praticien Hospitalier  
Service des Maladies Respiratoires  
Hôpital Haut Lévêque, CHU de Bordeaux*

Je te remercie d'accepter de juger ce travail. Tu es pour moi un exemple de professionnalisme, de connaissances et de gentillesse. Travailler avec toi à été une grande chance et un vrai plaisir et j'espère en avoir de nouveau l'occasion. La transmission de ton savoir, ta disponibilité médicale ont imprégné ma formation d'interne et inspireront mon exercice futur. Sois assurée de mon admiration et de ma gratitude.

**A NOTRE RAPPORTEUR DE THESE**

**Monsieur le Professeur Pierre-Olivier GIRODET**

*Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier  
Service de Pharmacologie Médicale  
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux*

Merci d'avoir accepté de relire ce travail, veuillez recevoir mes sentiments les meilleurs.

## **A MA DIRECTRICE DE THESE**

**Madame le Professeur Chantal RAHERISON SEMJEN**

*Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier  
Service des Maladies Respiratoires  
Coordinatrice du DES de Pneumologie  
Hôpital Haut Lévêque, CHU de Bordeaux*

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'encadrer ce travail et soutenue malgré des changements de direction, merci de votre confiance.

Je vous remercie pour votre accueil dans le service, pour votre écoute, votre compréhension et vos conseils sur mon parcours tout au long de ces années d'internat. Que ce travail soit le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**A toute l'équipe PALOMB**, Emilie Bertaud (attaché de recherche clinique à l'ISPED) et El Hassane Ouaalaya (statisticien à l'ISPED), merci pour votre contribution dans ce travail et pour votre disponibilité.

**Merci à tous les pneumologues libéraux** et tout particulièrement aux Dr Nguyen, Dr Ozier, Dr Sabatini, Dr Falque, Dr Bernady, Dr Roy, Dr Nocent, Dr Leguillou, Dr Dupis. d'avoir accueilli ce travail avec enthousiasme et d'avoir été si disponibles lors du recueil de données de ma thèse.

**Merci à tous les prestataires de service** pour leur disponibilité et leur aide dans au cours de mon recueil de données.

## REMERCIEMENTS

*A tous ceux qui ont contribué à ma formation de médecin au cours de mon internat, tant sur le plan médical que humain et m'ont permis d'être frère du pneumologue que je serai demain.*

**Au Docteur Claire Dromer** ; Merci de m'avoir transmis ton savoir, ta passion pour la médecine et ton amour des patients. Avec ta gentillesse et ta disponibilité, ce fut un réel plaisir de travailler avec toi. Bon rétablissement !

**Au Docteur François Picard** ; Ce fût une très grande chance pour moi de pouvoir découvrir et apprendre la cardiologie à tes côtés. Ta passion pour ton travail, ton perfectionnisme et ton humanité sont un exemple pour moi et m'ont redonné foi dans notre métier. *Merci pour tout.*

**Au Professeur Patrick Berger et à l'unité de recherche Inserm U1045** : Merci de m'avoir fait découvrir cet univers si particulier de la recherche, d'avoir guidé mes premiers écrits et pipetages. Mais surtout de m'avoir permis de vivre une expérience Bostonienne si formatrice et riche en découvertes.

**A toute l'équipe médicale et paramédicale du service des Maladies Respiratoires de Bordeaux** ; j'ai découvert l'univers d'interne et de la Pneumologie avec vous. Votre bonne humeur, vos conseils discrets et votre dévouement n'a fait que confirmer mon souhait de devenir pneumologue. Merci !

**Aux équipes médicales et paramédicales de Pau** : De la Pneumologie à la Réanimation j'ai pu associer pendant 1 an le plaisir de la montagne à une formation médicale sérieuse, riche de toutes vos connaissances, merci pour votre accueil dans votre belle région.

**A tout l'équipe médicale et paramédicale de Réanimation à Bordeaux** : De mes balbutiements en réanimation aux gardes séniorisées vous avez su me soutenir, me former et m'épauler avec gentillesse. Merci !

**A la Cardiologie du 6ème Est** : Je suis venue me perdre dans votre bâtiment le temps d'un semestre et jamais je n'oublierai la chance que j'ai eu de pouvoir travailler avec une équipe aussi dynamique, accueillante et à l'écoute. La peur des ECG est aujourd'hui bien loin !

**A tous mes CCA aux cours des différents semestres** : Rémi (Et oui tu n'étais que CCA à l'époque !), Elise, Amandine, Matthieu, Xavier, Charlotte, Helene, Thomas, Nico, Fabien... Merci pour tout ce que vous m'avez transmis, c'est grâce à vous que j'ai tant appris et autant aimé le métier d'interne !

**A tous mes co-internes** : Depuis les fous rires au 6ème avec Leila, Duc et Calimero, jusqu'aux longs cafés de la réa bordelaise avec Max, Pierrot, Hélène, Rabia, Maeva, Marie et Erwan en passant par les sessions loft de la réa Pau avec Laura, Keiredhine et Pam et la Pneumo avec Léo, Sophie, Manel, Corentin, Margaux, Camille et Nathalia. Une mention spéciale pour les Toulousains pour leur accueil et tout particulièrement à Nico, Laura, Myriam d'avoir rendu ce dernier semestre, aussi agréable ! *Merci à vous tous pour votre présence tous les matins à l'hôpital, d'avoir fait partie et amélioré mon quotidien !*



## REMERCIEMENTS

*A ma famille :*

**A mes PARENTS Hélène et Olivier** d'avoir été un si beau soutien plein de bienveillance et de juste distance au cours de ces longues années d'études. Merci d'avoir toujours su me changer les idées au bon moment et d'avoir déménagé dans la plus belle région du monde où l'on compte bien profiter des pentes dès que possible !

**A ma petite sœur Juju** ; qui est probablement la plus solide de nous 4, ta discrétion, ta gentillesse et ta connerie qu'il fait bon de retrouver lors de nos we familiaux ! Et dire que tu sera bientôt meilleure médecin que moi...

**A mes frères Christophe et Thomas** pour qui cette thèse est le plus gros des charabias, et qui ne liront que ces remerciements, merci d'être toujours aussi hypocondriaques et perplexes devant nos discussions médicales et de savoir y mettre un terme rapidement ! Merci d'être vous et de n'être jamais loin!

**A ma grand mère Granny**, un exemple de dynamisme qui sait être la pour chacun de ses 22 petits enfants.

A mes grands parents partis trop tôt : **Papy, Mamie, Daddy** merci de veiller sur moi.

**A ma belle-famille** : Merci pour votre accueil plein de bienveillance et de gentillesse.

*Aux Bordelais, ancien et plus récents :*

**A Kyrou et Clem** sans qui la vie ici ne serai pas la même, merci d'être toujours partant pour nos sorties outdoors ou indoors, de potentialiser nos achats compulsifs et de garder l'enfant quand je suis loin !

**A Leo et Marion** le 2ème/3 de la brigade du Glaviau, cet internat de pneumo n'aurai pas été le même sans toi, de notre arrivée à HL une sombre nuit de novembre sous la pluie à aujourd'hui, on ne s'est qu'éloigné que de 20m supplémentaires... ! Merci pour ton aide et soutien moral !

**A Carla et Baptiste** : Merci à la râleuse éternelle que tu es ! Depuis la coloc avec Tioze à aujourd'hui que de bons souvenirs et encore de nombreux à venir !

**A Raph** ou le meilleur des cousins : Parce que ta présence indéfectible est une telle chance, si l'on m'avait dis que même un coeliaque pouvait être aussi cool, pas sûre que je l'aurai cru ;) . Un grand merci tout particulièrement pour ta patience et ton aide ces derniers mois.

**Aux belles rencontres de l'internat** : Merci à **Laura** pour ton oreille attentive et ces heures à refaire nos vies, **Pierrot** pour ta motivation à toute épreuve et ton épaule solide, **Courty** pour tes engrenages infernaux, **Diane** pour ces looong runs-commérages, **Vivien** pour ta bonne ambiance et ta connerie, **Guillaume** pour ton entrain permanent, **Sophie** d'être une vraie maman, **Anna, Fabien, Fred, Antoine, Sophie, Olivia, Christelle, Laure...** et tous ceux que je n'oublie pas.

Aux cousins de choc **Alban et Maylis** : Jamais loin pour casser de la piste ou des bières.

Hâte de remettre de bonnes sessions de ski au gout du jour !

*Aux parisiens qui pensent encore vivre dans la plus belle ville du monde :*

**A Djoul et Titom** ; Les 2 meilleurs des colocs, qui ont permis que l'externat ne soit qu'une grande partie de plaisir et de rigolade!

**A mes compères d'externat, les nains ternes**: Groux, Xou, Nico, Romain, Tina, Diane, Marie, Henri, BP, Larsouille, Charlotte, Lucas, Mika, Maud. Difficile de s'ennuyer avec vous, mon seul regret est d'être loin de vous ! Vous connaissez le chemin...

**A mes plus vieux copains Chavillois** : Nico, Willy, Alex, PA, Gus, Polo, Stan toutes ces années à vos cotés sans jamais s'ennuyer, pour qui je suis la plus ignare des copines mais avec qui je m'échappe du quotidien à chacune de nos retrouvailles !

**A Kit et Carotte** : Malgré la distance nous sommes toujours aussi proches, votre présence dans chaque moments de ma vie est un bonheur! Merci d'être juste vous ! An-4 !

**Aux Toulousains** qui m'ont accueilli/hébergé/sortie pendant ces 6 derniers mois ! Cécile et Nico, Fred et Léa, Leslie et Benoit, Nico ... Merci d'avoir rendu mon quotidien à l'internat plus supportable !

**A Vincent** : Parce que toi seul sais autant me compléter et me canaliser, merci pour ton soutien à toute épreuve. A l'assaut de la thèse, des hormones et de la distance tu as su garder patience, hâte de te retrouver pour de bon !!

A petit pied...

## TABLE DES MATIERES

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>10</b>
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>12</b>
<b>II. MATÉRIELS ET MÉTHODES .....</b>	<b>16</b>
1. TYPE D'ETUDE .....	16
2. POPULATION.....	17
3. RECUEIL DES DONNEES .....	17
4. ANALYSE STATISTIQUE .....	21
<b>III. RÉSULTATS .....</b>	<b>23</b>
1. DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	23
2. EFFET DE LA VNI SUR LES PARAMETRES FONCTIONNELS.....	32
3. FACTEURS PREDICTIFS DE SURVIE : ANALYSE MULTIVARIEE .....	35
<b>IV. DISCUSSION .....</b>	<b>39</b>
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>45</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>46</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>50</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>51</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>53</b>
<b>MOTS CLÉS .....</b>	<b>53</b>

## Liste des abréviations

AI : Aide inspiratoire

ANTADIR : Association nationale pour les traitements à domicile, les innovations et la recherche

APPSO : Association des pneumologues privés du sud-ouest

ASV : Adaptative support ventilation

AVAPS : Average volume assured pressure support

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CHU : Centre hospitalier universitaire

cmH<sub>2</sub>O : Centimètres d'eau

CPT : Capacité pulmonaire totale

CVF : Capacité vitale forcée

DEM25-75 : Débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF

EFR : Epreuves fonctionnelles respiratoires

FR : Fréquence respiratoire

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

GDS : Gaz du sang

GOLD : Global initiative for chronic obstructive lung disease

HAS : Haute autorité de santé

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> : Bicarbonates

VNI-HI : VNI haute-intensité

HTA : Hypertension artérielle

I/E : Rapport temps inspiratoire/temps expiratoire

IAH : Index apnée hypopnée

IMC : Indice de masse corporelle

mmHg : Millimètre de mercure

mMRC : Échelle modifiée du medical research council

OLD : Oxygénothérapie longue durée

PA : Paquets année

PaCO<sub>2</sub> : Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone

PaO<sub>2</sub> : Pression partielle artérielle en oxygène

PEP : Pression expiratoire positive

PPC : Pression positive continue

SAOS : Syndrome d'apnée du sommeil obstructif

SAS : Syndrome d'apnées du sommeil

SPLF : Société de pneumologie de langue française

ST : Spontaneous time

TDM : Tomodensitométrie

Timax : Temps inspiratoire maximal

TVO : Trouble ventilatoire obstructif

VAA : Ventilation auto-asservie

VEMS : Volume expiré maximal seconde

VNI : Ventilation non invasive

VPC : Ventilation en pression contrôlée

VR : Volume résiduel

Vt : Volume courant

## I. INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est actuellement la quatrième cause de décès dans le monde, et l'augmentation de sa prévalence et de sa mortalité est prévue dans les décennies à venir. Quatre fois plus de BPCO modérées à sévères prévues en 2025 notamment dû à l'augmentation de sa prévalence chez les femmes et les sujets de plus de 75 ans (1). D'après les données de l'assurance maladie, les probabilités de décès et de réadmission après une hospitalisation pour exacerbation de BPCO s'élèvent à 21% et 31% respectivement (2). Certains patients au stade évolué de la maladie développent une insuffisance respiratoire chronique (*i.e.*, Elle se définit par une élévation chronique de la pression partielle en CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) à plus de 45mmHg, associée à une acidose respiratoire compensée), leur pronostic s'aggrave et ils deviennent plus à même de développer des exacerbations, d'être admis à l'hôpital ou en réanimation (3) responsable d'une majoration de leur handicap.

A ce stade de la maladie les options thérapeutiques sont limitées et jusqu'à présent seule l'oxygénothérapie longue durée a permis d'améliorer la survie de ces patients (4,5).

Le terme « ventilation non invasive (VNI) » regroupe toutes les techniques d'assistance ventilatoire délivrant une aide ventilatoire sous la forme de pression positive, sans intubation trachéale ou trachéotomie.

Avant 1955, l'assistance ventilatoire mécanique utilisait principalement le poumon d'acier (ventilation en pression négative) (6). Depuis, le relais a été pris par la ventilation en pression positive intermittente *via* une trachéotomie ou une intubation. Les premiers patients à en bénéficier sont les victimes d'une épidémie de poliomyélite antérieure aiguë survenue dans les années 55-60 (7). Cependant, les sondes en caoutchouc utilisées étaient sources d'infection et les ballonnets trop gonflés pouvaient générer des lésions trachéo-laryngées. Ces arguments ont incité à préférer des interfaces « non invasives » et le recours à la VNI, avec un masque facial a été développé en France dans les années soixante par Paul Sadoul (8). Son inconfort, son exigence et la nécessité d'un personnel médical et paramédical nombreux et bien formé à l'époque, ont limité l'utilisation de la VNI à quelques centres en France pendant plus de 20 ans. Dans les années 1980, les bons résultats obtenus chez les patients présentant une maladie neuromusculaire ou pariétale thoracique ont contribué à relancer la technique. Ses indications, encore restreintes à une minorité de

l'ensemble des patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë (IRA), ont augmenté progressivement depuis les années 1990 grâce à de nombreux travaux (9). Le développement des techniques de réanimation a favorisé la mise au point de techniques de ventilation mécanique pour l'insuffisance respiratoire chronique (IRC), d'abord à l'hôpital puis à domicile (10). De nos jours, le syndrome d'obésité hypoventilation (SOH) et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) font partie des principales indications de ventilation à domicile ; avec 19% de SOH et 22% de BPCO parmi les patients ventilés à domicile selon l'ANTADIR entre mai 2015 et décembre 2016 (11). Actuellement seule la VNI en pression positive est utilisée dans ces indications tant en situation aiguë que chronique.

La VNI est une assistance ventilatoire prenant en charge une partie ou tout l'effort respiratoire du patient en procurant une aide inspiratoire. Elle permet donc de diminuer l'effort musculaire respiratoire et d'assurer une ventilation alvéolaire satisfaisante. Il existe deux principaux modes ventilatoires ; la régulation en pression (mode barométrique) ou en volume (mode volumétrique). Les ventilateurs utilisés au domicile sont pour la très large majorité réglés avec un mode barométrique. Le clinicien peut affiner les réglages de la machine pour l'adapter au mieux à chaque patient, en contrôlant la pression expiratoire positive (PEP) (au minimum de 3 à 4 cm d'eau en cas de masque à fuite), la pression inspiratoire (IPAP), et une fréquence respiratoire (FR) de sécurité. La différence entre la pression inspiratoire et la pression expiratoire constitue l'aide inspiratoire (AI).

Bien qu'il n'y ait aucun doute quant au bénéfice d'un traitement par ventilation non invasive (VNI) au long cours dans les pathologies restrictives (12,13), les preuves d'un bénéfice de la VNI au long cours chez des patients BPCO restent sujet à controverse.

L'utilisation de la VNI est bien établie dans le contexte d'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique décompensant une BPCO, avec une amélioration du pronostic vital des patients (14-17) . Etant donné le taux élevé de réadmission hospitalière et de mortalité dans cette population (18,19), l'idée d'appliquer la VNI au long cours chez les patients stables porteurs de BPCO, basée sur un rationnel physiopathologique (20,21) a été largement étudiée au cours des 2 dernières décennies (22).

Pendant des années, les différentes études menées sont restées contradictoires.

Les travaux des années 2000 ont initialement retrouvé des résultats négatifs, probablement dû au manque de standardisation des patients sélectionnés, aux différents

ventilateurs et paramètres usités ainsi qu'aux traitements concomitants non standardisés (23,24).

Avec l'introduction de la VNI haute-intensité (VNI-HI), l'équipe de Windisch et al. a permis de mettre en évidence des bénéfices importants, que nous détaillerons dans un second temps, mais dont l'utilisation reste limitée en raison de problèmes de tolérance (25–28).

Différents facteurs sont à incriminer dans notre difficulté à démontrer le bénéfice de la VNI chez les patients BPCO. En effet la BPCO est une pathologie incluant des patients très hétérogènes, dont la morbi-mortalité varie en fonction du phénotype, de même que les comorbidités associées et leurs réponses aux thérapeutiques engagées comme la VNI (29).

Des profils de répondeurs semblent toutefois se distinguer avec une étude de Borel et al. en 2014 ayant mis en évidence que l'observance à la VNI ( $\geq 5$ h) était associée à un meilleur pronostic uniquement chez les patients obèses (Indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$ Kg/m<sup>2</sup>), après une analyse en sous groupes de sa population (30).

La même année, Kohnlein et al. mettent en évidence un bénéfice en terme de survie en visant une réduction de la PaCO<sub>2</sub> de 20% à l'aide d'une VNI-HI. (31)

De même une étude plus récente de Murphy et al. met en évidence pour la première fois un bénéfice de la VNI au long cours lorsqu'elle est instaurée dans les suites d'une décompensation aiguë hypercapnique avec hypercapnie persistante (32).

Au contraire, lorsque que l'on s'intéresse au syndrome d'apnée du sommeil (SAS), l'intérêt de la pression positive continue (PPC) est plus que largement démontré (33,34). En revanche lorsque s'y associe une BPCO (soit un overlap syndrome) avec hypoventilation alvéolaire, le changement d'une PPC pour une VNI ne semble pas reposer sur des publications avec niveau de preuve avéré (35). Etant donné que les patients avec un SAOS sont généralement exclus des études ; le rationnel actuel d'un bénéfice de la VNI chez ces patients est uniquement basé sur l'analyse de sous populations issues de cohortes de patients obèses.

Aujourd'hui la VNI est largement utilisée dans le monde dans la prise en charge au long cours du patient BPCO stable en s'appuyant sur les critères de sélection utilisés dans les grandes études prospectives (Tableau 1).



**Table 1** Recommendations for Home-NIV in chronic hypercapnic respiratory failure and COPD based on scientific as well as clinical-guided perspectives

<b>Chronic hypercapnic COPD</b>		
Hypercapnia*	Daytime PaCO <sub>2</sub> ≥50 mmHg (≥6.67 kPa)	or
	Nocturnal PaCO <sub>2</sub> ≥55 mmHg (≥7.33 kPa)	or
	Daytime PaCO <sub>2</sub> 46–50 mmHg (6.13–6.67 kPa)	and an increase in nocturnal PtcCO <sub>2</sub> of 10 mmHg (1.33 kPa)
<b>Following acute exacerbation with need for mechanical ventilation</b>		
Persistent hypercapnia*	14–28 days following acute NIV due to respiratory acidosis	Daytime PaCO <sub>2</sub> >53 mmHg (≥7.07 kPa)
Weaning failure**	Following mechanical ventilation (NIV or invasive ventilation) in hospital	and persistent ventilatory failure without NIV

**Notes:** \*Represents scientific perspectives and \*\*represents clinical-guided perspectives. Data from Windisch et al,<sup>1</sup> Crimi et al,<sup>2</sup> Struik et al,<sup>3</sup> Murphy et al,<sup>4</sup> Köhnlein et al,<sup>7</sup> Windisch et al,<sup>8</sup> and Schönhofer et al.<sup>10</sup>

**Abbreviations:** Home-NIV, home mechanical noninvasive ventilation; PaCO<sub>2</sub>, arterial pressure of carbon dioxide; PtcCO<sub>2</sub>, transcutaneous pressure of carbon dioxide.

*Tableau 1 : Recommandations de la VNI dans l'insuffisance respiratoire chronique du BPCO basées sur la littérature scientifique. D'après « Home non invasive ventilatory support for patients with chronic obstructive pulmonary disease : patient selection and perspectives. International Journal of COPD. Storre et al. 2018 »*

La difficulté à mettre en évidence une efficacité de la VNI dans la population sélectionnée fait douter de la pertinence de ces critères, et le débat reste largement ouvert quant à

- L'optimisation de la sélection des patients pouvant bénéficier de la VNI,
- La définition du délai idéal d'initiation de la ventilation,
- L'optimisation et la standardisation des paramètres de ventilation.

## **Objectif de l'ETUDE**

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective et multicentrique dont l'objectif principal a été de rechercher des facteurs prédictifs de survie chez des patients BPCO après la mise en place d'une VNI avec un recul de 5 ans.

Pour cela nous nous sommes appuyés sur l'analyse clinique et paraclinique d'une population de BPCO ventilés par VNI, à partir d'une cohorte en Aquitaine.

## II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

### 1. TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée à partir d'une cohorte de patients BPCO en Aquitaine ; la cohorte « PALOMB » où les patients BPCO ont été inclus entre Janvier 2014 et Décembre 2017.

Les villes concernées étaient Bordeaux, Libourne, Lormont, Saint Jean de Luz, Bayonne, La Rochelle.

#### Au sujet de la cohorte PALOMB

Il existe actuellement en France, peu de données épidémiologiques portant sur la prévalence et la prise en charge de la BPCO, tant en médecine générale, qu'en médecine spécialisée. Dans ce contexte, la cohorte PALOMB a pour objectif de mettre en place en Aquitaine et en Charente-Maritime un observatoire régional de la BPCO, qui permette de décrire la population des patients BPCO pris en charge par les pneumologues quel que soit leur mode d'exercice (hospitalier ou libéral).

La cohorte PALOMB est une initiative commune de l'Association des Pneumologues Privés du Sud-Ouest (APPSO), de pneumologues des CHG de la Nouvelle-Aquitaine et des Pneumologues Hospitalo-universitaires du Service des Maladies Respiratoires du CHU de Bordeaux avec le soutien de la Fondation de Bordeaux.

Les inclusions dans la cohorte ont débuté en janvier 2014. Les pneumologues sont invités à renseigner les données morphologiques, les données cliniques, fonctionnelles et gazométriques lorsqu'elles sont disponibles ainsi que les co-morbidités et les traitements des patients lors de la visite « d'inclusion ». Par la suite des données de suivi peuvent être renseignées mais cela concerne encore peu de patients.

Nous nous sommes appuyés sur cette cohorte pour répertorier en Aquitaine les patients BPCO ventilés au long cours, puis nous avons réalisé un recueil de données propre pour ces patients directement auprès des professionnels de santé et des prestataires de santé ayant fourni les machines de ventilation.

## 2. POPULATION

Tous les patients BPCO traités par VNI nocturne au long cours entre janvier 2014 et décembre 2017 ont été sélectionnés quelque soit la date d'initiation de leur VNI.

Les critères d'inclusion des patients étaient :

- Un âge supérieur à 40 ans
- Un diagnostic de BPCO selon les recommandations GOLD
- Un traitement au long cours par VNI nocturne dans le cadre de leur BPCO
- Au moins une visite de suivi après l'introduction de la VNI

Les critères d'exclusion des patients étaient :

- Une pathologie restrictive isolée
- Un traitement par PPC
- L'absence de dossier médical de suivi
- Une durée de ventilation inférieure à 6 mois.
- Une pathologie psychiatrique sévère.

## 3. RECUEIL DES DONNEES

Le recueil des données de chaque patient à été réalisé auprès de leur pneumologue référent, de leur médecin traitant, dans les centres de réhabilitation, dans les hôpitaux de proximités ainsi qu'auprès de leur prestataire de service.

Au total les données ont été recueillies auprès de 12 pneumologues, 14 médecins traitants, 3 services de pneumologie (CHU de Bordeaux, CH de Libourne, CH de Bayonne) et 4 services de réanimation médicale, 6 centres de réhabilitation et 12 prestataires de ventilation.

Les comorbidités des patients ont été recueillies à partir de la base de donnée PALOMB (Tableau 2).

Paramètres recueillis :

Les caractéristiques générales suivantes ont été recueillies :

- Age

- Sexe
- Indication de la mise en place de la VNI
- Statut tabagique (Actif/Sevré/Date de sevrage/Nombre de paquet années (PA))
- La présence d'un syndrome d'apnée du sommeil (SAS), son type (obstructif, central ou mixte) et sa sévérité
- La notion d'exposition professionnelle lorsque cela était rapporté
- Le dosage en alpha1antitrypsine lorsque cela a été réalisé
- La présence ou non d'un emphysème (centro-lobulaire, pan-lobulaire ou paraseptal) sur l'imagerie décrit par le radiologue.

Puis nous avons recueilli les données cliniques, fonctionnelles et traitements au cours du suivi des patients sur une durée totale de 5 ans : A l'introduction de la VNI, 3 mois après la mise sous VNI puis 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans après.

- L'IMC
- La présence de toux et d'expectorations
- Le stade de la dyspnée coté en mMRC
- Le nombre d'exacerbations au cours de l'année précédant la consultation
- Le nombre d'hospitalisations au cours de l'année précédant la consultation
- Le nombre éventuel de passage en réanimation au cours de l'année précédant la consultation
- Gaz du sang (GDS) : pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> et conditions de réalisation
- Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) : VEMS, Rapport de Tiffeneau, DEM 25-75, CPT, CVF, VR
- L'activité physique, quantifiée en nombre de minutes par semaine lorsque cela était précisé
- Le nombre de séjours en réhabilitation l'année précédant la consultation
- L'oxygénothérapie longue durée et le débit
- Le statut vaccinal pour le Pneumocoque et la grippe
- Les traitements inhalés utilisés
- L'index de BODE *simplifié* calculé à partir de l'IMC, la dyspnée cotée en mMRC et le VEMS. Le périmètre au test de marche n'a pas été pris en compte.

Puis nous avons recueilli les données de ventilation et d'observance via les prestataires :

- Type de machine et de masque

- Mode ventilatoire et paramètres utilisés : Aide Inspiratoire (AI), Pression expiratoire positive (PEP), Temps inspiratoire maximal (T<sub>imax</sub>)
- Observance moyenne des 3 mois précédant la consultation de suivi
- Paramètres ventilatoires dans les 3 derniers mois précédant la consultation de suivi : Volume courant moyen (V<sub>t</sub>), fuites, I/E, Index apnée hypopnée (IAH) résiduel.

Pour les patients dont la VNI au long cours a été instaurée au décours d'une exacerbation, les valeurs initiales retenues ont été les dernières dont nous disposions avant l'épisode d'exacerbation.

Concernant les exacerbations et les hospitalisations ; le nombre d'exacerbations ou d'hospitalisations retenu était celui de l'année qui précédait la visite de suivi.

#### Statut vital :

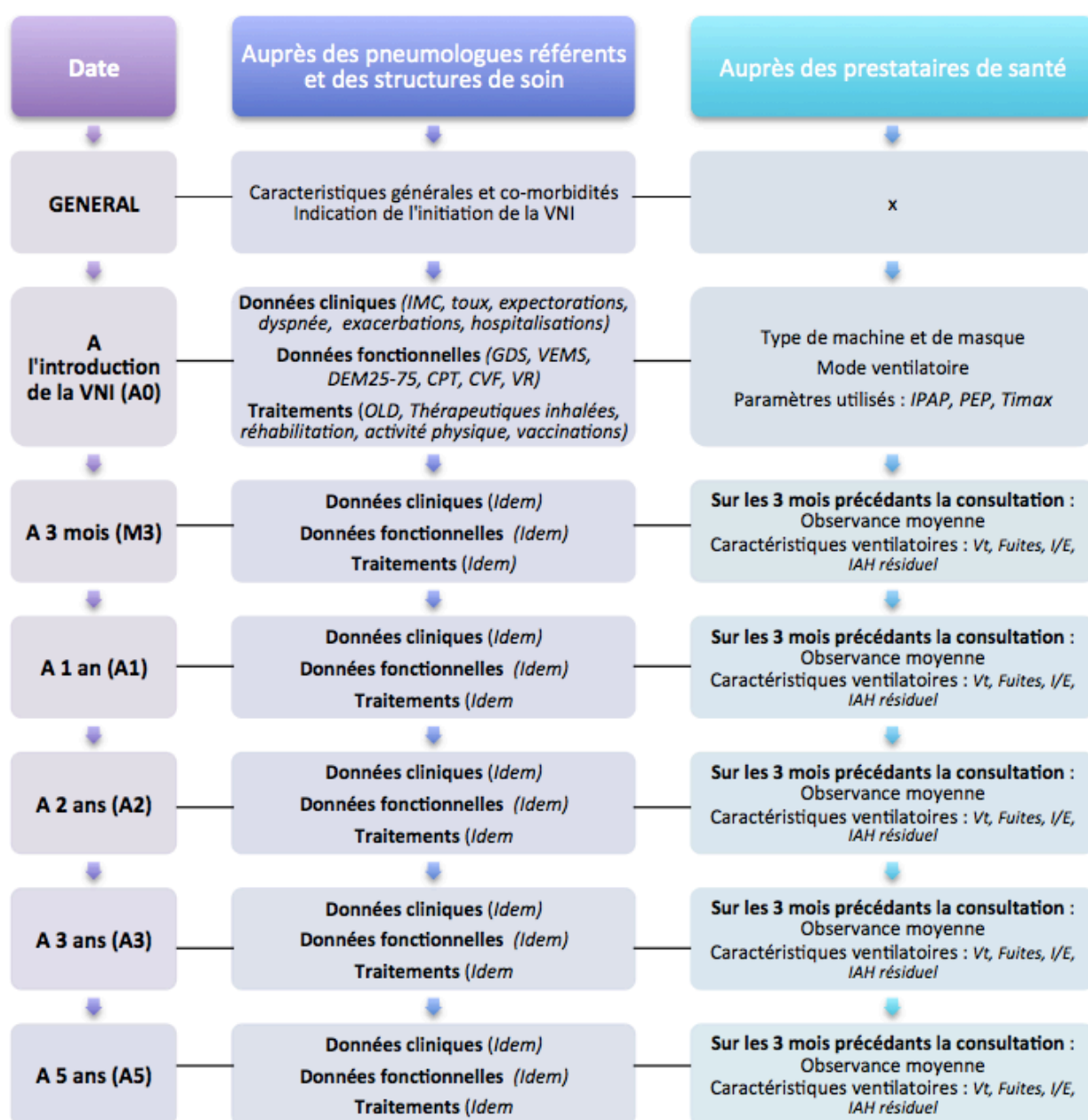
Concernant les données de mortalité, elles ont été recueillies auprès des pneumologues référents lorsque le statut vital était indiqué, puis à partir du registre des décès du Sud-Ouest et croisées avec les données prestataires (retrait de la machine).

Les causes du décès ont été identifiées par appel des médecins traitants (cause respiratoire, cause cardiaque, cause neurologique ou autre).

Le statut vital final a été établi à 5 ans :

- Décédé à 5 ans de l'introduction de la VNI ou
- Vivant à 5 ans de l'introduction de la VNI.

Tableau 2 : Descriptif du recueil de données auprès des différents intervenants.



**Statut vital** : Recueilli auprès des pneumologues et croisé avec les données des prestataires.  
Cause de décès recueillie auprès des médecins traitants.

VNI : Ventilation non invasive, IMC : Indice de masse corporelle, GDS : Gaz du sang, VEMS : Volume expiratoire maximum seconde, DEM25-75 : Débit Expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF, CPT : Capacité Pulmonaire Totale, CVF : Capacité vitale fonctionnelle, VR : Volume résiduel, OLD : Oxygénothérapie longue durée, IPAP : Pression inspiratoire positive, PEP : Pression expiratoire positive, Timax : Temps inspiratoire maximal, Vt : Volume courant, I/E : Rapport temps inspiratoire sur temps expiratoire, IAH : Index apnée hypopnée.

#### 4. ANALYSE STATISTIQUE

Les données ont été exprimées en moyenne et écart type pour les variables continues, en pourcentage pour les variables qualitatives. Les analyses comparatives ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives et du test t de Student pour les variables quantitatives. Nous avons réalisé une analyse bivariée entre l'évènement décès et différentes variables (Tableau 3). Les différences statistiquement significatives entre les patients et entre les groupes ont été évaluées soit avec un test de Chi<sup>2</sup> soit avec un test de t de Student. Nous avons décidé de ne retenir pour les analyses statistiques uniquement les comorbidités associées significativement à la sévérité de la BPCO.

Puis nous avons réalisé une analyse croisée des différents facteurs comme les comorbidités, le sexe, la distension thoracique, le nombre d'exacerbations, la toux et les expectorations pour décrire les similarités/différences qui existeraient entre l'évènement décès et la sévérité de la BPCO (VEMS). Les autres variables indépendantes incluses dans le modèle sont aussi celles ayant montré une probabilité inférieure à 0,05 en analyse bivariée. Les corrélations entre le statut vivant/décédé et les différentes mesures cliniques ont été analysées par le test de corrélation de Pearson.

Après l'analyse bivariée, une régression logistique multivariée par procédure descendante (backward elimination) a été appliquée afin d'identifier les facteurs associés au statut vivant/décédé. Le modèle a inclus les comorbidités étudiées et a été ajusté sur l'âge, le sexe et les variables suivantes : Volume résiduel, toux, expectorations et nombre d'exacerbations. Ces variables ont été successivement introduites dans un modèle multivarié afin de s'affranchir d'un facteur confondant.

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux avec un  $p \leq 0,05$  considéré comme statistiquement significatif.

*Tableau 3 : Liste des variables comparées à l'événement décès en analyse bivariée.*

- Sexe
- Age
- IMC
- VEMS
- Toux
- Expectorations
- Statut tabagique
- Nombre d'exacerbations
- Statut mMRC
- Emphysème
- Distension thoracique (VR/CPT)
- Sévérité de la BPCO : GOLD 2007 et GOLD 2017
- Observance moyenne
- Activité physique
- Réhabilitation
- Données gazométriques : PaO2 et PaCO2
- Nombre d'hospitalisations
- Nombre de passages en réanimation
- Indication de la VNI
- Comorbidités

*VNI : Ventilation non invasive, IMC : Indice de masse corporelle, VEMS : Volume expiratoire maximum seconde , mMRC : Échelle modifiée du Medical Research Council, VR/CPT : Distension relative, Volume résiduel/Capacité Pulmonaire Totale, BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive, PaO2 : Pression partielle en oxygène, PaCO2 : Pression partielle en dioxygène de carbone.*



### III. RÉSULTATS

#### 1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

En Octobre 2017, 2200 patients BCPO ont été inclus dans la cohorte PALOMB, dont 93 patients ventilés à 2 niveaux de pression à un instant t au cours de leur suivi.

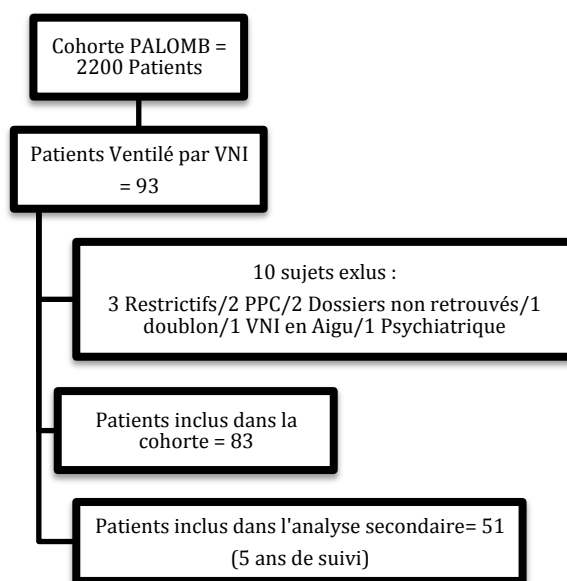
10 sujets ont été exclus du recueil pour différentes raisons : Trois patients étaient en fait non BPCO mais restrictifs, deux patients étaient ventilés par PPC pour un SAOS, 2 dossiers n'ont pu être retrouvés auprès de secrétariats, un patient avait été inclus en doublon avec des identifiants différents, un patient avait été appareillé par VNI en aigu puis rapidement sevré, un patient présentait de lourds antécédents psychiatriques rendant les données de suivi peu fiables.

Au total 83 patients ont été inclus dans notre cohorte (Figure 1), dont nous allons décrire les caractéristiques.

En revanche seulement les 51 patients ayant un suivi complet de 5 ans (ou décédés dans les 5 ans) ont été inclus dans l'analyse secondaire.

Le nombre de patients ventilés inclus dans la cohorte PALOMB est resté relativement stable en proportion puisqu'il représente 3,5 à 5% des patients inclus selon les années entre 2014 et 2017.

*Figure 1 : Flow Chart : Inclusion à partir de la cohorte PALOMB*



*VNI : Ventilation non invasive , PPC : Pression positive continue*

## **Description de la cohorte**

Notre cohorte de 83 patients est composée majoritairement d'hommes (65%) avec un âge moyen de 66 ans, l'indication principale de l'introduction d'une VNI était au décours d'une exacerbation hypercapnique (41%). L'overlap syndrome représente 25,3% des indications avec une PaCO<sub>2</sub> moyenne à l'introduction à 53,1mmHg et les hypercapniques chroniques 33,7% avec une PaCO<sub>2</sub> moyenne à 55,2mmHg.

La proportion de patients obèses est importante puisqu'ils représentent 44% de la cohorte avec un IMC moyen à 29,9Kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 8,35$ ) pour la totalité de la cohorte et monte à 37,59Kg/m<sup>2</sup> chez les patients appareillés pour un overlap syndrome.

Concernant le syndrome d'apnée du sommeil, 37 patients présentent un SAS (44,6%), dont un d'origine central, un d'origine mixte, les 35 autres d'origine obstructive.

Ce sont majoritairement des fumeurs à 96%, dont 23% jamais sevré (Tableau 4).

La majorité des patients sont sévères puisque le VEMS moyen est à 38,3% ( $\pm 14,47$ ) avec 78,3% des patients stade III ou IV (VEMS <50%)

Concernant l'exposition professionnelle rapportée : 24 patients ont été exposés à des agents agressifs pourvoyeurs de pathologie respiratoire dans leur métiers (Activité de culture (6 patients), métiers du BTP (10 patients), cimenterie (2 patients), fonderie (1 patient), activité avec fumées de diesel (3 patients), industrie textile (2 patients)).

La recherche de l'Alpha1antitrypsine est finalement peu réalisée en pratique courante, seulement 8 dosages ont été répertoriés, tous normaux.

Sur le plan scannographique la principale caractéristique reste la présence d'un emphysème et concerne 83% des patients (Tableau 5).

*Tableau 4: Caractéristiques générales et comorbidités de la population étudiée à l'introduction de la VNI.*

Variables	Classes	No. (%)
Sexe masculin		54 (65)
Age (années)		66,24±9,6
Indication VNI	Hypercapnie	28 (33,73)
	Post Exacerbation hypercapnique	34 (40,96)
	Overlap syndrome	21 (25,30)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	moyenne ± écart-type	29,9 ± 8,35
	<21	14 (16,87)
	21-25	16 (19,28)
	25-30	16 (19,28)
	>30	37 (44,58)
Tabagisme	Aucun	3 (3,60)
	Fumeur/Ancien fumeur	80 (96,4)
SAS	Non dépisté	9 (10,84)
	Absence	37 (44,58)
	Présence	37 (44,58)
Comorbidités	Hypertension artérielle	45(54,22)
	Dyslipidémie	26(31,33)
	Cardiopathie ischémique	21(25,3)
	Anxiété	21(25,3)
	Cancer, toutes causes	8(9,64)
	Dépression	15(18,07)
	Diabète	22(26,51)
	Arythmie	14(16,87)
	Asthme	9(10,84)
	Insuffisance cardiaque gauche	20(24,1)
	Bronchectasies	11(18,97)

*Les variables continues sont présentées avec la moyenne ± écart-type.*

*VNI : Ventilation non invasive, IMC : Indice de masse corporelle, SAS : Syndrome d'apnée du sommeil.*

*Tableau 5: Caractéristiques cliniques et fonctionnelles de la population étudiée à l'introduction de la VNI.*

Variables	Classes	No. (%)
Toux chronique		32 (39,51)
Expectoration chronique		21 (25,30)
Dyspnée (mMRC)	1	6 (8,45)
	2	29 (40,88)
	3	24 (33,80)
	4	12 (16,90)
Exacerbations $\geq 2$ /an		33 (44,60)
Hospitalisation $\geq 1$ /an		51 (70,80)
Hospitalisation en réanimation $\geq 1$ /an		31 (41,89)
Index de BODE <i>simplifié</i>	0-2	16 (19,75)
	3	11 (13,58)
	4	23 (28,40)
	5-7	31 (38,27)
PaO <sub>2</sub> (mmHg)		57,05 $\pm$ 9,78
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)		53,11 $\pm$ 7,04
VEMS (% théorique)		38,3 $\pm$ 14,47
DEM 25-75 (% théorique)		16,82 $\pm$ 10
CPT (% théorique)		104,61 $\pm$ 27,91
VR/CPT (% théorique)		165,94 $\pm$ 28,22
Emphysème (Au TDM) (n=59)		49 (83,05)

*Les variables continues sont présentées avec la moyenne  $\pm$  écart type.*

*mMRC : Échelle modifiée du Medical Research Council, VEMS : Volume expiratoire maximum seconde , DEM25-75 : Débit Expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF, CPT : Capacité Pulmonaire Totale, VR/CPT : Distension relative, Volume résiduel/Capacité Pulmonaire Totale, PaO<sub>2</sub> : Pression partielle en oxygène, PaCO<sub>2</sub> : Pression partielle en dioxygène de carbone, TDM : Tomodensitométrie.*

## **Traitements de la BPCO**

### Vaccinations

A l'introduction de la VNI le nombre de patients vaccinés contre la grippe et le pneumocoque s'élève à 56% et 52% respectivement. A 1 an on note un net rattrapage de ce calendrier vaccinal puisque 88,5% sont vaccinés contre la grippe et 85,9% contre le pneumocoque.

### Oxygénothérapie longue durée

L'oxygénothérapie longue durée a été introduite antérieurement à la VNI chez seulement la moitié des patients (47,5%). 24 patients (29,3%) n'ont jamais été appareillé par oxygénothérapie ce qui correspond à 11 patients appareillés pour un overlap syndrome, 9 patients appareillés au décours d'une exacerbation hypercapnique et 4 patients appareillés pour hypercapnie.

### Activité physique et réhabilitation

Près de 50% des patients n'ont jamais bénéficié de séjour en réhabilitation au cours de leur suivi pneumologique avec 26% des patients ne réalisant aucune activité physique dans la vie quotidienne.

### Sevrage tabagique

58% de patients ont été sevré avant l'introduction de la VNI mais 23% de nos patients ne seront jamais sevré du tabac au cours des 5 ans suivant la mise en route de la VNI.

### Thérapeutiques inhalées à l'instauration de la VNI

Les thérapeutiques inhalées déjà utilisées par les patients lors de la mise en route d'un traitement par VNI sont en majorité des traitements comprenant au moins une association fixe de bronchodilatateur longue durée d'action et d'un corticostéroïde inhalé. Cela concerne 50 patients (63%), dont 7 patients faisant partie de la classe II de GOLD. 16 patients (20%) n'avaient aucun traitement inhalé antérieurement à la mise en route de la VNI. 55 patients (70%) suivaient un traitement en accord avec les recommandations actuelles (en orange) (Tableau 7).

*Tableau 6 : Caractéristiques des traitements usuel de la BPCO de la population étudiée.*

Variables	Classes	No. (%)
Sevrage tabagisme	Sevré avant VNI	48 (57,80)
	Sevré après VNI	13 (15,60)
	Non sevré	19 (23,00)
Activité physique	Jamais	21 (25,93)
	Légère (<30min x 3)	28 (34,57)
	Plus intense (>30min x 3)	32 (39,51)
Réhabilitation	Jamais	40 (48,19)
	<1/an	29 (34,94)
	>=1/an	14 (14,87)
Oxygénothérapie longue durée (OLD)	Jamais	24 (29,27)
	Introduit avant VNI	39 (47,56)
	Introduit avec VNI ou après	19 (23,17)
Vaccinations à la mise sous VNI (n=78)	Grippe annuelle	44 (56,41)
	Pneumocoque	41 (52,56)

*Les variables continues sont présentées avec la moyenne  $\pm$  écart-type.*

*VNI : Ventilation non invasive, IMC : Indice de masse corporelle, SAS : Syndrome d'apnée du sommeil.*

*Tableau 7 : Thérapeutiques inhalées antérieures à l'introduction de la VNI en fonction de statut GOLD 2007.*

	GOLD II	GOLD III	GOLD IV	Total
Aucun traitement	5	9	2	16
B2LD seul		1	1	2
Anticholinergique seul	2	3		5
B2LD + Anticholinergique	1	4	1	6
B2LD + CSI	5	6	3	14
B2LD + CSI + Anticholinergique	2	17	17	36

*Nombre de patients recevant le traitement en fonction de la sévérité de la BPCO selon GOLD 2007. B2LD : Bronchodilatateur longue durée d'action, CSI : Corticostéroïde inhalé*



*= Traitement en accord avec les recommandations de la SPLF sur la BPCO.*

## **Description du mode de ventilation**

Le principal mode ventilatoire utilisé est le mode ST, qui est un mode utilisant 2 niveaux de pression fixe. Le mode AVAPS qui utilise une PEP fixe associé à une aide inspiratoire variable pour un volume courant (Vt) cible restant peu utilisé, les autres modes (ASV, VPC) sont anecdotiques.

14 patients appareillés pour un overlap syndrome (sur 21 patients) bénéficiaient déjà d'un traitement antérieur par PPC.

Les paramètres ventilatoires ont été modifiés dans les 5 ans suivant l'instauration de la VNI uniquement dans 18 cas soit 21,6% (n=77). Ces changements ont consisté en une augmentation de 2 à 4 points de l'AI ou augmentation de 1 à 2 points de la PEP, dans l'objectif de favoriser l'observance, d'améliorer la PaCO<sub>2</sub> ou de diminuer les apnées résiduelles (pour la PEP).

L'IPAP instaurée était en moyenne à 15,3 cmH<sub>2</sub>O pour des valeurs maximales utilisées à 22 cmH<sub>2</sub>O. La PEP moyenne était de 5,6 cmH<sub>2</sub>O.

Le volume courant moyen observé sur la machine, reste globalement stable au cours du temps sur 5 ans (+/-15%) chez les patients pour qui nous avons ces datas (n=44), l'augmentation de l'AI de 3 points a permis chez 1 patient de doubler le VT (328 à 640ml) sans majoration des fuites. Chez les autres patients il manque des données ou les différences sont non significatives. (Tableau 8)

*Tableau 8 : Description des caractéristiques ventilatoires des patients.*

Variables	Classes	No. (%)
Observance VNI à 1an		6,82 ±3,4
	<5h	16 (21,92)
	≥5h	57 (78,08)
Type de machine	Stellar 100/150	16
	S9 VPAP	14
	VIVO 30/40	9
	VPAP IV ST	8
	Synchrony II	7
	Lumis 150	5
	BIPAP A40	3
	PR1 BIPAP	3
	Somnovent auto ST	1
	Trilogy 100	1
	Ventimotion 2	1
Mode Ventilatoire	ST	64
	AVAPS	4
	VPC	2
	ASV	1
AI	(4;16)	9,71±2,73
IPAP	(9;22)	15,28±2,88
PEP	(0;14)	5,6±1,75
Masque	Facial	58
	Nasal	6
Vt moyen à 1an		530,8±192
I/E moyen à 1an		1/2,55

*Les variables continues sont présentées avec la moyenne ± écart-type.*

*Pour les modes AVAPS, la valeur de l'AI retenue était la moyenne observée au cours des 3 derniers mois.*

*VNI : Ventilation non invasive, AI : Aide inspiratoire, IPAP : Pression inspiratoire positive, PEP : Pression expiratoire positive, Vt : Volume courant, I/E : Rapport temps inspiratoire sur temps expiratoire.*

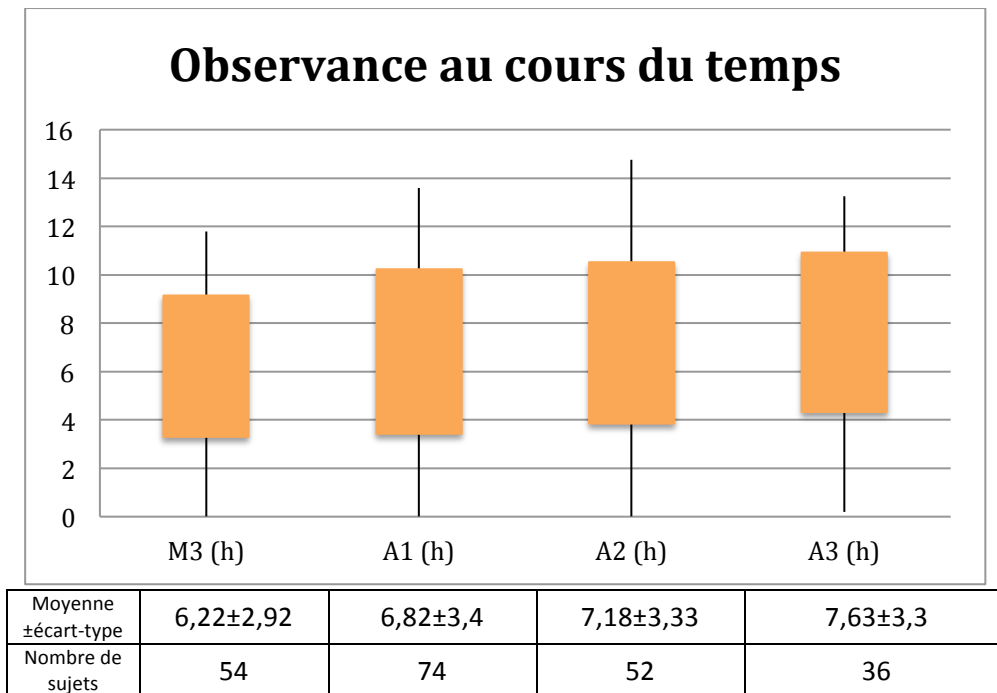
### **Observance**

L'observance moyenne à 1 an est à 6.8h, avec une observance ≥ 5h chez 78% des patients. L'observance change peu au cours du temps et pour un même patient. Une bonne observance dès 3 mois se poursuit dans le temps, au contraire une mauvaise observance initiale reste mauvaise au cours du temps (Figure 2).



Concernant la poursuite de la VNI ; 3 patients ont arrêté leur VNI au cours des 5 ans. 2 patients ont été désappareillés à 2 ans pour un défaut d'observance. 1 patient a été désappareillé à 1 an devant une normalisation des GDS, confirmée après plusieurs jours sans VNI.

*Figure 2 : Evolution de l'observance au cours du temps.*



*Les variables continues sont présentées avec la moyenne ± écart-type.*

*M3 : 3 mois après l'introduction de la VNI, A1 : 1 an après l'introduction de la VNI, A2 : 2 ans après l'introduction de la VNI, A3 : 3 ans après l'introduction de la VNI, h = heures.*

## **Survie**

On constate 6 décès à 1 an puis 17 décès à 5 ans (soit 33% des 51 patients suivis à 5 ans). Pour un total de 23 décès sur 83 patients soit 27,7% des patients. L'âge moyen de décès est 73 ans. Concernant la cause du décès, 60% des décès étaient liés à une cause respiratoire secondaire à la BPCO sous jacente (14 patients), et 40% à une autre cause dont principalement des causes d'origine cardiaque.

## 2. EFFET DE LA VNI SUR LES PARAMETRES FONCTIONNELS

### Effet de la VNI sur la dyspnée selon l'échelle mMRC (n=40)

La dyspnée de repos est stable au cours du suivi sur 5 ans depuis l'introduction de la VNI (Figure 3).

### Effet de la VNI sur le nombre d'hospitalisations (n=43)

Il existe une diminution significative du nombre d'hospitalisations sous VNI au cours du temps, soit en moyenne 1 hospitalisation dans l'année précédant l'appareillage contre 0,36 à 1 an et 0,5 à 2 et 3 ans. En revanche lorsque l'on ajuste ces résultats sur l'observance ( $\geq 5h$  ou  $< 5h$ ), on ne retrouve pas de différence significative en terme de nombre d'hospitalisations entre les 2 groupes ( $p = 0,84$ ) (Figure 4).

### Effet de la VNI sur le nombre d'exacerbations (n=44)

Il n'existe pas de différence significative du nombre d'exacerbations au cours du temps lorsque l'on introduit la VNI sur un suivi à 5 ans (Figure 5).

### Effet de la VNI sur la PaO<sub>2</sub> (n=42)

Il existe une augmentation significative de la valeur de la PaO<sub>2</sub> au cours du temps sous VNI à 2 ans. Cela n'est pas significatif en revanche à 1 an ou 3 et 5 ans. Lorsque l'on ajuste ces résultats en fonction de l'observance ( $\geq 5h$  ou  $< 5h$ ) Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes ( $p=0,18$ ) (Figure 6).

### Effet de la VNI sur la PaCO<sub>2</sub> (n=44)

Il existe une diminution significative de la PaCO<sub>2</sub> chez tous les patients sous VNI au cours du temps, soit une diminution de 6,63mmHg à 1 an. En revanche lorsque l'on ajuste ces résultats sur l'observance ( $\geq 5h$  ou  $< 5h$ ), on ne retrouve pas de différence significative en terme de correction de la PaCO<sub>2</sub> ( $p=0,99$ ) (Figure 7).

### Effet sur le VEMS et la distension (VR/CPT) (n=50)

Concernant les paramètres fonctionnels respiratoires ; le VEMS ainsi que le rapport VR/CPT ne présentent pas de différence statistiquement significative après la mise sous VNI. On peut donc le considérer comme stable au cours du temps chez les patients sous VNI.

Figure 3 : Evolution de la dyspnée selon l'échelle mMRC au cours du temps sous VNI.

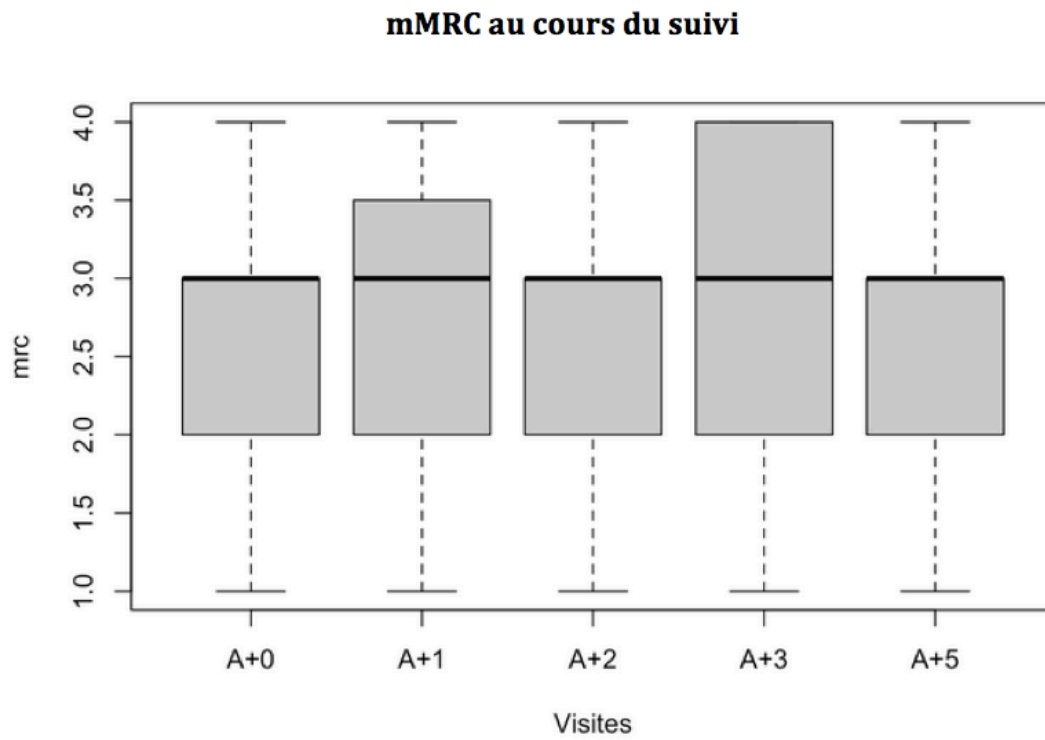
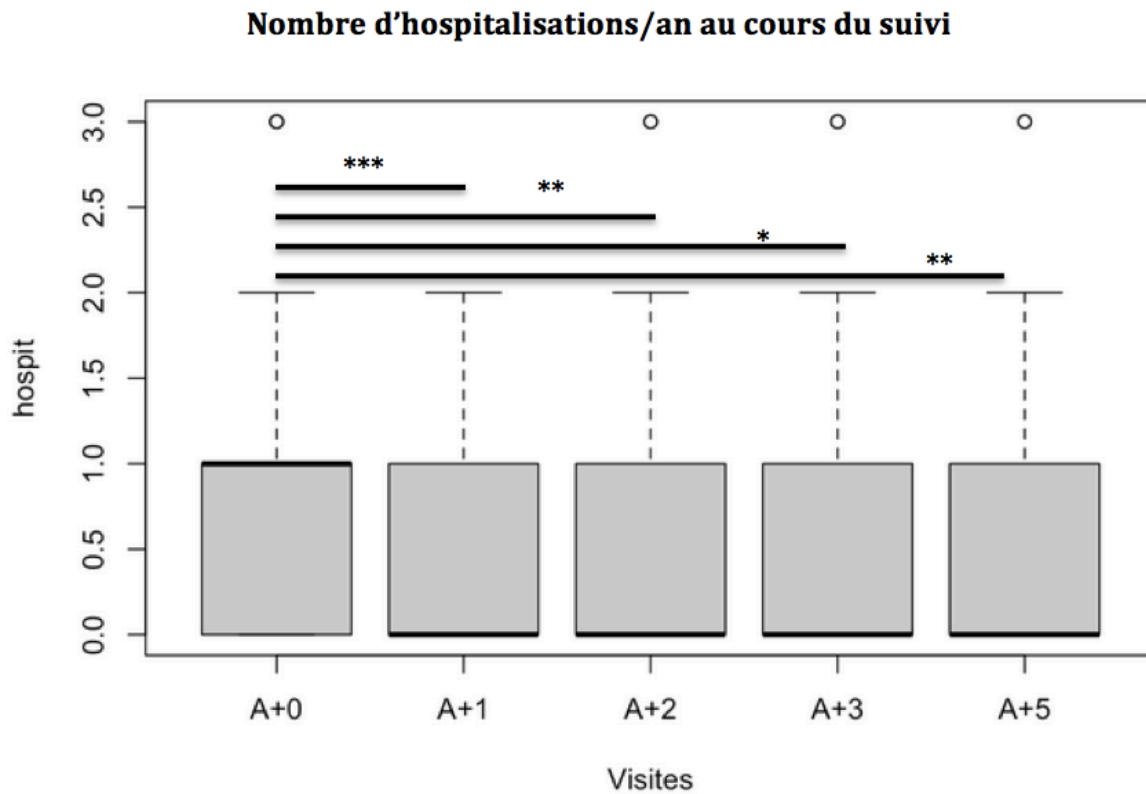


Figure 4 : Evolution du nombre d'hospitalisations au cours du temps sous VNI



Signification des symboles: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' - 0.01 '\*' 0.05 'nc' >0.05

Figure 5 : Evolution du nombre d'exacerbations au cours du temps sous VNI

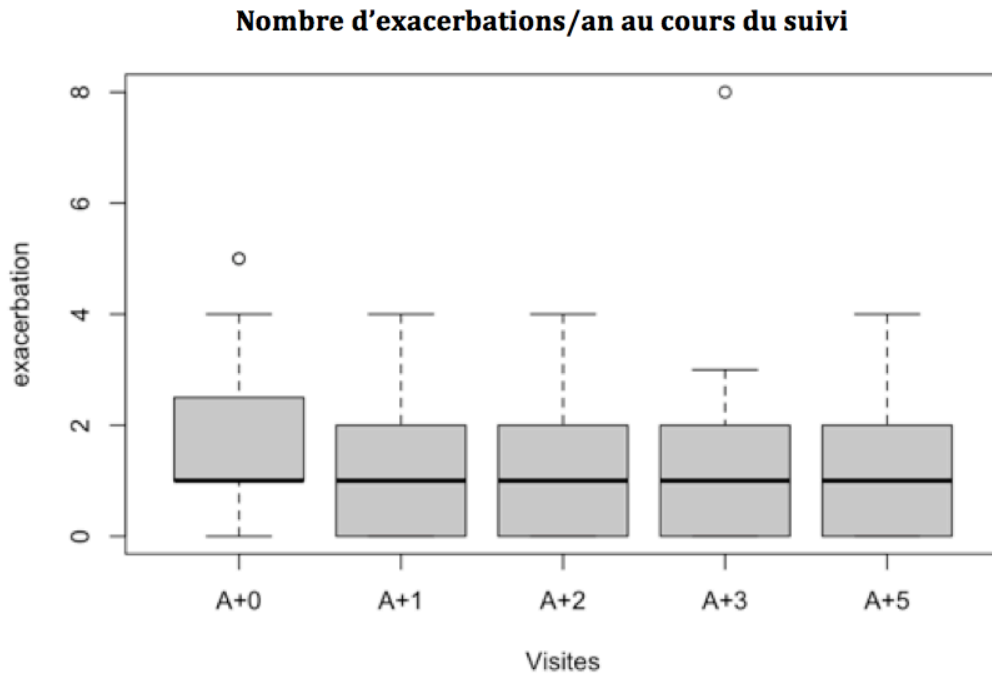
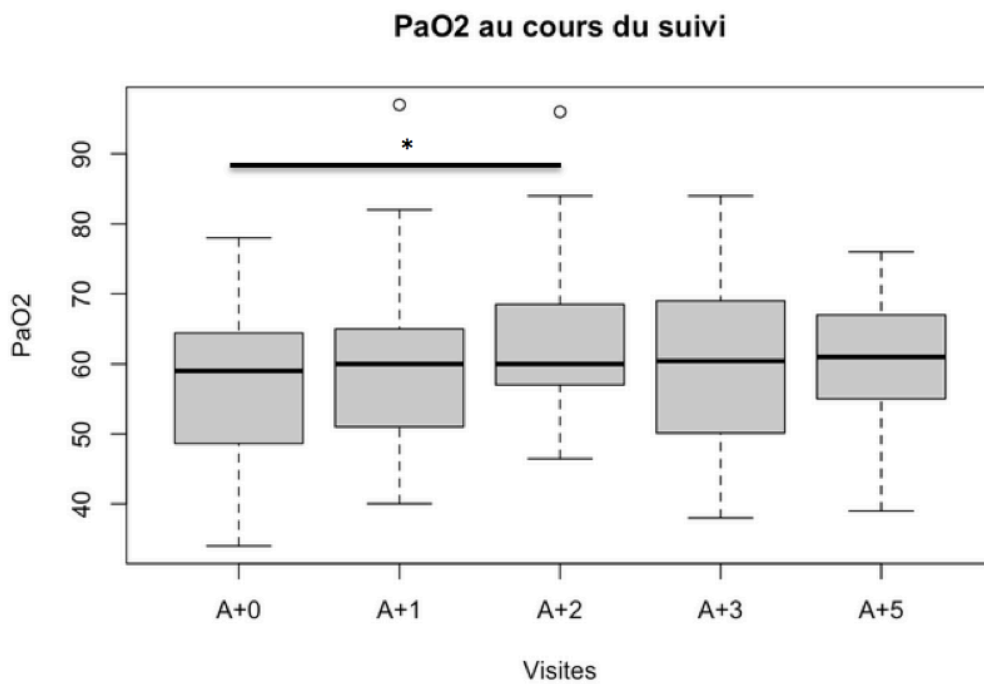
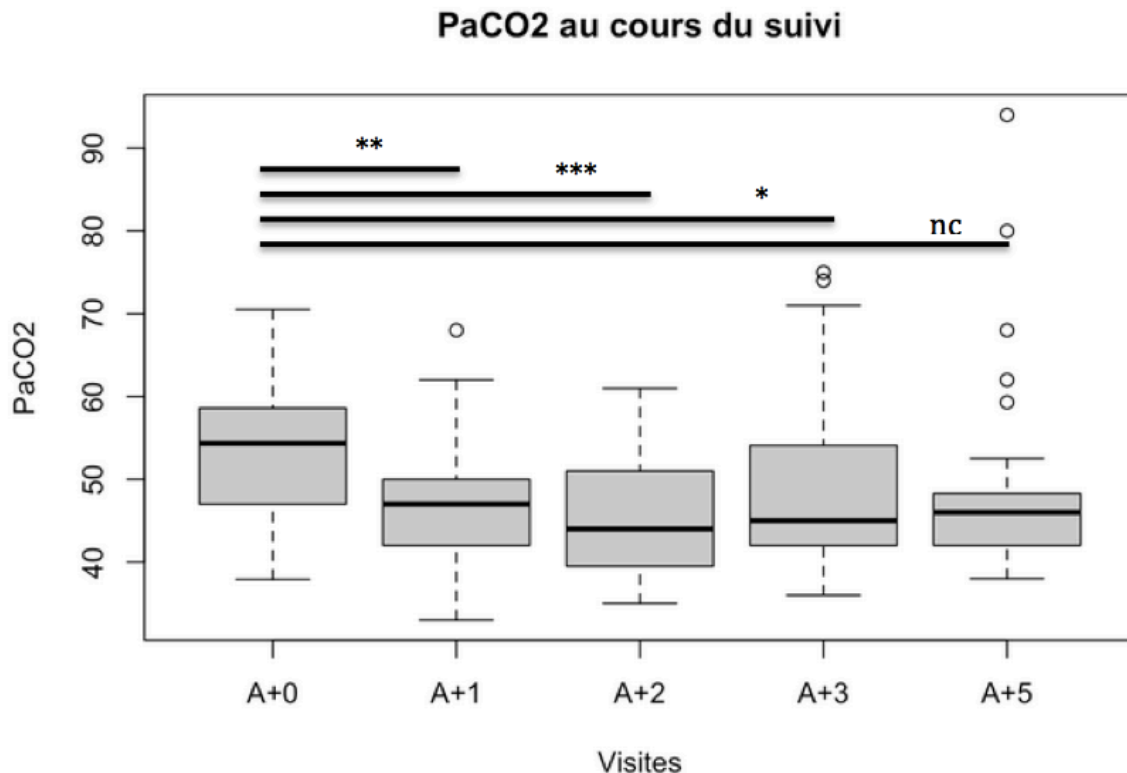


Figure 6 : Evolution de la PaO2 au cours du temps sous VNI



Signification des symboles: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' - 0.01 '\*' 0.05 'nc' >0.05

Figure 7 : Evolution de la PaCO2 au cours du temps sous VNI



Signification des symboles: 0 '\*\*\*\*' 0.001 '\*\*\*' - 0.01 '\*' 0.05 'nc' >0.05

### 3. FACTEURS PREDICTIFS DE SURVIE : ANALYSE MULTIVARIEE

En analyse bivariée les facteurs associés de façon statistiquement significative à la survie sont un poids élevé soit l'IMC ( $p=0.0385$ ), un VEMS élevé ( $p=0.0341$ ) et l'absence des comorbidités suivantes : l'insuffisance cardiaque gauche ( $p=0.0474$ ), la cardiopathie ischémique ( $p<0.0001$ ), l'arythmie ( $p=0.007$ ) et l'anxiété ( $p=0.0184$ ).

Les facteurs proches du seuil significatif sont le jeune âge ( $p=0.067$ ), le GOLD 2007 ( $p=0.1467$ ) qui correspond à la sévérité du VEMS en 4 classes et les comorbidités cardiovasculaires (toutes causes confondues) ( $p=0.0853$ ) (Tableaux 9 et 10).

Lorsque l'on inclut tous ces paramètres dans un modèle de Cox afin de réaliser une régression multivariée, l'évènement décès est corrélé à la présence d'une cardiopathie ischémique ( $p=0.0014$ ) avec un odd ratio (OR) à 14,31 IC<sub>95%</sub> (3,046 ; 67,305) et à l'arythmie ( $p=0.0210$ ) avec un OR = 7,49 IC<sub>95%</sub> (1,417 ; 39,607) (Tableaux 11a et 11b)

*Tableau 9 : Facteurs associés au statut vital. Analyse bivariée (Variables cliniques et fonctionnelles).*

Variables	Classes	Vivants (60) No, (%)	Décédés (23) No, (%)	p value
Homme		38 (63,3)	16 (69,57)	0.59
Age (années)		65,05 ±9,13	69,36 ±10,43	0.06
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Moyenne	30.75 ±8.42	26.52 ±7.71	<b>0.03</b>
	<21	7 (11,67)	7 (30,43)	<b>0.02</b>
	21-25	12 (20)	4 (17,39)	
	25-30	9 (15)	7 (30,43)	
	≥30	32 (53,33)	5 (21,74)	
Indication VNI	Hypercapnie	21(35)	7(30.43)	0.56
	Overlap syndrome	17(28.34)	4(17.39)	
	Post exacerbation hypercapnique	22(36.67)	12(52.17)	
Tabac actif		16(27.59)	6(27.27)	0.98
Toux		22 (37.93)	10 (43.48)	0.64
Expectorations		14 (23.33)	7(30.43)	0.50
≥2 mMRC		55(91.67)	22(95.65)	0.53
≥2 Exacerbations		32 (53.33)	10 (43.48)	0.42
Hospitalisation dans l'année	0	15 (30.61)	6 (26.09)	0.58
	1	25 (51.02)	11 (47.83)	
	2	7 (51.02)	3 (13.04)	
	3	2 (4.08)	3 (13.04)	
Passage en réanimation dans l'année		19(37.25)	12(52.17)	0.23
PaO2 (mmHg)		56.97 ±9.83	57.25 ±9.87	0.91
Augmentation significative de la PaO2 /an		18(36)	7(36.84)	0.95
PaCO2 (mmHg)		53.35 ±6.97	52.52 ±7.32	0.64
Diminution significative de la PaCO2 /an		20(39.22)	9(47.37)	0.54
VEMS (% pred)		40.34 ±14.33	32.73 ±13.66	<b>0.03</b>
VR/CPT (% pred)	Moyenne	164.08 ±29.58	172.08 ±22.89	0.31
	<130% (Absence de distension)	10 (16.67)	7 (30.43)	0.28
	130-220% (distension modérée)	48 (80)	16 (69.57)	
	≥220% (distension sévère)	2 (3.33)	0	
Emphysème (TDM)		33(78.57)	16 (94.12)	0.15

*Les variables continues sont présentées avec la moyenne ± écart-type.*

*IMC : Indice de masse corporelle, VNI : Ventilation non invasive, mMRC : Échelle modifiée du Medical Research Council, PaO2 : Pression partielle en oxygène, PaCO2 : Pression partielle en dioxygène de carbone.*

Tableau 10 : Facteurs associés au statut vital. Analyse bivariée (Comorbidités et traitements).

Variables	Classes	Vivants (60) No, (%)	Décédés (23) No, (%)	p value
GOLD 2007	Modéré 80-50%	17(28.33)	3(13.04)	0.15
	Sévère 50-30%	30(50)	11(47.83)	
	Très sévère <30%	13(21.67)	8(34.78)	
GOLD 2017 (VEMS)	A	2(3.33)	1(4.35)	0.67
	B	26(43.33)	12(52.17)	
	C	3(5)	0	
	D	29(48.33)	10(43.48)	
Comorbidités	Hypertension	32(53.33)	13(56.52)	0.79
	Dyslipidémie	18(30)	8(34.78)	0.67
	Cardiopathie ischémique	8(13.33)	13(56.52)	<0.0001
	Syndrome d'apnée du sommeil	27(51.92)	10(45.45)	0.61
	Anxiété	11(18.33)	10(43.48)	0.02
	Cancer, toutes causes	5(8.33)	3(13.04)	0.52
	Dépression	11(18.33)	4(17.39)	0.92
	Diabète	16(26.67)	6(26.09)	0.96
	Arythmie	6(10)	8(34.78)	0.01
	Asthme	5(8.33)	4(17.39)	0.23
	Insuffisance cardiaque gauche	11(18.33)	9(39.13)	0.04
	Bronchectasies	6(14.63)	5(29.41)	0.19
	Patients sans comorbidités cardiovasculaires	19(31.67)	3(13.04)	0.08
	Patients avec comorbidités cardiovasculaires	41(68.33)	20(86.96)	
	OLD	Jamais d'oxygène	20(33.9)	4(17.39)
Oxygène Avant VNI		24(40.68)	15(65.22)	
Oxygène Apres VNI		15(25.42)	4(17.39)	
Sevrage tabagique	Sevré avant VNI	33(55.93)	16(72.73)	0.20
	Sevré après VNI (tardif)	12(20.34)	1(4.55)	
	Jamais sevré	14(23.73)	5(22.73)	
Activité physique	Jamais	14(23.73)	7(31.82)	0.17
	Légère (<30 min*3)	18(30.51)	10(45.45)	
	Plus intense (≥ 30 min*3)	27(45.76)	5(22.73)	
Réhabilitation dans l'année écoulée		11(21.57)	4(20)	0.88
Réhabilitation	Jamais	30(50)	10(43.48)	0.17
	<1/an	19(31.67)	10(43.48)	
	≥1/an	11(18.33)	3(13.04)	
Observance moyenne VNI (h)		6.84 ±3.48	6.71 ±3.55	0.89

Les variables continues sont présentées avec la moyenne ± écart-type.

VEMS: Volume expiratoire maximum seconde, VR/CPT: Distension relative: Volume résiduel/Capacité pulmonaire totale, TDM: Tomodensitométrie, GOLD: Global initiative for chronic obstructive lung disease, OLD: Oxygénothérapie longue durée

*Tableau 11a : Modèle de Cox – Résumé de la régression logistique multivariée par procédure descendante (backward elimination). Facteurs associés au décès.*

Summary of Backward Elimination			
Effect Removed	Wald Square	Chi-	Pr > ChiSq
Insuffisance Cardiaque	0.09		0.75
Diminution des hospitalisations sous VNI	0.17		0.68
Activité physique légère	0.22		0.63
GOLD 2007	0.30		0.58
Sevrage Tabagique avant VNI	0.34		0.56
Comorbidités cardiaques	0.28		0.59
Age	0.34		0.56
Anxiété	0.59		0.44
Introduction O2 après VNI	0.84		0.35
Introduction O2 avant VNI	1.76		0.18
IMC	2.34		0.13
Sevrage Tabagique après VNI	2.80		0.09
Distension thoracique	3.42		0.06
Cardiopathie ischémique	10.25		<b>&lt;0.001</b>
Troubles du rythme	5.32		<b>0.02</b>

*Tableau 11b : Modèle de Cox – Odd Ratio des facteurs associés au décès.*

Effect	Odd Ratio	95% Wald Confidence Limits	
Cardiopathie Ischémique	14.32	3.05	67.30
Troubles Du Rythme	7.49	1.42	39.60



## IV. DISCUSSION

Les principales conclusions de notre étude sont :

1. Les facteurs associés au décès chez les patients sous VNI sont la cardiopathie ischémique et l'arythmie cardiaque.
2. Il existe une diminution des hospitalisations après l'introduction de la VNI, donc des exacerbations sévères ainsi que des coûts de santé publique.
3. Il existe une diminution de la PaCO<sub>2</sub> après l'introduction de la VNI

Lorsque l'on compare notre cohorte aux différentes cohortes déjà existantes, il apparaît que le pourcentage de patients ventilés dans la cohorte PALOMB est faible. Il représente entre 3,5 et 5% des patients BPCO inclus selon les années, quand l'observatoire Français ANTADIR, qui répertorie toutes les pathologies respiratoires, recense 30% des BPCO ventilés par VNI (36). D'après l'Etude EUROVent : 38% des malades ventilés à domicile en Europe sont des BPCO (37). En pays de Loire, sur 452 patients ventilés à domicile, 162 (35%) sont des patients BPCO (38). Les autres cohortes Françaises de BPCO ne répertorient pas toujours leurs patients ventilés (c'est le cas de la cohorte COBRA, IBPCO ou COLIBRI).

Ce faible pourcentage au regard des autres données françaises ou européennes, peut s'expliquer par le fait que les patients BPCO inclus dans la cohorte PALOMB sont globalement moins sévères que dans les autres cohortes (39) avec 75% des patients stade I-II et 25% des patients stade III-IV (Stade III = 19,5 %, Stade IV = 5,5 %). Les patients ventilés appartiennent généralement aux stades III-IV. Il y a donc un *biais de sélection* qui pourrait être expliqué par le fait que nous avons une grande participation des médecins pneumologues libéraux à la cohorte PALOMB. Ils suivent des patients moins sévères que la population suivie en CHU.

Les caractéristiques démographiques de nos patients ventilés rejoignent ceux des différentes populations de BPCO ventilés étudiées avec un moyenne d'âge à 66 ans, un sex ratio de 65% d'hommes et 96% de fumeurs. L'IMC moyen à 29,9kg/m<sup>2</sup> est plus élevé que dans la plupart des cohortes puisque les patients obèses sont généralement exclus des études (31,32) mais il est similaire à celui d'étude de Borel et al. en 2014 (29,8kg/m<sup>2</sup>) (30). Le VEMS moyen à 38,3% de la valeur théorique est comparable à celui retrouvé dans la méta-analyse de Struik et al. (23) et l'étude de Borel et al. (30) mais plus élevée que dans les

études prospectives récentes qui concernent généralement des patients avec VEMS moyen autour de 25% (32), cependant ces études incluent des patients avec un VEMS < 50%, ce qui n'était pas notre cas avec 25% des patients GOLD II (VEMS entre 50-80%).

L'observance de notre cohorte est satisfaisante avec une observance moyenne à 1 an de 7h, et 78% des patients dont l'observance est  $\geq$  5h. Ces résultats sont sensiblement comparables voir supérieurs à ceux obtenus dans les études prospectives évaluant l'efficacité de la VNI (40). Les différents auteurs ayant étudié la durée d'observance idéale préconisent une observance  $\geq$  5h pour préjuger d'une efficacité (23,30). Par ailleurs cette observance est stable au cours des années chez chaque patient, suggérant qu'une observance satisfaisante à 3 mois est prometteuse d'une bonne observance à venir.

L'instauration d'une VNI chez les patients BPCO à l'état stable en Aquitaine suit les recommandations et les critères de mise en route recommandés par l'HAS et la SPLF : Actuellement, selon les recommandations de la société française de pneumologie reprises par l'HAS en 2012, la VNI au domicile, peut-être instaurée «en situation d'échec de l'oxygénothérapie de longue durée, avec présence de signes cliniques d'hypoventilation, d'une PaCO<sub>2</sub> supérieure à 55mmHg et notion d'instabilité clinique traduite par une fréquence élevée des hospitalisations pour décompensation » (41,42). Concernant l'instauration de la VNI en contexte hypercapnique (34% de nos patients); sur les 28 patients seuls 2 patients ne présentaient pas les critères de l'HAS avec une PaCO<sub>2</sub> à 48mmHg et à 51mmHg avec un seul épisode d'exacerbation dans l'année, sans désaturation nocturne objectivée.

Selon l'HAS : « Chez les patients présentant un overlap-syndrome, associant une BPCO avec syndrome d'apnée hypopnée du sommeil, la mise en route d'une ventilation non invasive doit être envisagée. En absence d'hypoventilation alvéolaire, la mise en route d'un traitement par pression positive continue est suffisante ». Chez les 25,3% de patients de notre cohorte présentant un overlap syndrome, seul un patient ne présentait pas le critère hypercapnie avec une PaCO<sub>2</sub> à 40mmHg.

Toujours selon l'HAS « Chez les patients BPCO hospitalisés pour exacerbation sévère et qui n'ont pu être sevrés de la ventilation mécanique instaurée au cours de cette hospitalisation. Chez ces patients, la ventilation non invasive doit être envisagée ». Cela concernait 40,9% de nos patients , le recours à la VNI au long cours au décours d'une décompensation hypercapnique est effectivement la principale situation d'introduction d'une VNI (43), et

l'on remarque que la VNI chez ces patients est maintenue au long cours ; seul un patient a été précocement sevré à 1 an après normalisation gazométrique.

Concernant les paramètres ventilatoires, on remarque que nos patients ne sont pas ventilés par hauts niveaux de pression.

La VNI-HI consiste en une ventilation avec des fortes pressions d'insufflation et des fréquences respiratoires élevées (maximales tolérées par le patient) dans l'objectif de se rapprocher d'une normalisation de la PaCO<sub>2</sub>. Il s'agit du mode ventilatoire le plus exploré ces dernières années notamment par Köhnlein et Windisch et commençant à faire ses preuves.

Cela est probablement lié pour commencer à un *biais temporel*, en effet une partie de nos patients ont été appareillés avant l'avènement de cette technique de ventilation (28% avant 2011 et 50% avant 2014) qui remonte à 2002 en Allemagne (27) mais dont la première étude randomisée date de 2010 (25) et la première étude de survie significative de 2014 (31). Les pratiques n'ont encore pour l'instant pas changé avec des patients dans notre cohorte toujours ventilés avec des faibles niveaux ; IPAP moyenne à 15 cmH<sub>2</sub>O pour un maximum utilisé à 22 cmH<sub>2</sub>O.

La VNI-HI utilise une IPAP moyenne à 28,6 +/- 1,9 cmH<sub>2</sub>O (Patients contrôles : 14,6 +/- 0,8 cmH<sub>2</sub>O) et a permis de faire diminuer de façon significative la PaCO<sub>2</sub> avec une tendance à l'amélioration du VEMS (25,27) pour finir par améliorer la survie en 2014 avec Köhnlein et al. pour des valeurs d'IPAP à 21,6 cmH<sub>2</sub>O +/- 4,6. De la même façon la récente étude de Murphy et al. ayant permis de démontrer une efficacité de la VNI au décours d'une exacerbation hypercapnique a utilisé des hauts niveaux de pression avec une IPAP à 24 cmH<sub>2</sub>O (IQR, 22-26 cmH<sub>2</sub>O) (32). Valeurs que nous sommes actuellement loin d'utiliser, mais qui sont déjà utilisées dans d'autres pays comme le Portugal, où les auteurs retrouvent même une meilleure observance et tolérance chez les patients ventilés avec une IPAP ≥ 25cmH<sub>2</sub>O (observance majorée de 1,7h/nuit) (43). Les patients de cette cohorte ne sont pas des patients suivis exclusivement en CHU, et les sociétés savantes n'ont pas encore pris position sur le sujet, des études prospectives supplémentaires étant encore nécessaires.

Dans un second temps nous pouvons noter que les paramètres de VNI ne sont que très rarement modifiés au cours du suivi de nos patients.

Etant donné les effets positifs retrouvés dans la littérature prospective, la bonne tolérance rapportée par des petites études de cohorte rétrospectives associée à une bonne

observance ; il pourrait être intéressant de modifier nos pratiques, pour cibler, chez des patients dont la tolérance est bonne, des niveaux de pression plus élevés notamment chez les patients ne normalisant pas suffisamment leur PaCO<sub>2</sub>.

Nous constatons dans notre cohorte qu'il existe une efficacité gazométrique de la VNI puisque la PaCO<sub>2</sub> et la PaO<sub>2</sub> s'améliorent au cours du temps sous VNI, cependant lorsque l'on ajuste ces modifications sur l'observance il n'y a pas de lien entre l'amélioration de la PaCO<sub>2</sub> ou la PaO<sub>2</sub> et l'observance  $\geq$  5h.

L'on peut donc se poser la question du rôle de la VNI dans ces améliorations ; en effet lorsque l'on regarde les résultats de l'étude de Murphy et al. qui étudie la VNI en post exacerbation, l'amélioration de la PaCO<sub>2</sub> est significative à 3 mois mais ne l'est plus à 6 mois et 1 an en comparaison du groupe contrôle sous oxygène seul (32).

Par ailleurs il existe une efficacité clinique puisque le nombre d'hospitalisations diminue après la mise sous VNI. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature. Dans une étude faite dans le service de pneumologie du South Glamorgan au Royaume uni, les auteurs ont trouvé une évolution favorable de la fréquence des exacerbation de BPCO nécessitant une hospitalisation avec une diminution du nombre d'admissions à l'hôpital (44). De même, dans l'étude Dogan et al. le groupe de patient bénéficiant de VNI présentait une diminution significative du nombre moyen d'hospitalisations après un an de VNI chez les patients observants (3,25 à 1,75,  $p = 0,003$ ). Cependant notre critère « nombre d'hospitalisations » présente des limites, et le recueil du nombre de jours d'hospitalisation ou délai de rehospitalisation après l'appareillage aurait pu être choisi. Ces derniers critères sont en effet plus fins et d'une meilleure pertinence clinique.

Du fait du caractère rétrospectif de cette étude nous n'avons pas pu recueillir le critère qualité de vie qui est important chez ces patients lourdement handicapés dans leur vie quotidienne.

En analyse bivariée le VEMS bas est associé à la mortalité de façon statistiquement significative. Cela est en adéquation avec les données de la littérature puisqu'il est bien connu que l'altération du VEMS chez les BPCO est corrélée à la mortalité (45).

Concernant l'IMC il est associé à la mortalité et va dans le sens d'un facteur protecteur lorsque l'IMC est élevé ( $\geq 30\text{kg/m}^2$ ). Ces données sont, elles aussi, retrouvées dans la littérature avec notamment une amélioration de la survie dans le sous groupe de patients obèses sous VNI de l'étude de Borel et al. (30) et une amélioration du pronostic lorsque la VNI est utilisée plus de 5h/j.

En revanche, de façon intéressante, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative en fonction du statut vital pour la PaCO<sub>2</sub> à l'introduction, l'amélioration de la PaCO<sub>2</sub> à 1 an de VNI, le nombre d'hospitalisations ou le passage en réanimation.

Pourtant l'amélioration de la PaCO<sub>2</sub> sous VNI est généralement l'objectif fixé par un certain nombre d'études dans l'objectif de diminuer le nombre d'hospitalisations ou la mortalité (31). Quant au nombre d'hospitalisations élevé ou le passage en réanimation, ce sont généralement des facteurs associés à une mortalité plus élevée. Nous pouvons donc nous interroger sur la pertinence de ces résultats, mais peut-être est-ce là un reflet de notre manque de puissance.

L'efficacité de la réhabilitation chez le BPCO est démontrée en terme d'amélioration de la qualité de vie, de la dyspnée et de la tolérance à l'effort (46). La réhabilitation a également un impact positif en terme de dépense de santé en réduisant les exacerbations, les consultations en urgence et la durée des hospitalisations (47). Mais l'impact sur la survie n'a pas été mis en évidence dans ces nombreuses études. Notre cohorte ne permet pas de mettre en évidence de tendance ou de différence significative de la réhabilitation sur l'amélioration de la survie. Nous noterons cependant que seule la moitié de nos patients en bénéficie au moins une fois dans leur suivi à l'instar des recommandations actuelles.

En analyse multivariée, les seuls facteurs corrélés significativement à la mortalité sont des comorbidités cardiaques ; la cardiopathie ischémique et l'arythmie cardiaque qui sont en elles même des facteurs de risque de mortalité.

Se pose dès lors la question du traitement de fond à visée cardiologique. Les données disponibles sur ces patients retrouvent un traitement sous maximal chez 6 patients sur 21 patients porteurs d'une cardiopathie ischémique (28%) avec absence de traitement antiagrégant, de même pour les patients présentant une arythmie cardiaque seuls 6 sur 14 prennent un traitement anticoagulant (43%). Cela est faible et peut participer à la surmortalité de cette population, cependant ces résultats sont à interpréter avec beaucoup de précaution étant donné le recueil rétrospectif et l'absence de données sur le suivi cardiologique de ces patients.

Bien que certains auteurs évoquent des effets de la VNI notamment à haut niveau de pression sur le cœur, avec une diminution du débit cardiaque (48), néanmoins une étude plus récente ne retrouve pas de sur-risque dans cette population avec même un effet favorable sur la fonction cardiaque comme en témoigne la diminution significative du taux de pro-BNP (49).

Les limites principales de notre étude que sont :

- le manque de puissance avec seulement 83 patients dont 51 patients inclus dans l'analyse,
- le caractère rétrospectif,
- les données manquantes pour lesquelles nous n'avons pas appliqué de méthodes d'imputation de données manquantes,
- l'absence de groupe contrôle ,

ne nous permettent pas de conclure formellement et les résultats sont à interpréter avec précaution. Mais cela corrobore la difficulté qui existe depuis plusieurs années à définir un phénotype de patients potentiellement répondeur à la VNI. Cela nous rappelle que l'hétérogénéité de cette population complique leur classification et le développement de thérapeutiques efficaces.

## V. CONCLUSION

Dans la cohorte PALOMB, il y a peu de patients sévères ventilés. La mortalité des BPCO sévères est de 33% à 5 ans. Il semble y avoir une efficacité de la VNI sur la PaCO<sub>2</sub> et le nombre d'hospitalisations.

Cette étude rétrospective, concernant 83 patients ventilés en Aquitaine a permis de mettre en évidence que la cardiopathie ischémique et l'arythmie cardiaque sont de facteurs de risque de mortalité à 5 ans.

## Références bibliographiques

1. Burgel P-R, Laurendeau C, Raheison C, Fuhrman C, Roche N. An attempt at modeling COPD epidemiological trends in France. *Respir Res* [Internet]. 2018 [cité 2 sept 2018];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6022451/>
2. Fuhrman C, Moutengou E, Roche N, Delmas M-C. Prognostic factors after hospitalization for COPD exacerbation. *Rev Mal Respir*. janv 2017;34(1):1-18.
3. Vitacca M, Foglio K, Scalvini S, Marangoni S, Quadri A, Ambrosino N. Time course of pulmonary function before admission into ICU. A two-year retrospective study of GOLD patients with hypercapnia. *Chest*. déc 1992;102(6):1737-41.
4. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. sept 1980;93(3):391-8.
5. Branson RD. Oxygen Therapy in COPD. *Respir Care*. juin 2018;63(6):734-48.
6. Drinker P, Shaw LA. AN APPARATUS FOR THE PROLONGED ADMINISTRATION OF ARTIFICIAL RESPIRATION. *J Clin Invest*. juin 1929;7(2):229-47.
7. Lassen HC. The management of respiratory and bulbar paralysis in poliomyelitis. *Monogr Ser World Health Organ*. 1955;26:157-211.
8. Sadoul P. Sadoul P : Historique de la réanimation respiratoire. *Rev Mal Respir*. 1999;16 : 307-12.
9. Conférence de Consensus commune : Ventilation non invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu). 12 oct 2006;140 pages.
10. Chabot F, Cornette A, Robert V, Vial B, Polu JM. [Home ventilation after intensive care]. *Rev Mal Respir*. juin 2001;18(3):267-82.
11. Rabec C, Cuvelier A, Melloni B, Cervantes P, Morelot C, Georges M, et al. Cohorte ANTADIR-GAV de patients insuffisants respiratoires nouvellement traités par ventilation non invasive à domicile en France. Résultats à 18 mois. *Rev Mal Respir*. 1 janv 2018;35:A43-4.
12. Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax*. juin 1995;50(6):604-9.
13. Leger P, Bedicam JM, Cornette A, Reybet-Degat O, Langevin B, Polu JM, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest*. janv 1994;105(1):100-5.



14. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax*. juill 2000;55(7):550-4.
15. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet Lond Engl*. 19 juin 1993;341(8860):1555-7.
16. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 28 sept 1995;333(13):817-22.
17. Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW. Domiciliary non-invasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis. *Thorax*. oct 2003;58(10):867-71.
18. Chu CM, Chan VL, Lin AWN, Wong IWY, Leung WS, Lai CKW. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax*. déc 2004;59(12):1020-5.
19. Cheung APS, Chan VL, Liong JT, Lam JYM, Leung W-S, Lin A, et al. A pilot trial of non-invasive home ventilation after acidotic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1 mai 2010;14(5):642-9.
20. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. août 1995;152(2):538-44.
21. Plant PK, Elliott MW. Chronic obstructive pulmonary disease \* 9: management of ventilatory failure in COPD. *Thorax*. juin 2003;58(6):537-42.
22. Dretzke J, Moore D, Dave C, Mukherjee R, Price MJ, Bayliss S, et al. The effect of domiciliary noninvasive ventilation on clinical outcomes in stable and recently hospitalized patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 16 sept 2016;11:2269-86.
23. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens H a. M, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med*. févr 2014;108(2):329-37.
24. Struik FM, Sprooten RTM, Kerstjens HAM, Bladder G, Zijnen M, Asin J, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax*. sept 2014;69(9):826-34.
25. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax*. avr 2010;65(4):303-8.

26. Windisch W, Storre JH, Köhnlein T. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for COPD. *Expert Rev Respir Med.* juin 2015;9(3):295-308.
27. Windisch W, Vogel M, Sorichter S, Hennings E, Bremer H, Hamm H, et al. Normocapnia during nIPPV in chronic hypercapnic COPD reduces subsequent spontaneous PaCO<sub>2</sub>. *Respir Med.* août 2002;96(8):572-9.
28. Windisch W, Kostić S, Dreher M, Virchow JC, Sorichter S. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO<sub>2</sub>). *Chest.* août 2005;128(2):657-62.
29. Raheison C, Ouaalaya E-H, Bernady A, Casteigt J, Nocent-Eijnani C, Falque L, et al. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC Pulm Med.* 16 juill 2018;18(1):117.
30. Borel J-C, Pepin J-L, Pison C, Vesin A, Gonzalez-Bermejo J, Court-Fortune I, et al. Long-term adherence with non-invasive ventilation improves prognosis in obese COPD patients: Non-invasive ventilation in COPD. *Respirology.* août 2014;19(6):857-65.
31. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med.* sept 2014;2(9):698-705.
32. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 06 2017;317(21):2177-86.
33. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet Lond Engl.* 18 avr 1981;1(8225):862-5.
34. Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax.* mai 1998;53(5):341-5.
35. Murphy PB, Hart N. Home Non-Invasive Ventilation for COPD: How, Who and When? *Arch Bronconeumol.* mars 2018;54(3):149-54.
36. Fédération ANTADIR. Observatoire des patients au 31 décembre 2015. 2015.
37. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, Escarabill J, Farre R, Fauroux B, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J.* juin 2005;25(6):1025-31.
38. Morin J, Jaffré S, Gagnadoux F, Paris A, Goupil F, Piriou P, et al. Ventilation non invasive (VNI) au long cours chez les patients insuffisants respiratoires chroniques : analyse de

- la cohorte VNI de l'institut de recherche en santé respiratoire des Pays de la Loire. *Rev Mal Respir.* 1 janv 2017;34:A72.
39. Pellet F, Berteaud E, Bernady A, Casteigt J, Nocent-Eijnani C, Falque L, et al. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients BPCO de la cohorte Palomb. *Rev Mal Respir.* 1 janv 2015;32:A41.
  40. Storre JH, Callegari J, Magnet FS, Schwarz SB, Duiverman ML, Wijkstra PJ, et al. Home noninvasive ventilatory support for patients with chronic obstructive pulmonary disease: patient selection and perspectives. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 28 févr 2018;13:753-60.
  41. Recommandations de HAS, Ventilation à domicile. 2012.
  42. Actualisation des recommandations de la SPLF pour la prise en charge de la BPCO. 2003.
  43. Durão V, Grafino M, Pamplona P. Chronic respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease under home noninvasive ventilation: Real-life study. *Pulmonology.* 5 avr 2018;
  44. Jones SE, Packham S, Hebden M, Smith AP. Domiciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe COPD: long-term follow up and effect on survival. *Thorax.* juin 1998;53(6):495-8.
  45. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 2001;163(5):1256-76.
  46. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 oct 2006;(4):CD003793.
  47. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 29 janv 2000;355(9201):362-8.
  48. Lukácsovits J, Carlucci A, Hill N, Ceriana P, Pisani L, Schreiber A, et al. Physiological changes during low- and high-intensity noninvasive ventilation. *Eur Respir J.* avr 2012;39(4):869-75.
  49. Dreher M. Influence of high-intensity noninvasive positive pressure ventilation on biomarkers in stable hypercapnic COPD patients. 2013;

## Liste des figures

*Figure 1 : Flow Chart : Inclusion à partir de la cohorte PALOMB*

*Figure 2 : Evolution de l'observance au cours du temps.*

*Figure 3 : Evolution de la dyspnée selon l'échelle mMRC au cours du temps sous VNI.*

*Figure 4 : Evolution du nombre d'hospitalisations au cours du temps sous VNI*

*Figure 5 : Evolution du nombre d'exacerbations au cours du temps sous VNI*

*Figure 6 : Evolution de la PaO<sub>2</sub> au cours du temps sous VNI*

*Figure 7 : Evolution de la PaCO<sub>2</sub> au cours du temps sous VNI*

## Liste des tableaux

*Tableau 1 : Recommandations de la VNI dans l'insuffisance respiratoire chronique du BPCO basés sur la littérature scientifique.*

*Tableau 2 : Descriptif du recueil de données auprès des différents intervenants.*

*Tableau 3 : Liste des variables comparées à l'événement décès en analyse bivariée.*

*Tableau 4 : Caractéristiques générales et comorbidités de la population étudiée à l'introduction de la VNI.*

*Tableau 5 : Caractéristiques cliniques et fonctionnelles de la population étudié à l'introduction de la VNI.*

*Tableau 6 : Caractéristiques des traitements usuel de la BPCO de la population étudiée.*

*Tableau 7 : Thérapeutiques inhalées antérieures à l'introduction de la VNI en fonction de statut GOLD 2007.*

*Tableau 8 : Description des caractéristiques ventilatoire des patients.*

*Tableau 9 : Facteurs associés au statut vital. Analyse Bivariée. (Clinique et fonctionnel)*

*Tableau 10 : Facteurs associés au statut vital. Analyse Bivariée. (Comorbidités et traitements)*

*Tableau 11a : Modèle de Cox – Résumé de la régression logistique multivariée par procédure descendante (backward elimination). Facteurs associés au décès.*

*Tableau 11b : Modèle de Cox – Odd Ratio des facteurs associés au décès.*

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

## RÉSUMÉ

**Introduction** : La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) peut se compliquer d'insuffisance respiratoire avec hypoventilation alvéolaire à un stade évolué de la maladie et jusqu'à présent seule l'oxygénothérapie longue durée a permis d'améliorer la survie de ces patients. L'utilisation de la ventilation non invasive (VNI) à l'état stable dans ce contexte reste encore très débattue bien qu'elle soit largement utilisée dans le monde.

**Objectif** : Analyser les facteurs prédictifs de survie chez les patients BPCO sous VNI avec un recul à 5 ans, à partir de la cohorte de patients BPCO en Aquitaine.

**Méthodes** : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique réalisée à partir des patients BPCO ventilés par VNI issus de la cohorte PALOMB. Après avoir réalisé un recueil de données exhaustif de chacun de nos patients auprès des professionnels de santé et prestataires de santé ; nous avons réalisé une analyse descriptive de notre population et de leur évolution à 5 ans. Puis nous avons évalué les facteurs prédictifs de survie des patients sous VNI après 5 ans de suivi.

**Résultats** : 83 patients ont été inclus dans notre cohorte, 51 patients ont été inclus dans l'analyse à 5 ans. L'âge moyen toute la cohorte était de 66 ans, avec 65% d'hommes. Les indications à l'instauration de la VNI était une hypercapnie chronique (33,7%), au décours d'une exacerbation hypercapnique (41%) et un overlap syndrome (25,3%). L'IMC moyen était de 29,9 kg/m<sup>2</sup>. A l'introduction de la VNI le VEMS moyen était de 38,3 ±14,47 % de la théorique, la PaCO<sub>2</sub> moyenne était de 53,11 ±7,04 mmHg et la PaO<sub>2</sub> moyenne de 57,05 ±9,78 mmHg. La ventilation était réalisé avec une PEP moyenne de 5,6 cmH<sub>2</sub>O et une IPAP de 15,3 cmH<sub>2</sub>O (AI moyenne 9,7 cmH<sub>2</sub>O) ; l'observance à 1 an était de 6,82 ±3,4h. On retrouvait une amélioration statistiquement significative de la PaCO<sub>2</sub> au cours du temps après la mise sous VNI (-6,63 mmHg à 1 an), ainsi qu'une diminution du nombre d'hospitalisations. Le VEMS et la distension relative (VR/CPT) restent stables au cours du temps sous VNI. En analyse bivariée, un VEMS élevé et un poids élevé étaient associés à la survie. En analyse multivariée seule la présence d'une cardiopathie ischémique et d'arythmie cardiaque était associée au décès des patients.

**Conclusion** : Cette étude rétrospective montre qu'il y a peu de patients sévères ventilés dans la cohorte Palomb. La mortalité des BPCO sévères est de 33% à 5 ans. Il semble y avoir une efficacité de la VNI sur la PaCO<sub>2</sub> et le nombre d'hospitalisations.

La cardiopathie ischémique et l'arythmie cardiaque sont des facteurs de risque de mortalité à 5 ans.

## MOTS CLÉS

Bronchopneumopathie chronique obstructive, Ventilation non invasive, Insuffisance respiratoire chronique, Observance, Hospitalisation.