

Syndrome Obésité Hypoventilation (SOH)

Patrick Lévy, Jean-Louis Pépin
Laboratoire EA 3745, INSERM ERI 17

**Faculté de Médecine,
Université Joseph Fourier
CHU Grenoble, France**



Le syndrome obésité hypoventilation

Définition

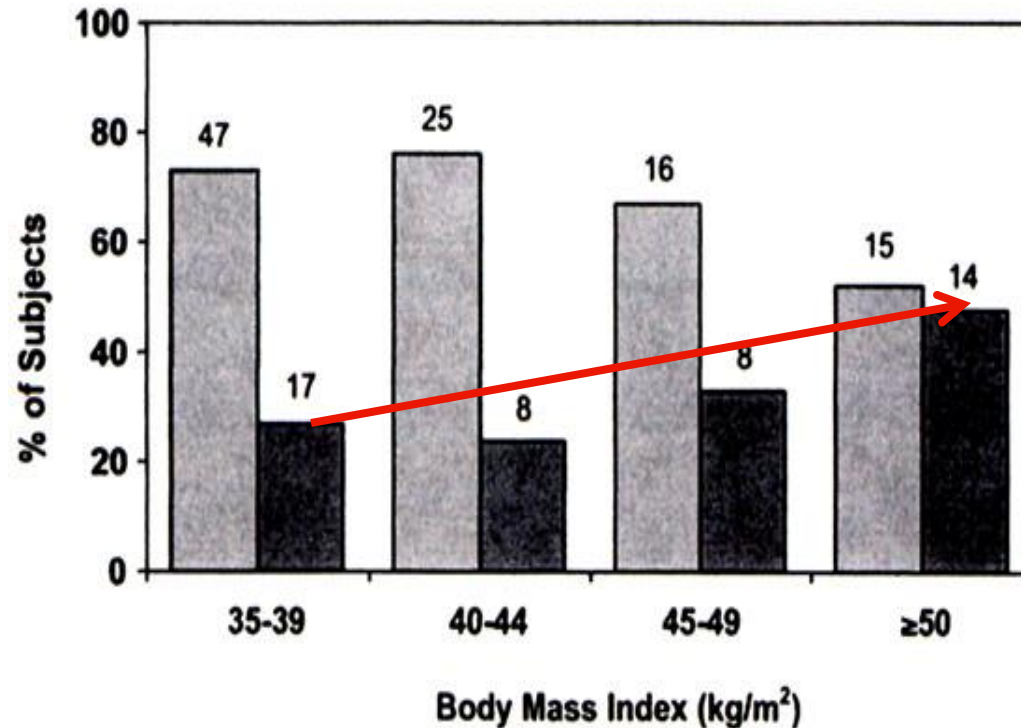


- $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ et $PaCO_2 \text{ diurne} > 6 \text{ kPa}$
- Sans autre cause identifiée d'hypoventilation diurne

Olson et al Am J Med 2005

Le syndrome obésité hypoventilation

Prévalence



- 1.2 % des patients hospitalisés (47/4332)
- Prévalence d'autant plus importante que l'IMC est élevé

30% IMC > 35 kg/m², 49% IMC > 50 kg/m²

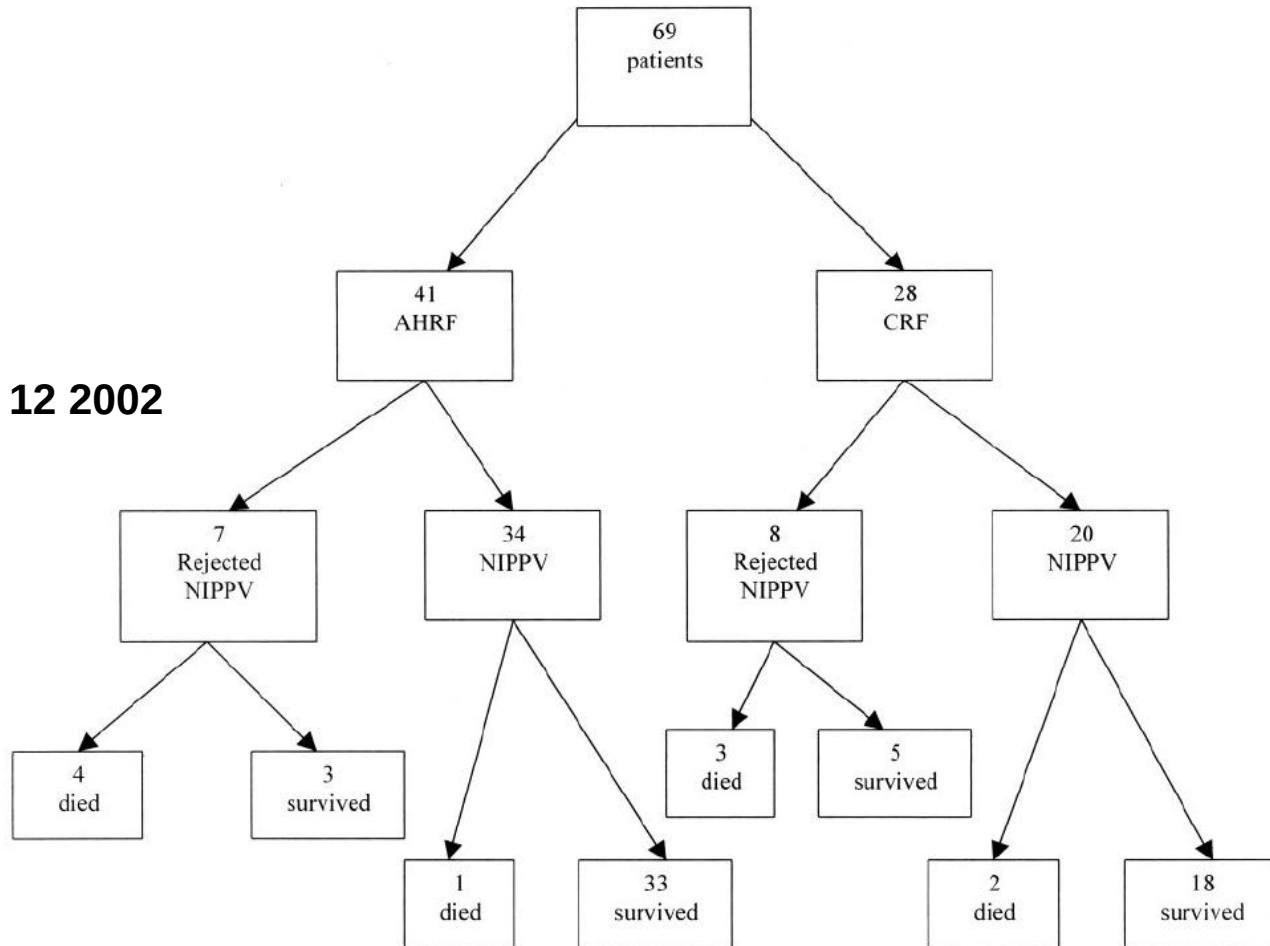
Le syndrome obésité hypoventilation

Caractéristiques générales

Présentation clinique

Pérez de Llano
Chest 2005

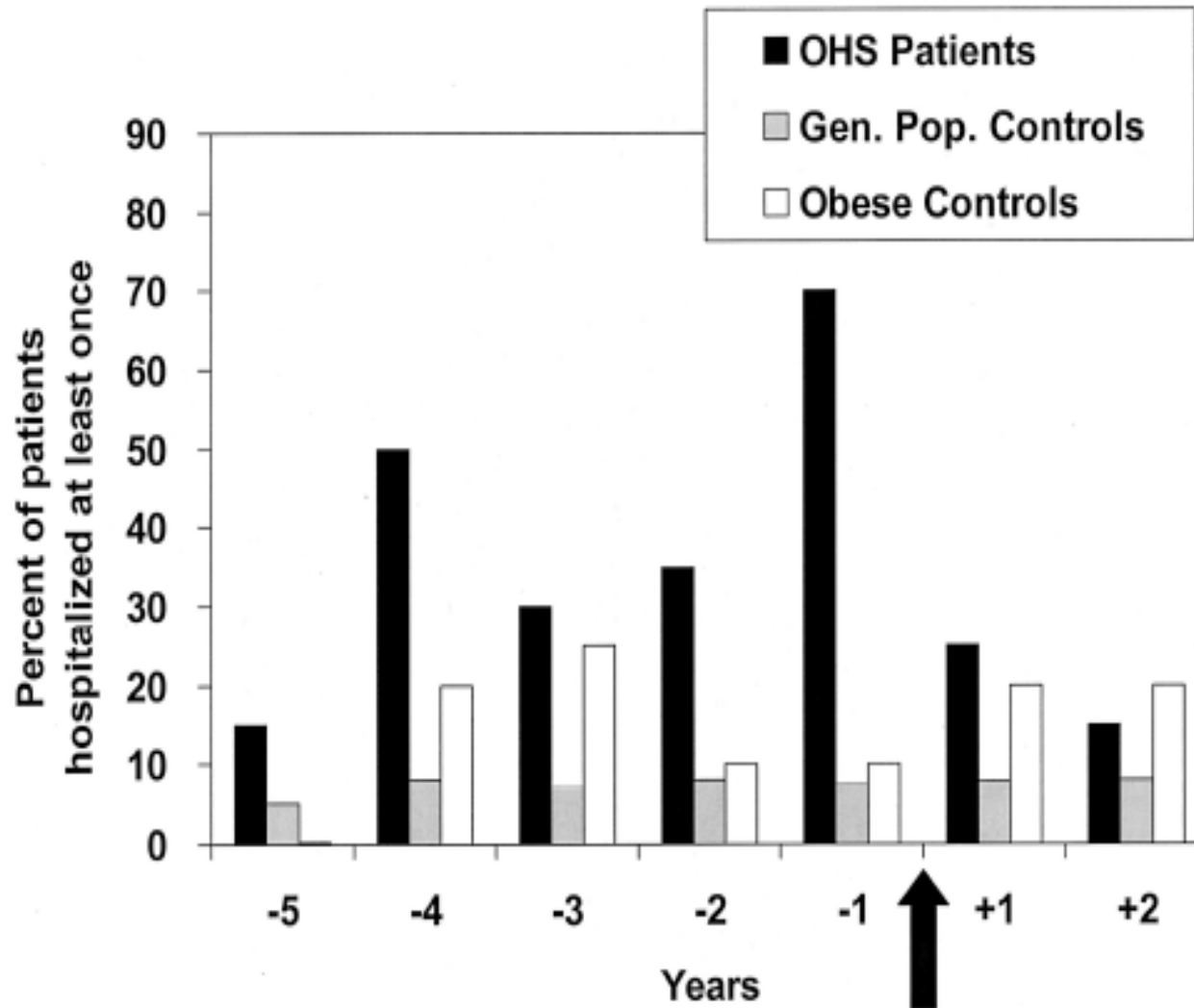
Suivi de 03 95 à 12 2002



41/69 (59.4%) sont admis pour une insuffisance respiratoire aigue inaugurale
10/69 (14.5%) de décès

Le syndrome obésité hypoventilation

Impact de la maladie : Recours aux soins et syndrome obésité hypoventilation

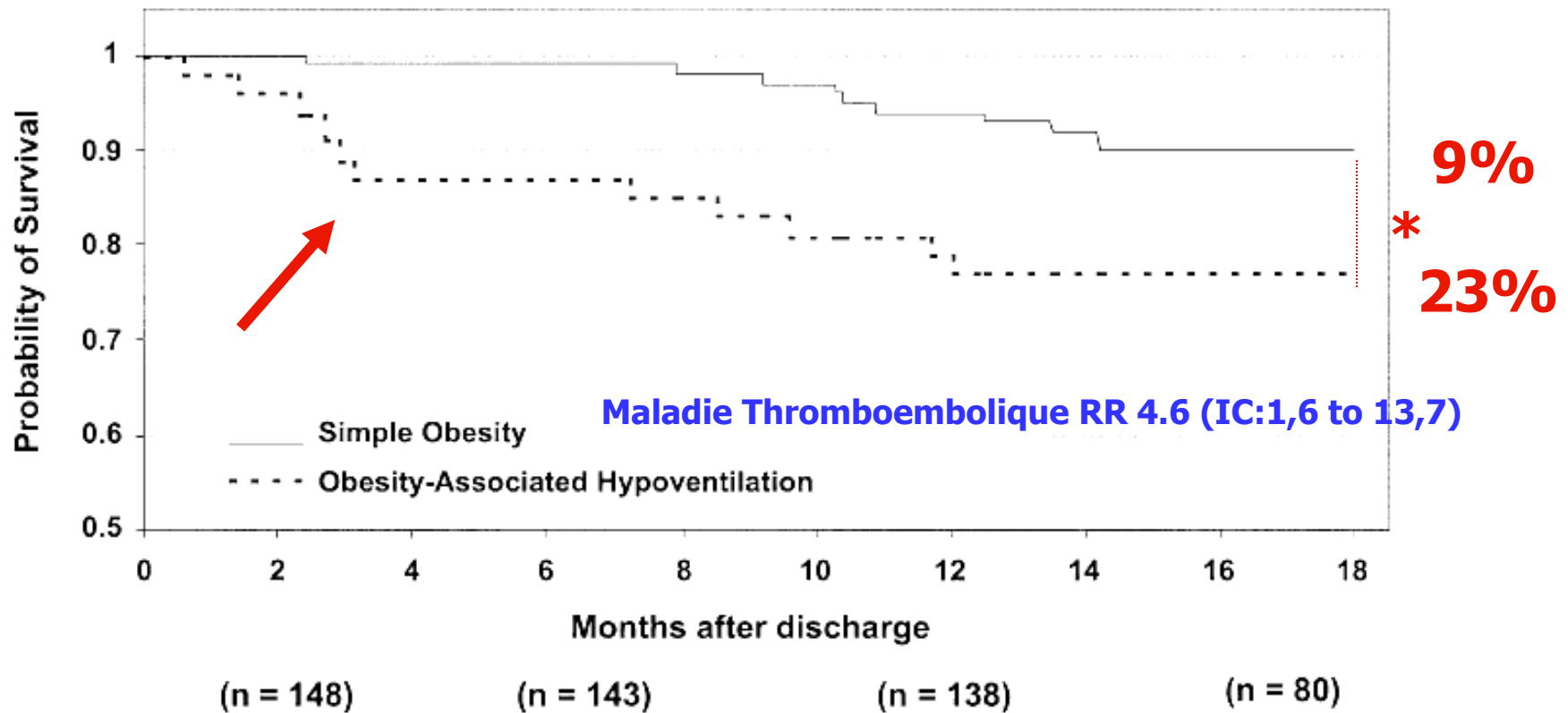


Berg

Chest 2001

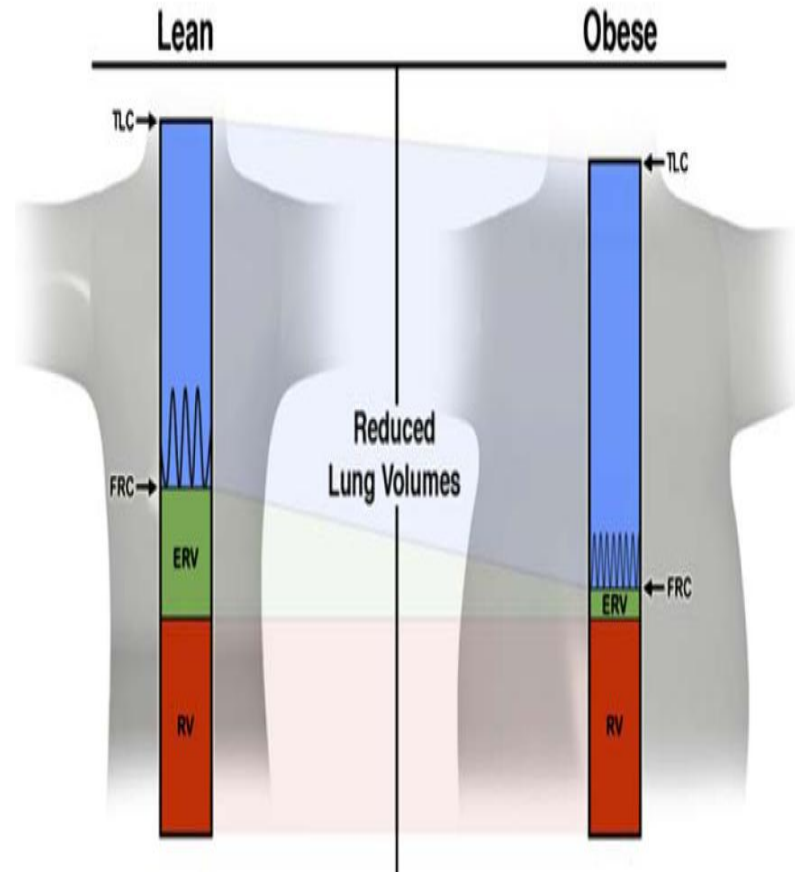
Mortalité dans le SOH

Mortalité augmentée par rapport à l'obésité simple suggérant une morbidité cardiovasculaire spécifique



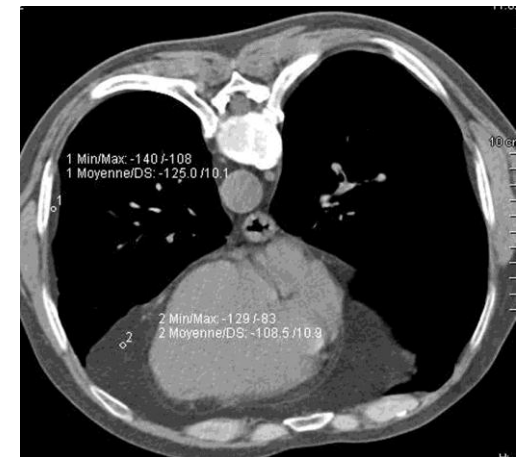
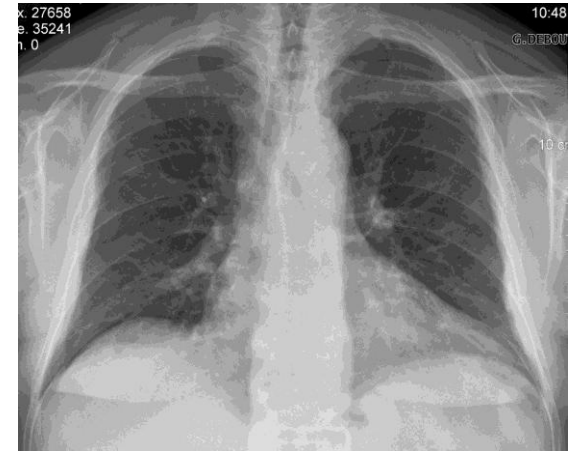
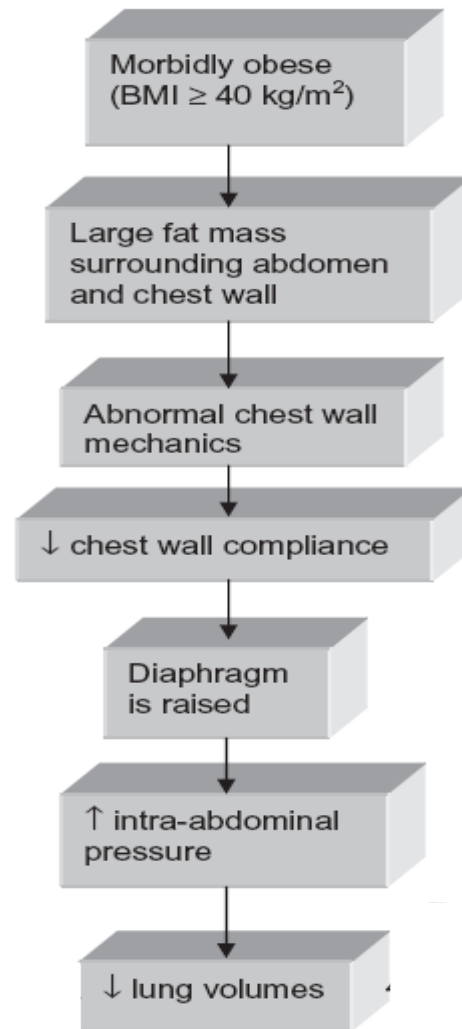
Pourquoi certains patients obèses développent une IR ?

Réduction des volumes pulmonaires, augmentation du travail respiratoire, altération de la fonction musculaire



Altération des volumes pulmonaires

Surtout Volume de Réserve Expiratoire (VRE) et CRF

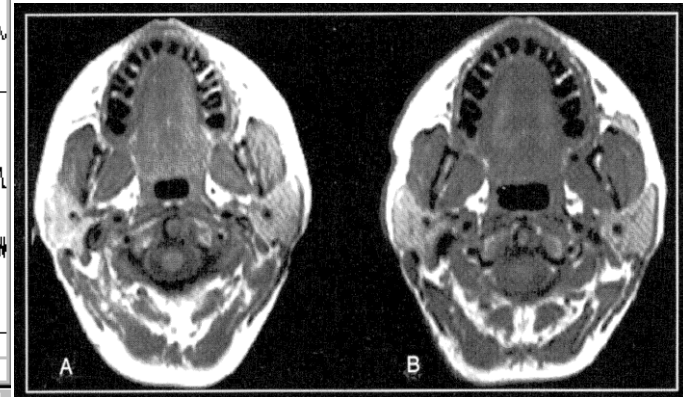
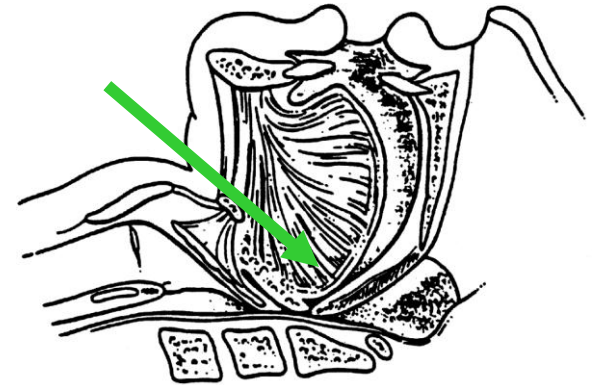
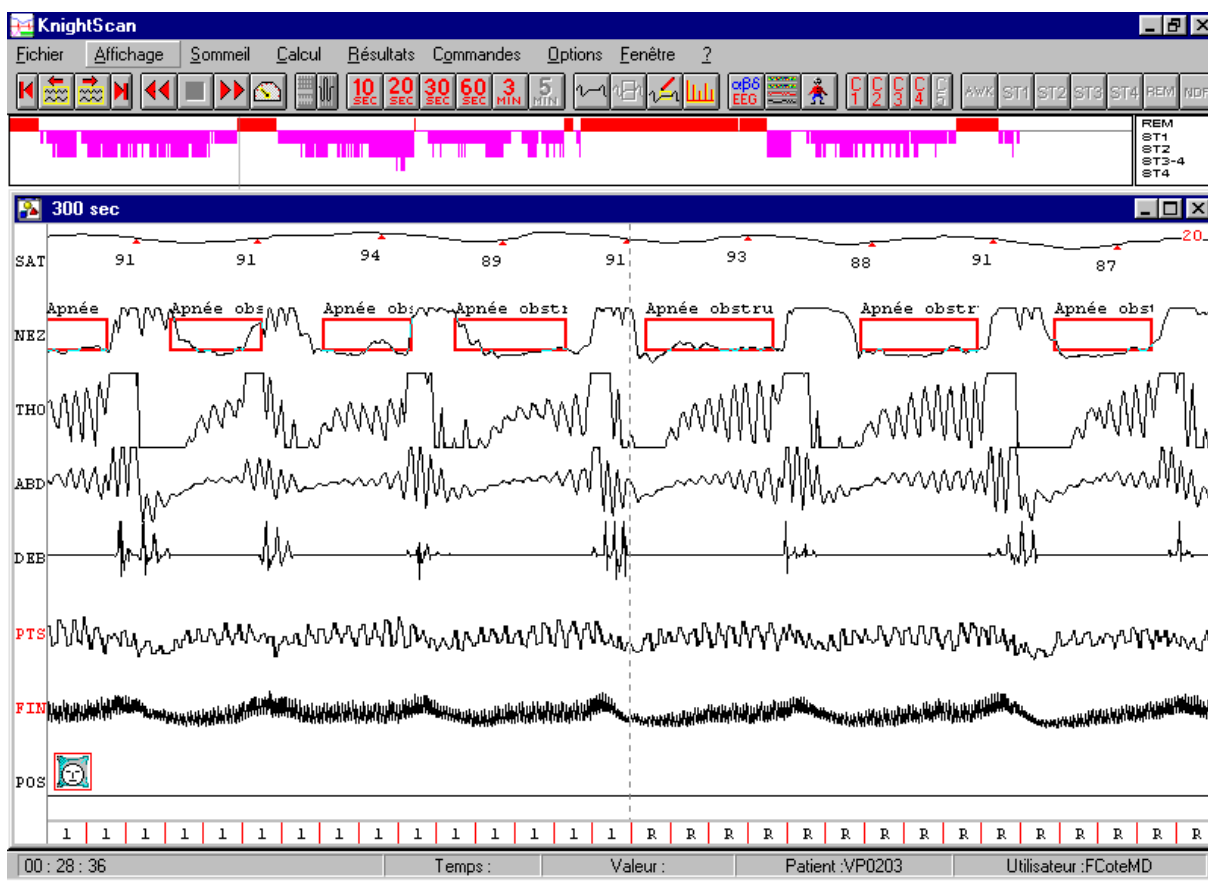


Beuther DA et al.
Am J Respir Crit Care Med
2006;174:112–119

Zavorsky GS et al.
Obesity reviews 2008;9:326–339

Le syndrome obésité hypoventilation

Les troubles respiratoires au cours du sommeil : Syndrome d'apnées du sommeil



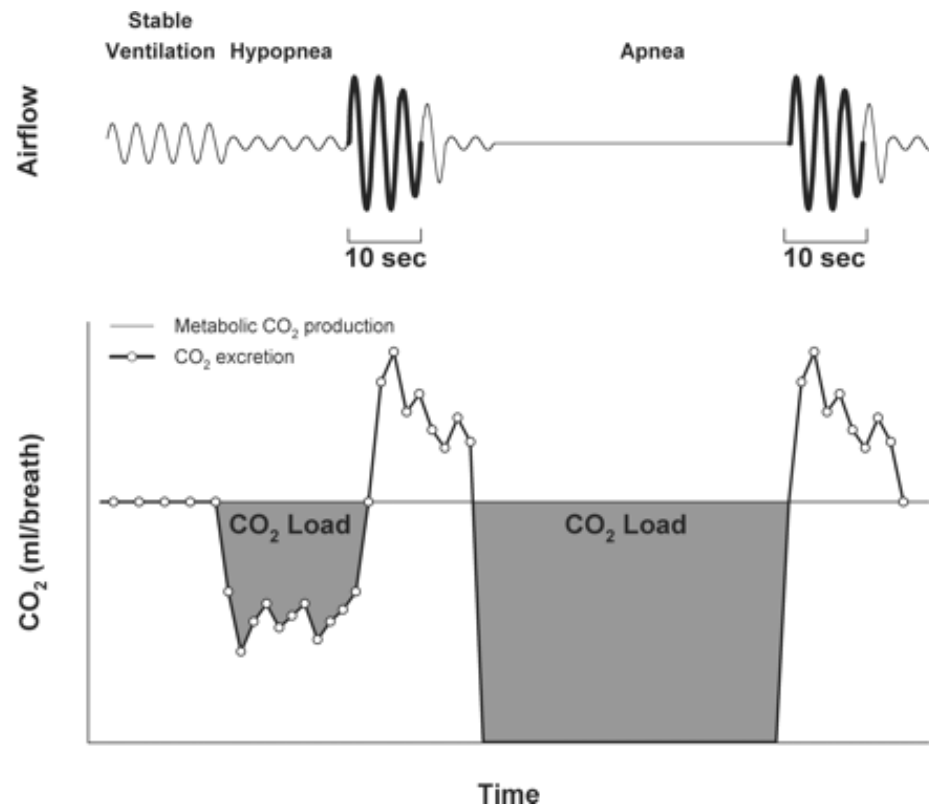
Obèse

Perte de poids

Le syndrome obésité hypoventilation

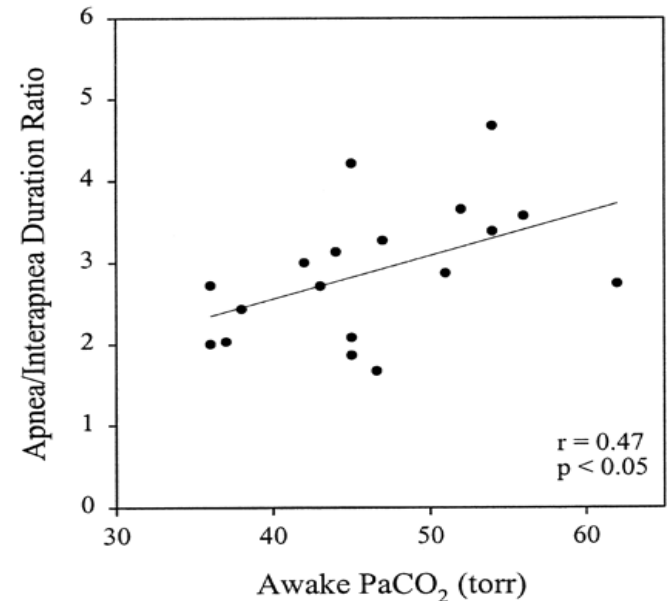
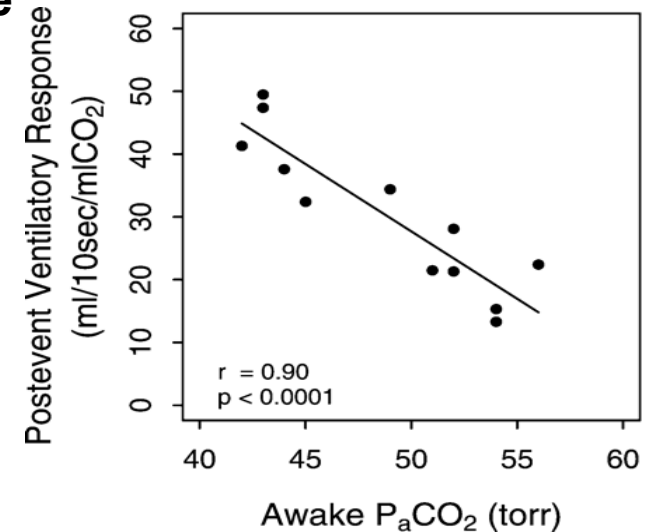
Les troubles respiratoires au cours du sommeil : Syndrome d'apnées du sommeil

Mécanismes d'apparition de l'hypercapnie diurne



Berger KI

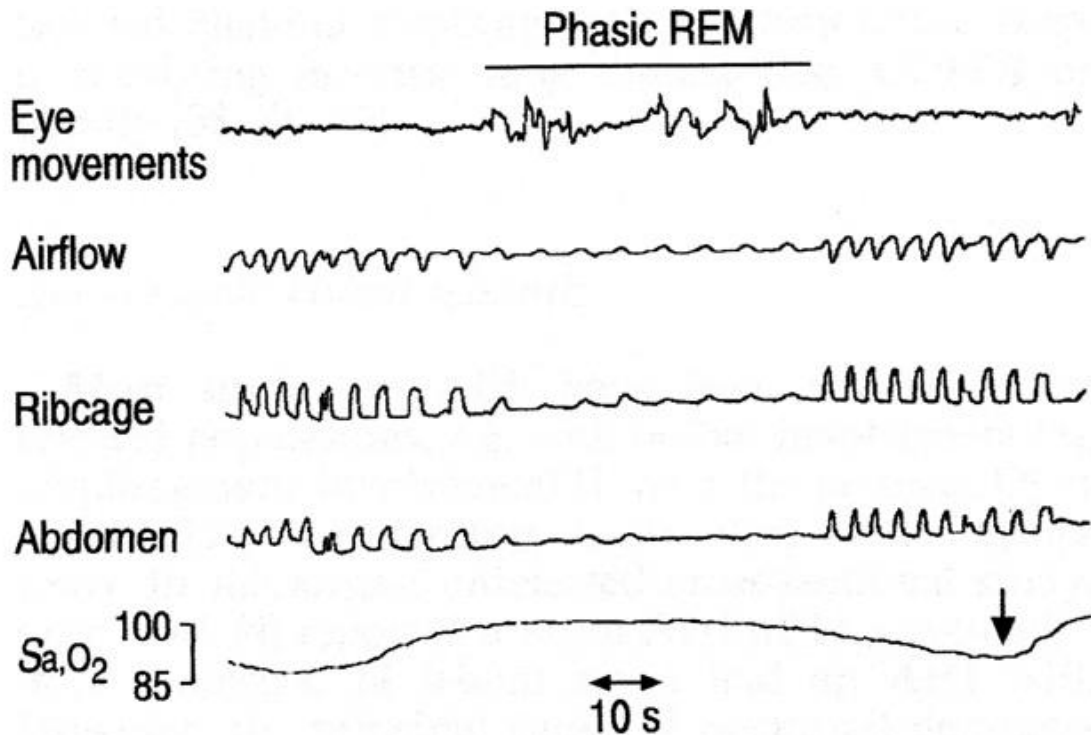
JAP 2002; 93:917-24



Ayappa I AJRCCM 2002; 166:1112-5

Le syndrome obésité hypoventilation

Les troubles respiratoires au cours du sommeil : Hypoventilation de sommeil paradoxal



Bourke et al ERJ 2002

Au cours du SP l'activité des muscles respiratoires accessoires est diminuée, la respiration est irrégulière et superficielle

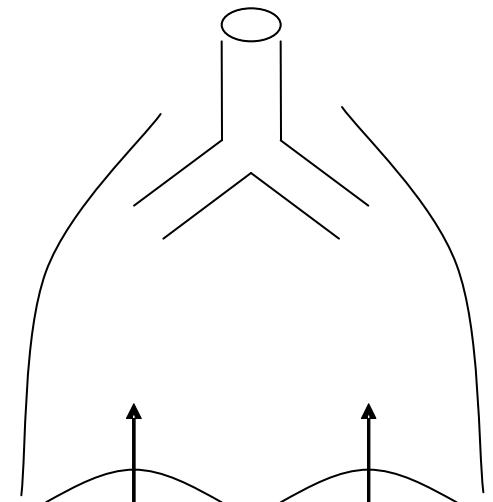
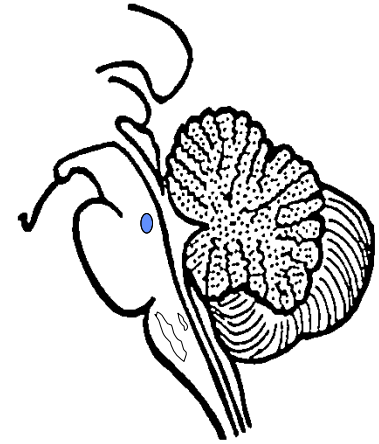
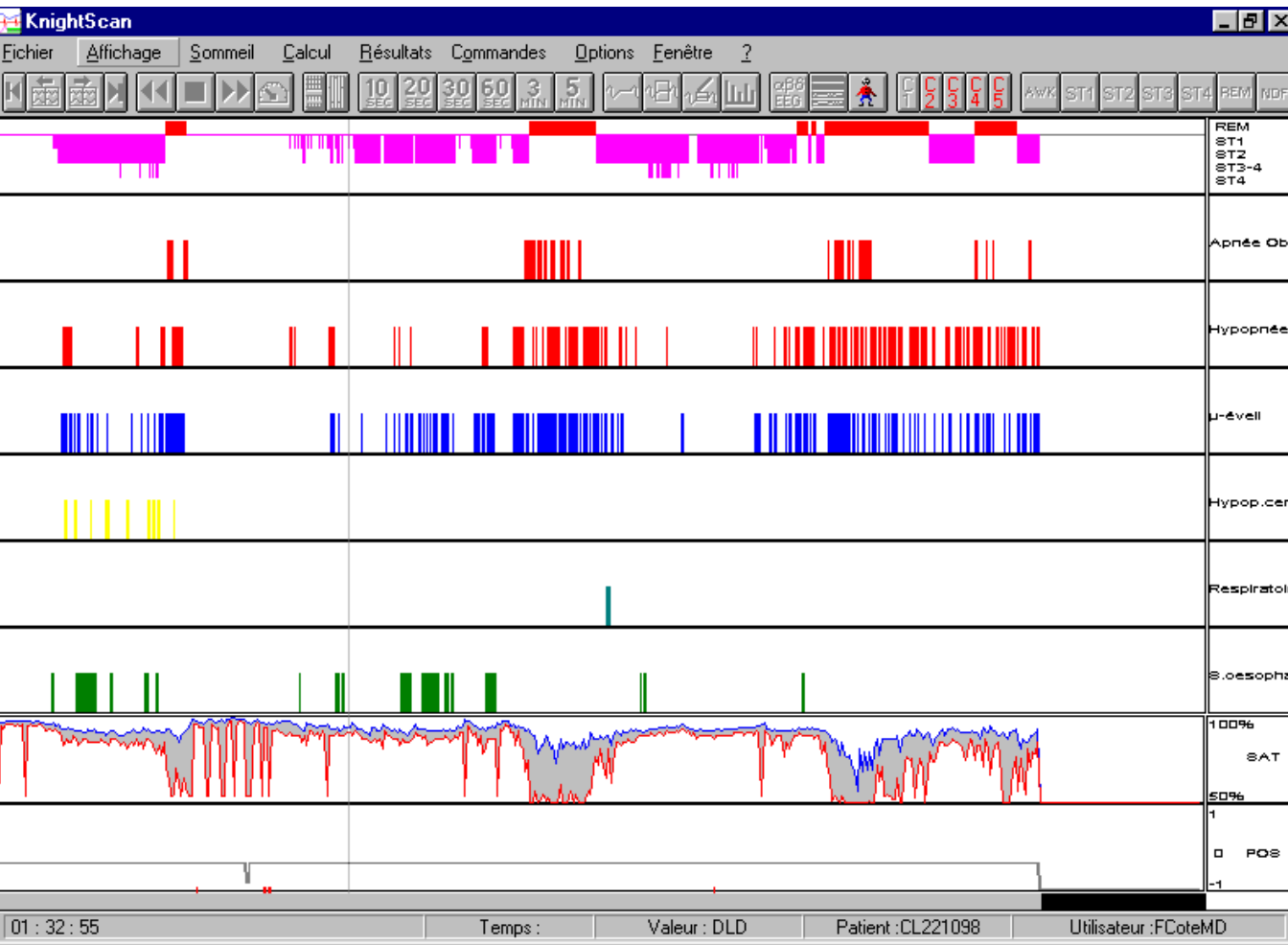


Hypoventilation en SP : anomalie la plus fréquente



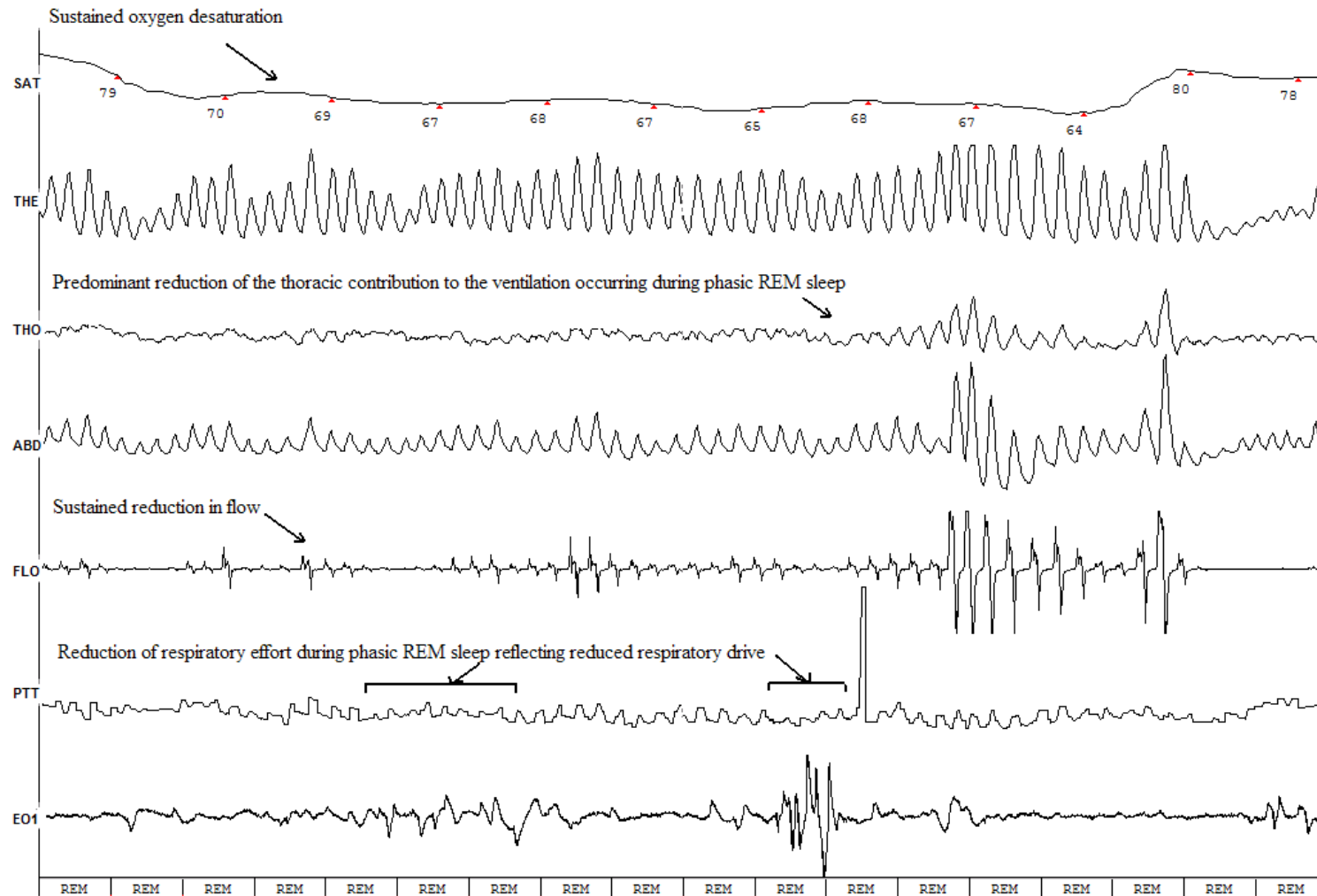
Le syndrome obésité hypoventilation

Les troubles respiratoires au cours du sommeil : Hypoventilation de sommeil paradoxal

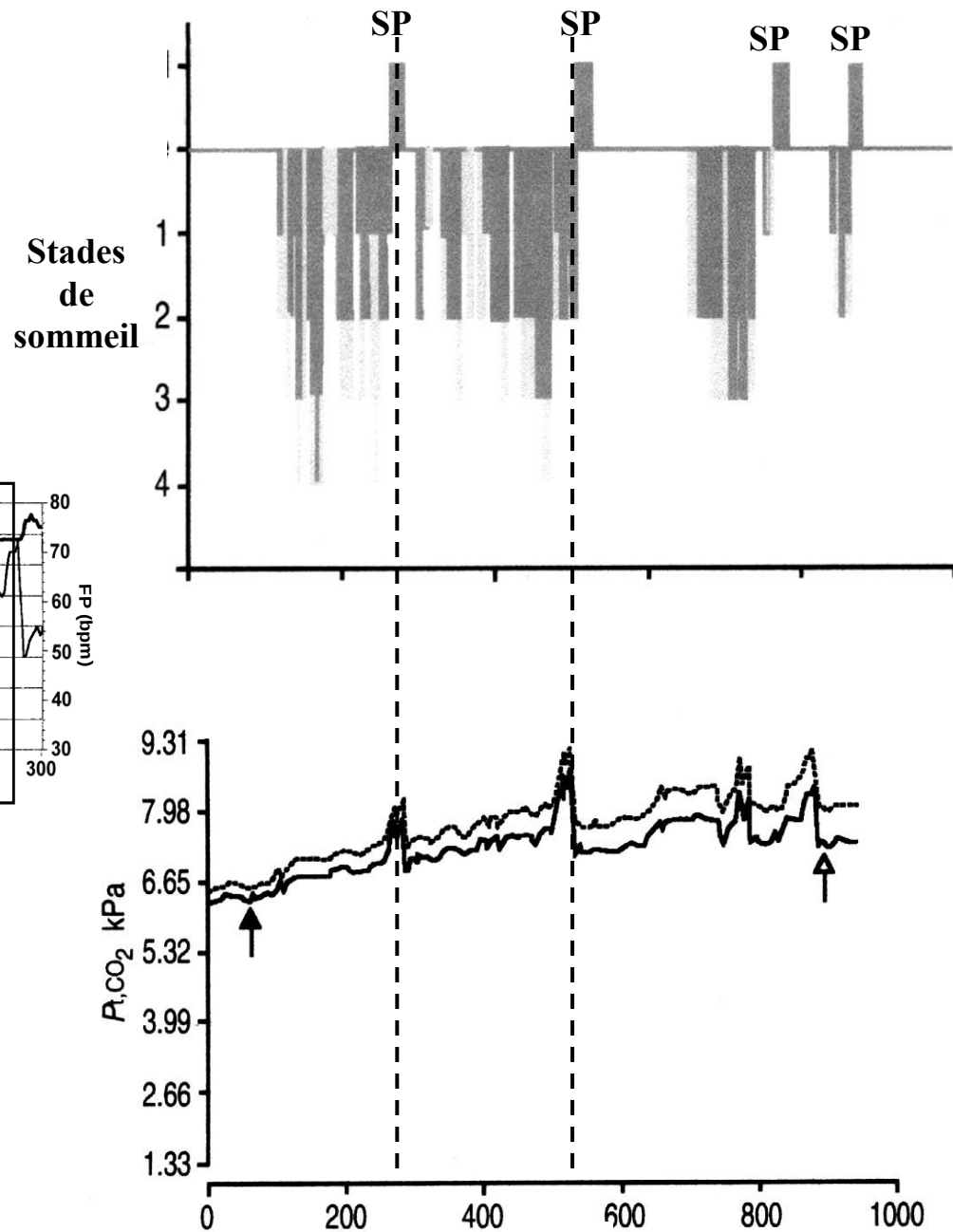
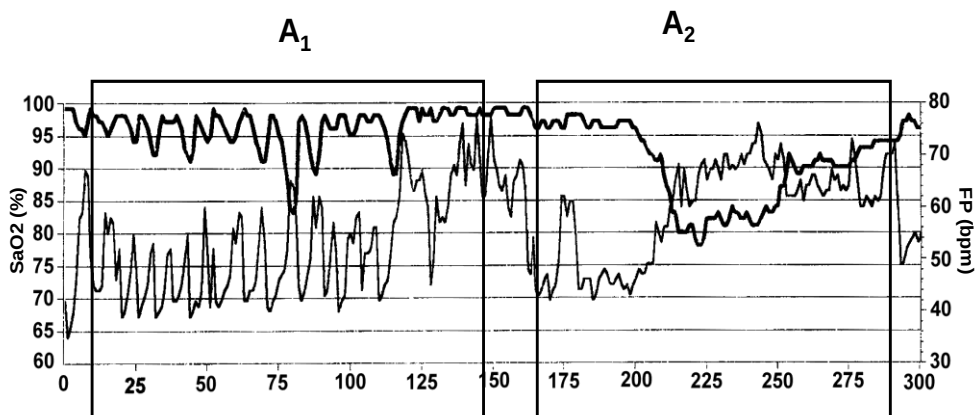


Le syndrome obésité hypoventilation

Les troubles respiratoires au cours du sommeil : Hypoventilation de sommeil paradoxal

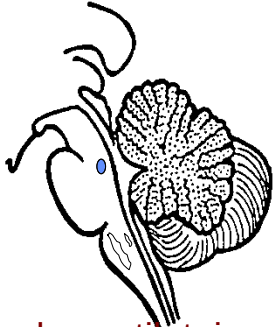


Chouri Chest 2007

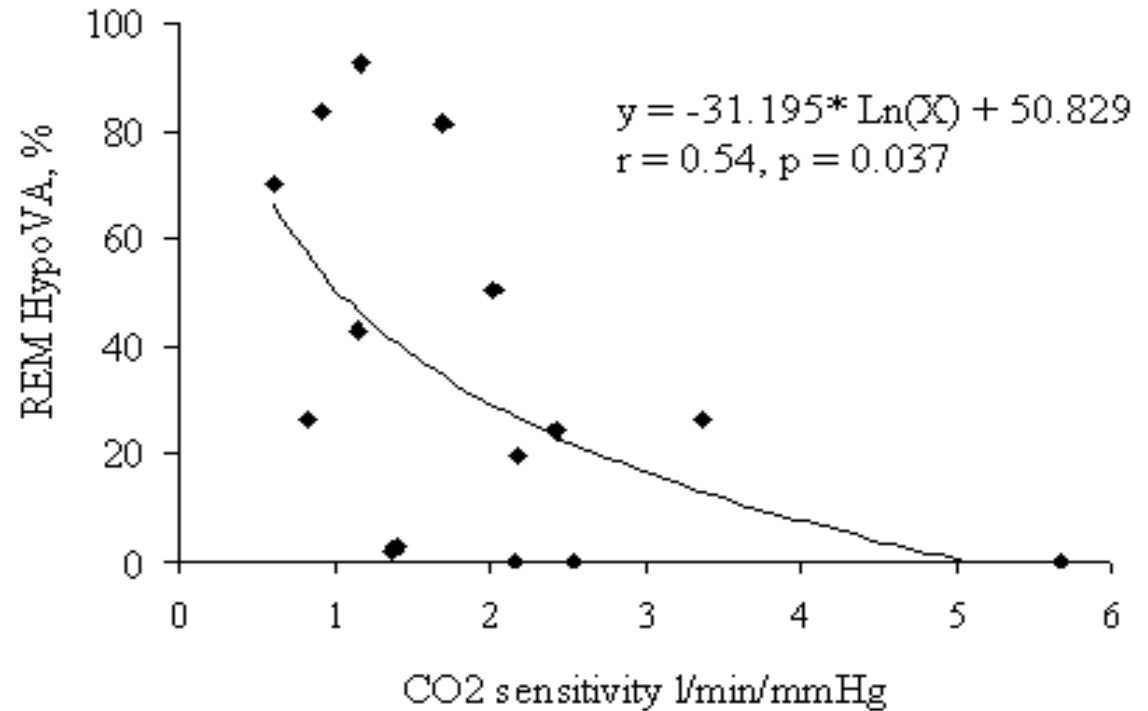
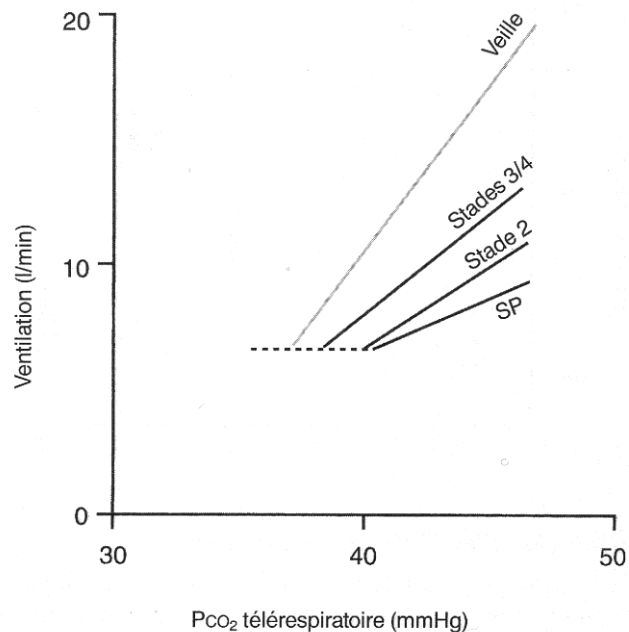


Le syndrome obésité hypoventilation

Les troubles respiratoires au cours du sommeil : Hypoventilation de sommeil paradoxal



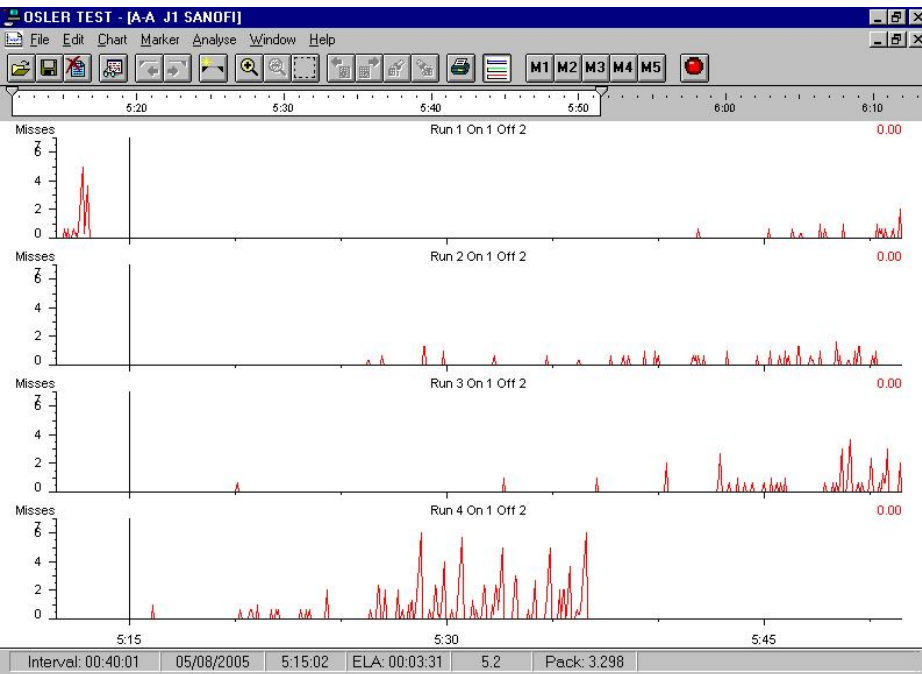
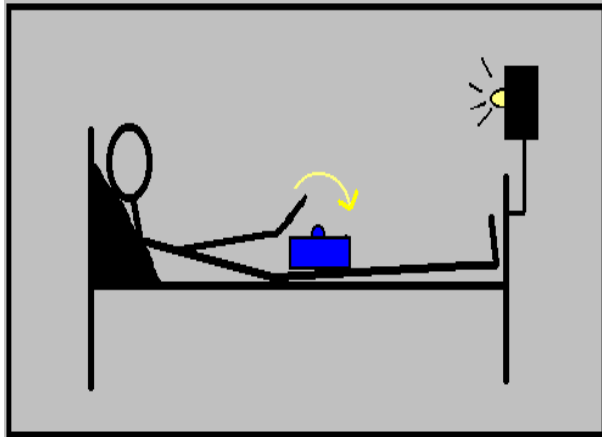
Commande ventilatoire : Centres respiratoires



Chouri Chest 2007

Le syndrome obésité hypoventilation

Les troubles respiratoires au cours du sommeil : Hypoventilation de sommeil paradoxal



Variables	Low CO ₂ Sensitivity (n = 7)	Normal CO ₂ Sensitivity (n = 8)	p Value
CO ₂ sensitivity, L/min/mm Hg	1.1 ± 0.3	2.8 ± 1.3	0.001
BMI, kg/m ²	38.5 ± 7	38.8 ± 6	NS
PaCO ₂ , mm Hg	47.3 ± 2.3	47.3 ± 2.3	NS
PaO ₂ , mm Hg	78.0 ± 8.3	75.0 ± 6.0	NS
Sleep parameters			
RMAI, No. events/h of sleep	54 ± 27	67 ± 20	NS
Non RMAI, No. events/h of sleep	6 ± 9	3 ± 2	NS
AHI, No. events/h of sleep	50 ± 38	73 ± 24	0.16
REM HypoVA, %REM sleep	46 ± 37	25 ± 29	0.16
Mean sleep SaO ₂ , %	89 ± 3	89 ± 3	NS
Nadir sleep SaO ₂ , %	63 ± 14	67 ± 15	NS
Time spent with SaO ₂ <90%, % TST	35 ± 30	39 ± 34	NS
Epworth scale	12 ± 2	11 ± 4	NS
OSLER test	23 ± 14	37 ± 8	0.05
Sleep latency, min			
EP 3-6, n	2.7 ± 5.1	2.7 ± 4.7	NS

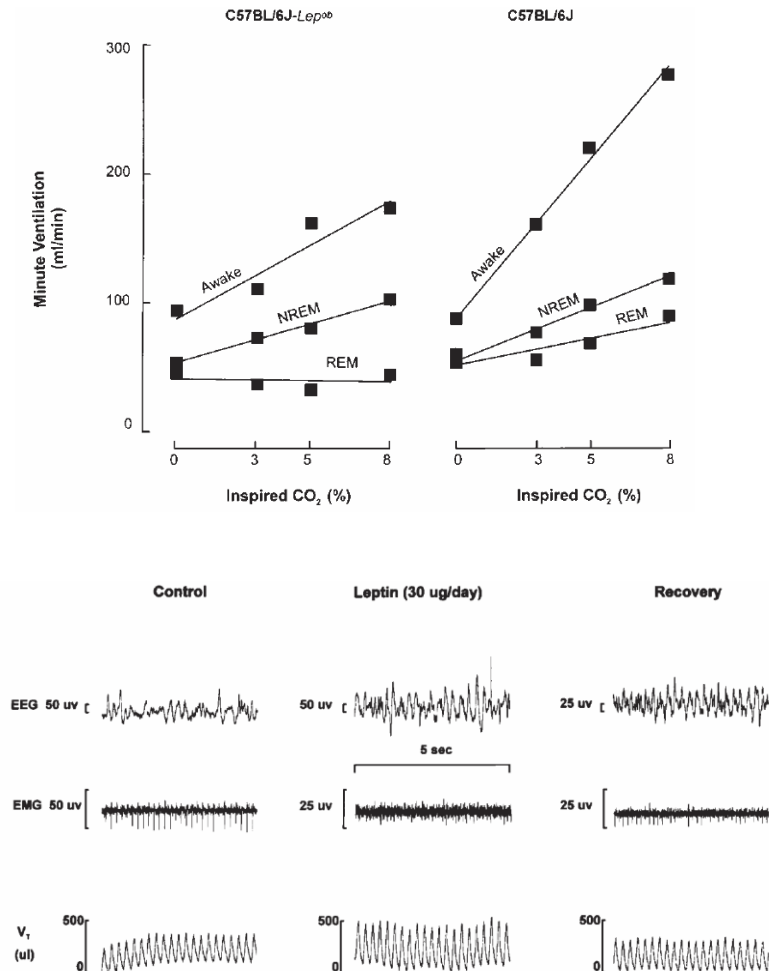
Les hypoventilateurs sont
les plus somnolents

Chouri Chest 2007

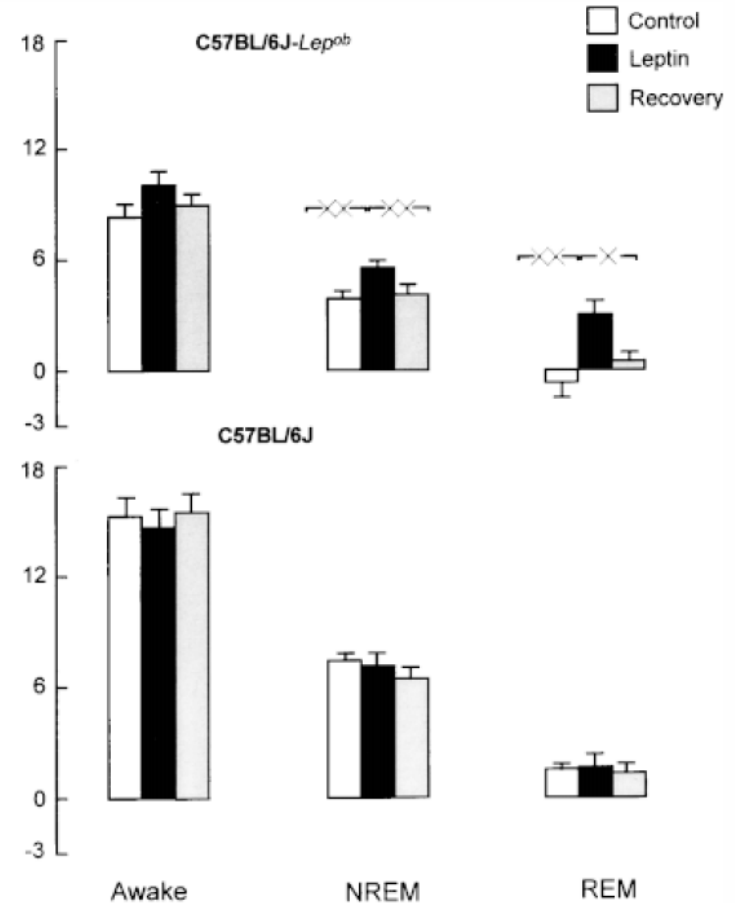
Le syndrome obésité hypoventilation

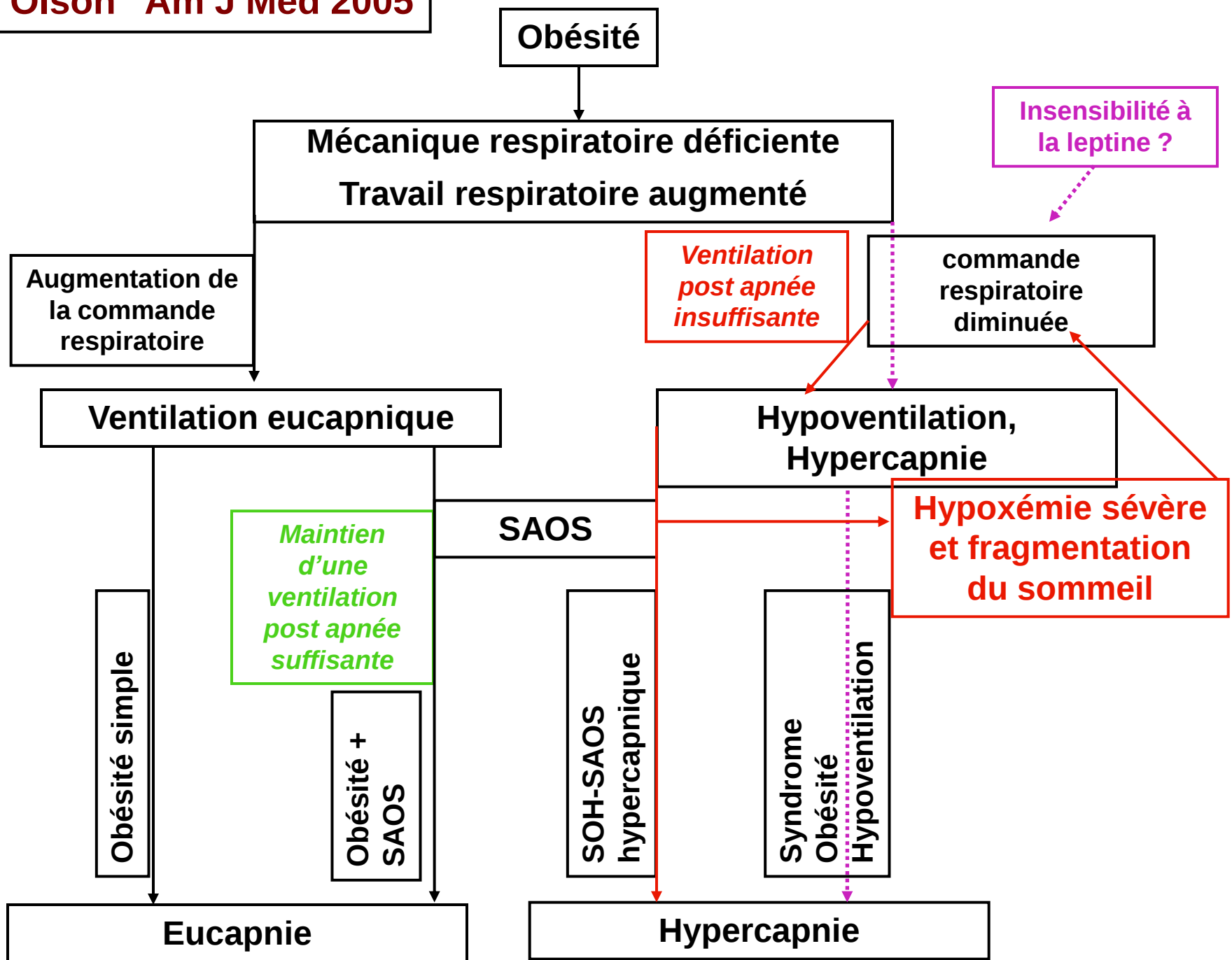
Hypoventilation de sommeil paradoxal : Role de la leptine

Souris C57BL/6J-*Lep^{ob}* obèses et sans leptine circulante



**Hypercapnic
Ventilatory
Response
(ml/min/%CO₂)**





Syndrome d'Obésité Hypoventilation

Forte prévalence de la morbidité cardiovasculaire

Diagnosis	OHS Patients (n = 20)	OBCs (n = 20)	GPCs (n = 296)	OHS vs OBC			OHS vs GPC		
				OR	95% CI	p Value	OR	95% CI	p Value
Obesity	20	11	24	9.0	2.9–40.7	0.003†‡	27.69	12.1–63.5	0.001†‡
CHF	12	1	6	9.0	2.3–35.2	0.001†‡	58.91	28.1–123.6	0.001†
Hypertension	11	8	85	2.0	0.5–7.8	NS	3.83	1.5–9.8	0.005†
Diabetes mellitus	10	5	20	6.0	0.9–38.5	NS	17.24	7.3–40.7	0.001†
Angina	6	0	16	9.0	1.4–57.1	0.014†‡	7.16	2.9–17.8	0.001†
Osteoarthritis	5	4	31	1.5	0.3–8.9	NS	3.30	1.1–10.3	0.04†
Cor pulmonale	6	0	0	9.0	1.4–57.1	0.014†‡	89.9	15.8–512.5	0.001†‡
Hypothyroidism	5	1	14	5.0	0.7–34.5	NS	6.48	2.4–17.5	0.001†

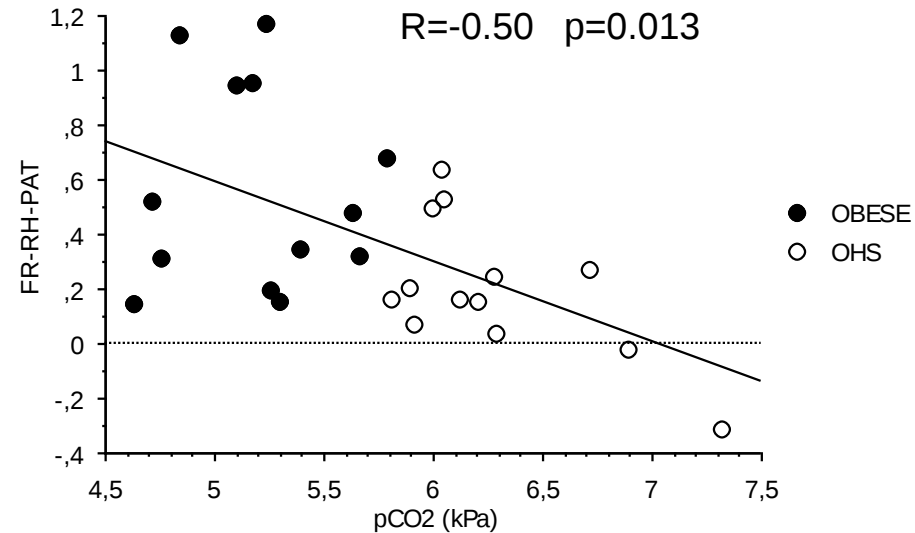
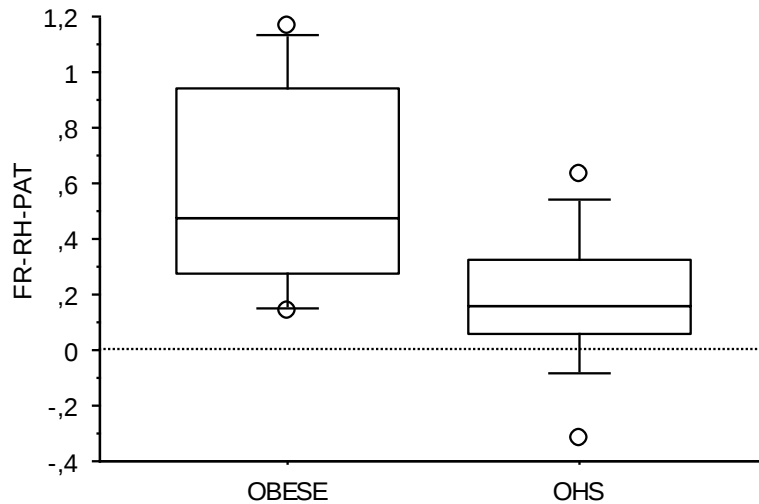
Comparés à des obèses, diagnostics plus fréquents de:

Insuffisance Cardiaque Congestive (OR 9; 95% CI, 2,3–35)

Angor (OR 9; 95% CI, 1,4–57,1)

Cœur Pulmonaire Chronique (OR 9; 95% CI, 1,4–57,1)

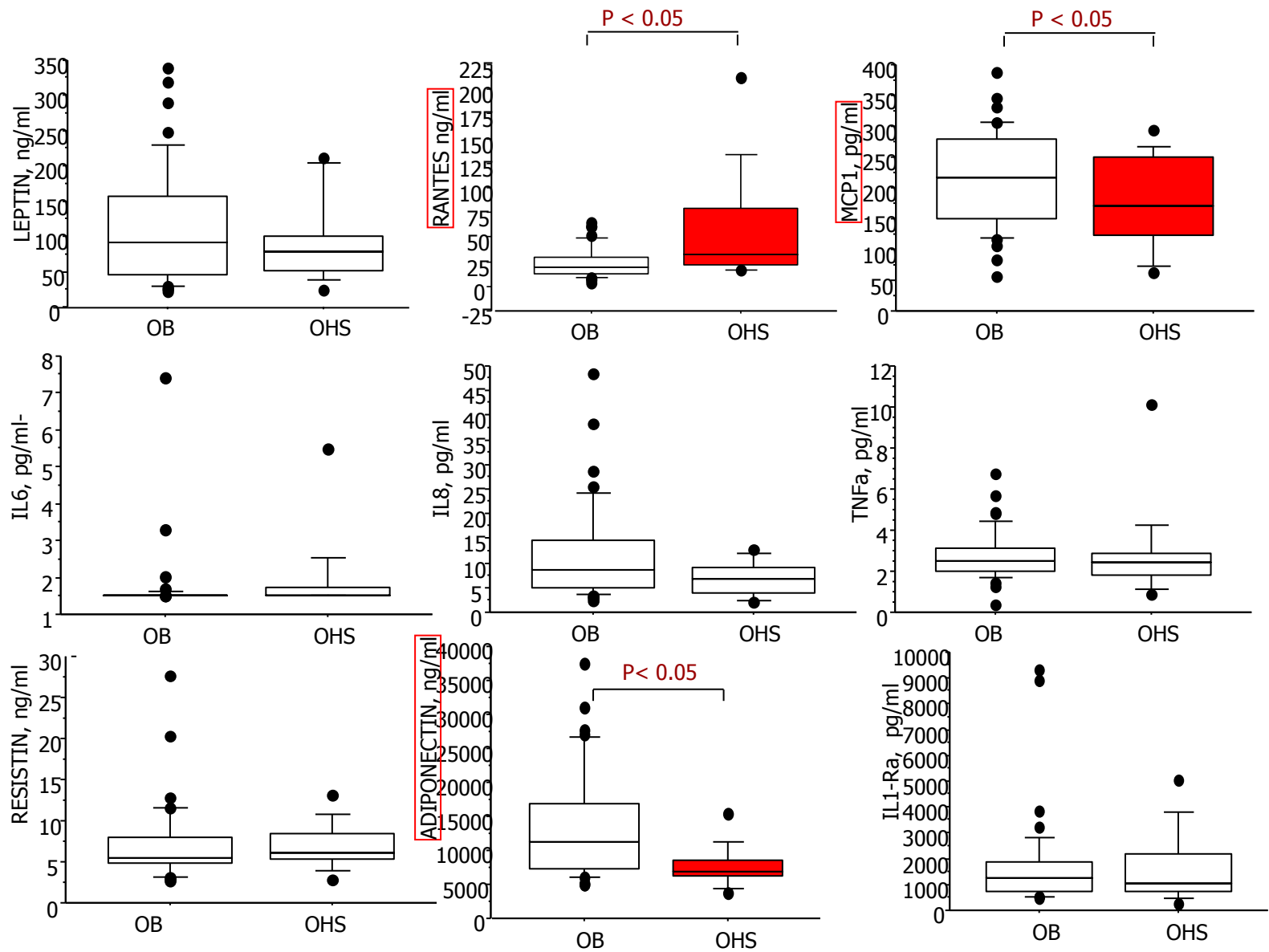
OHS et dysfonction endothéliale



Dysfonction endothéliale

- Facteur prédictif des événements CV
- Présente dans le SOH
- Liée aux altérations des gaz du sang

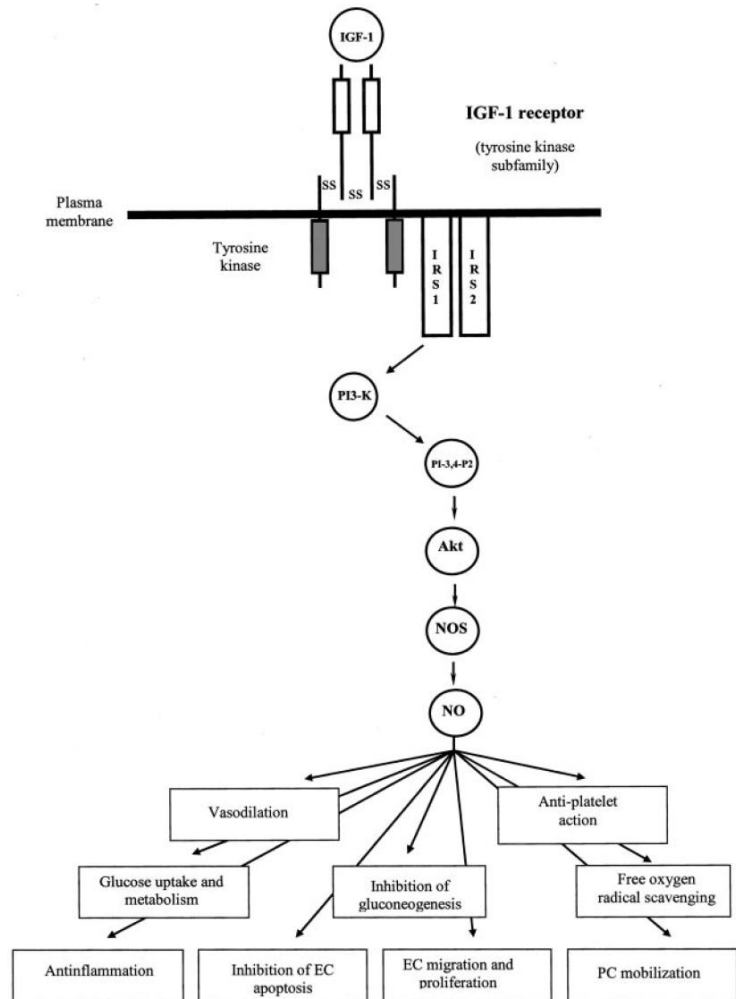
Borel et al. PLoS ONE 2009



Borel et al. PLoS ONE 2009

Syndrome d'Obésité Hypoventilation

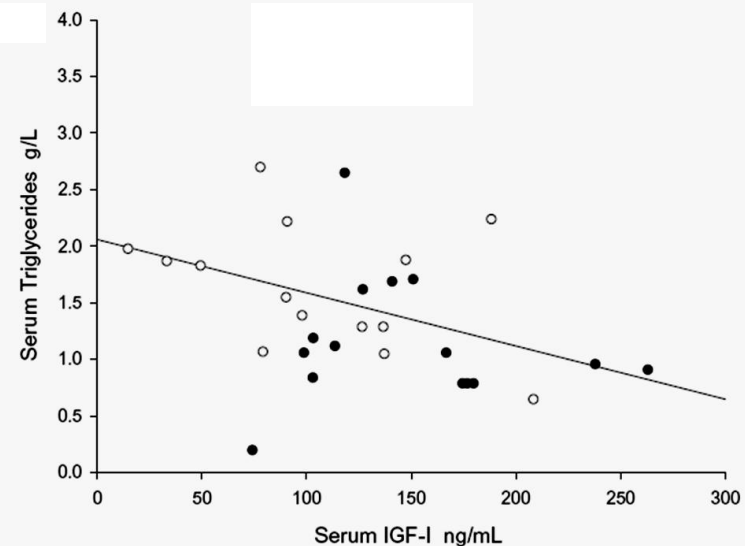
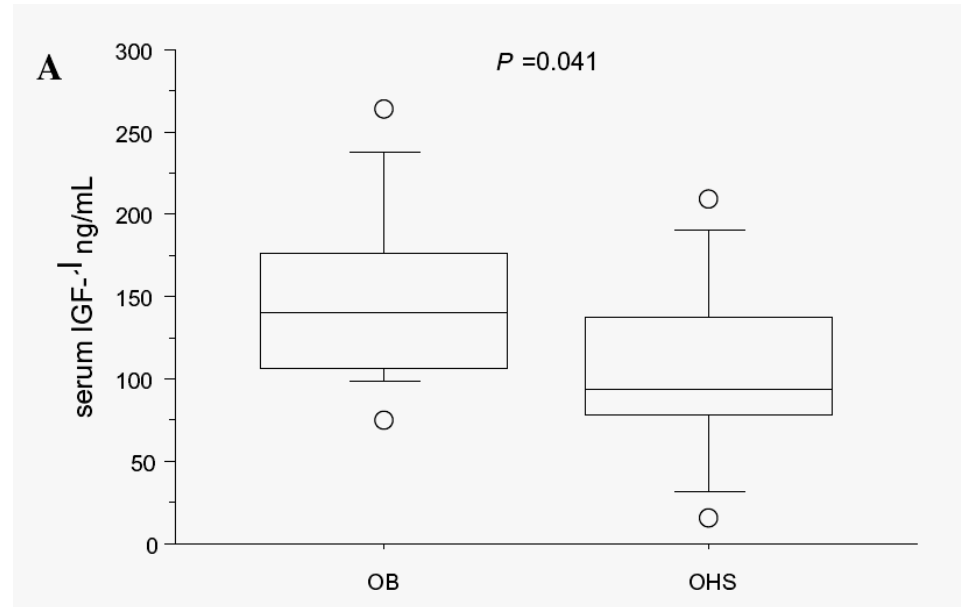
Insulin-Like Growth Factor-1, facteur de protection vasculaire



**Interaction between IGF-1
and its receptor causes NO production**

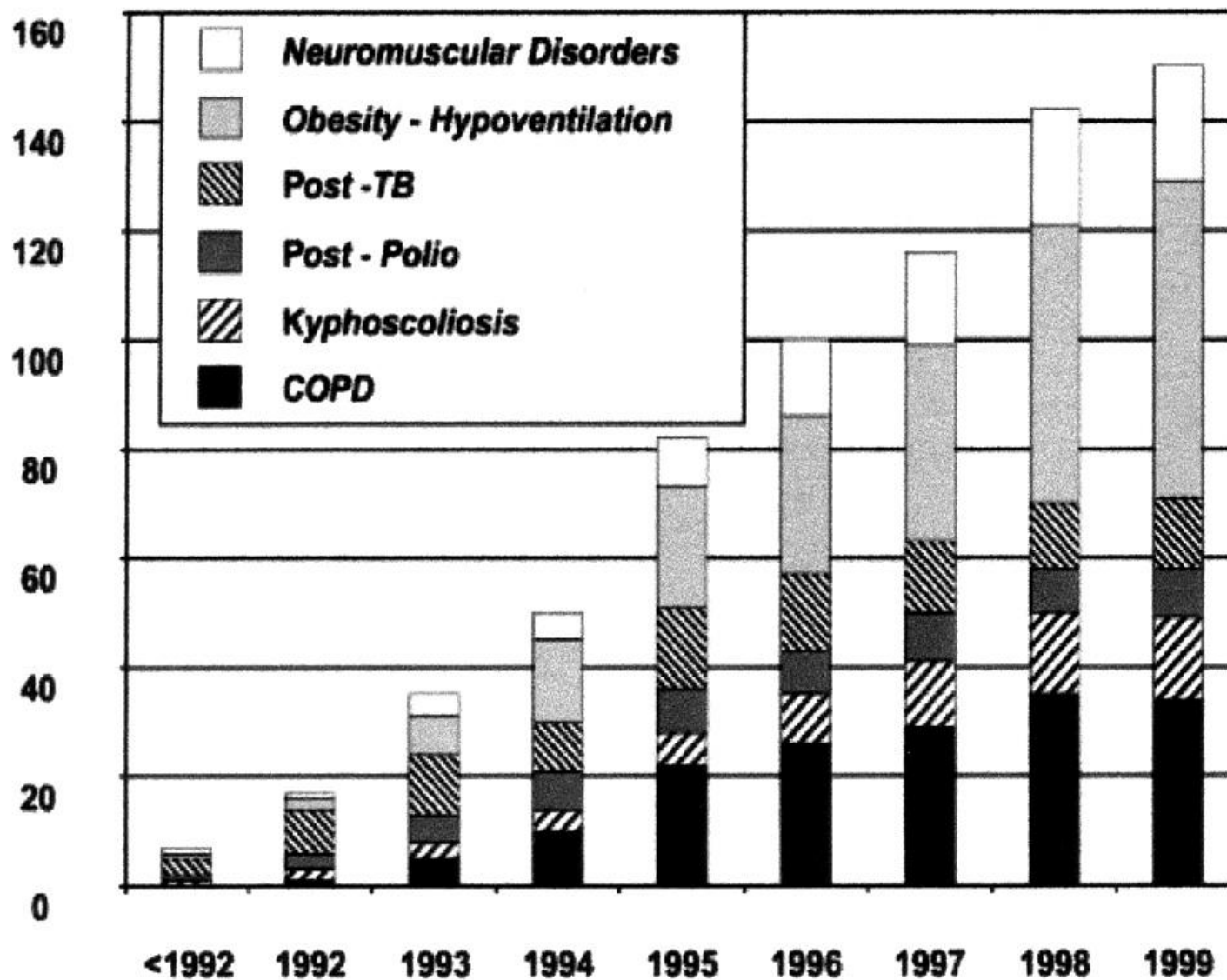
Conti E

Circulation. 2004;110;2260-2265



Monneret D Growth Hormone & IGF Research 2010; 20:127-133

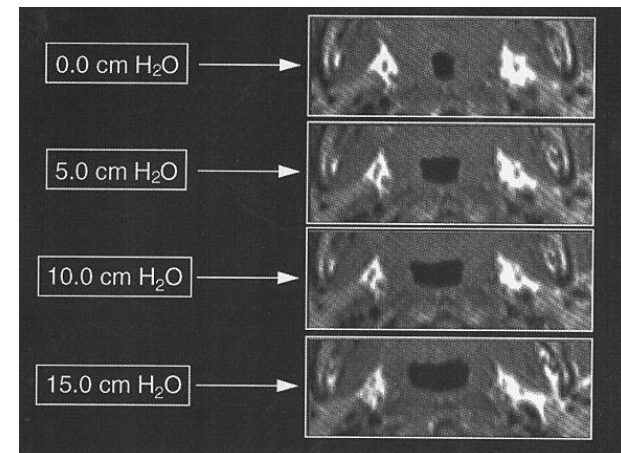
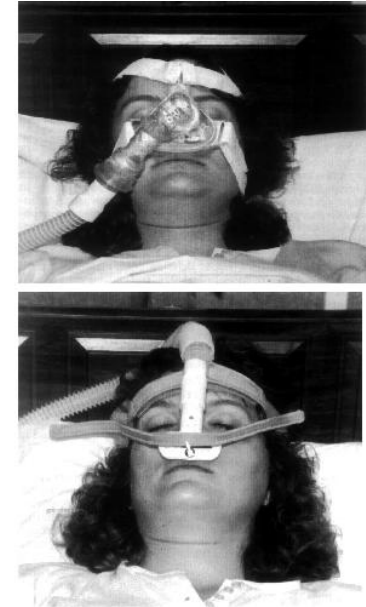
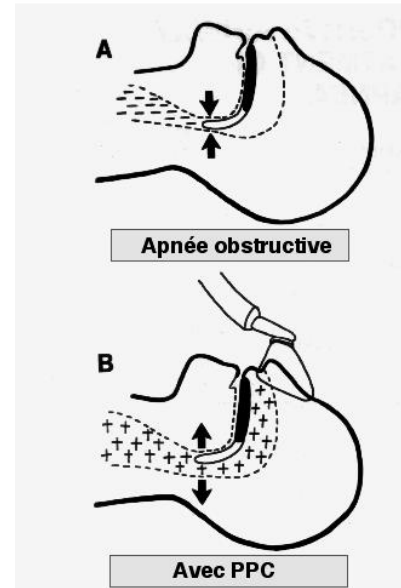
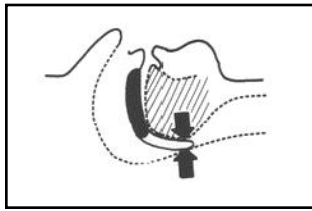
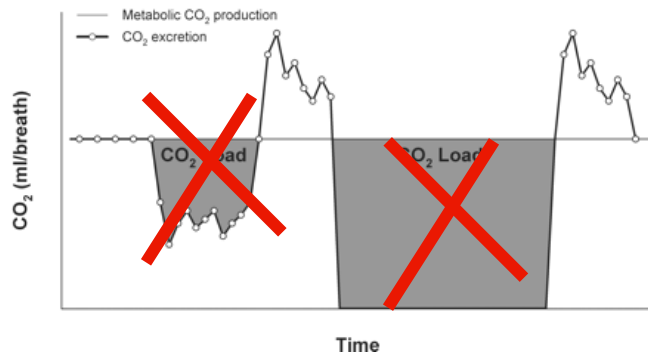
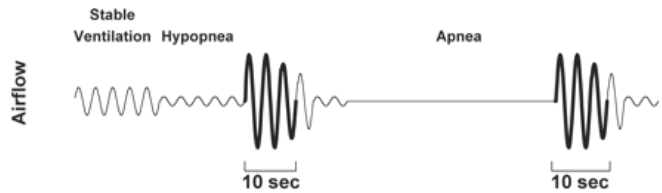
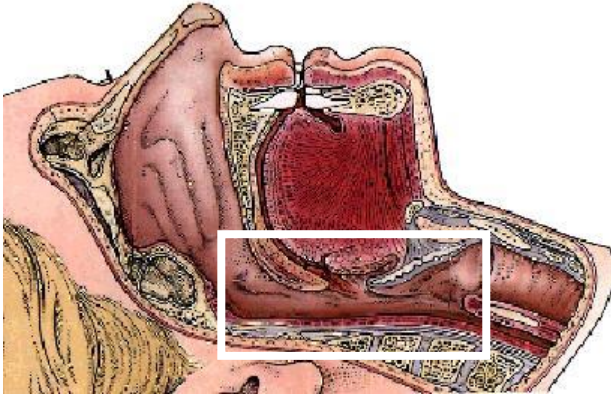
Traitement



Le syndrome obésité hypoventilation

Quel type d'assistance respiratoire pour quel type d'anomalies nocturnes ?

Syndrome obésité hypoventilation avec SAOS exclusif : Pression positive continue

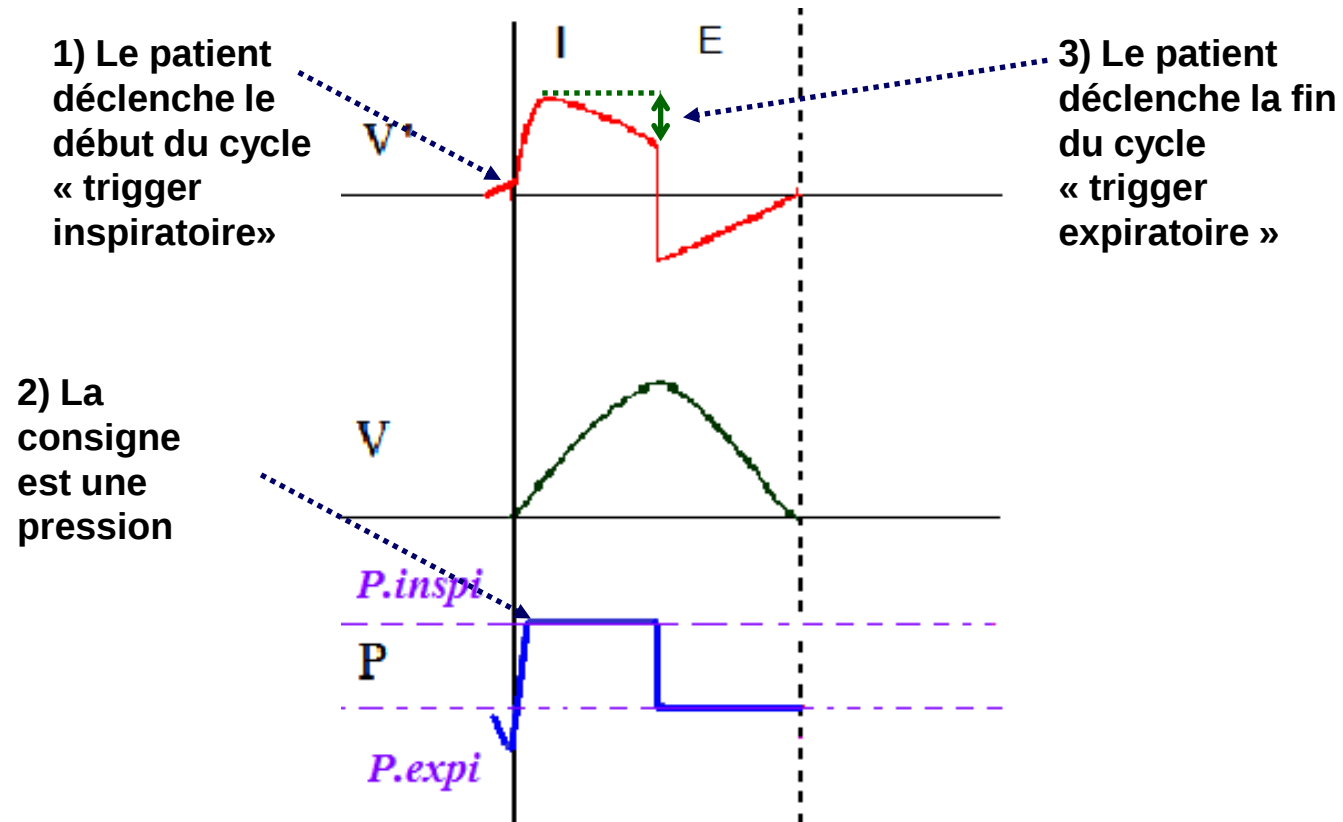


Le syndrome obésité hypoventilation

Quel type d'assistance respiratoire pour quel type d'anomalies nocturnes ?

Syndrome obésité hypoventilation avec hypoventilation en SP : Ventilation à deux niveaux de pression

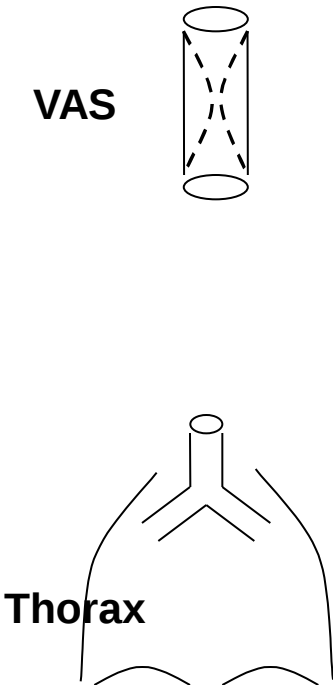
Ventilation spontanée avec aide inspiratoire



Le syndrome obésité hypoventilation

Quel type d'assistance respiratoire pour quel type d'anomalies nocturnes ?

Syndrome obésité hypoventilation avec hypoventilation en SP : Ventilation à deux niveaux de pression

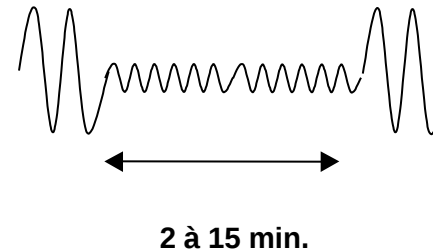
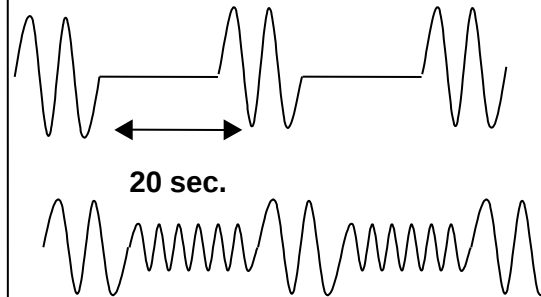


**Anomalies
respiratoires
nocturnes**

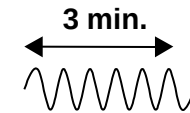
Apnées
Hypopnées
Limitations de débit

:
Hypoventilation en
sommeil paradoxal

Polysomnographie



SaO2



Variations oscillantes
de la SaO2



Chute continue sur plusieurs
minutes
Cyclicité de survenue
d'environ 90 minutes
correspondant aux phases
de SP

VNI

PEP

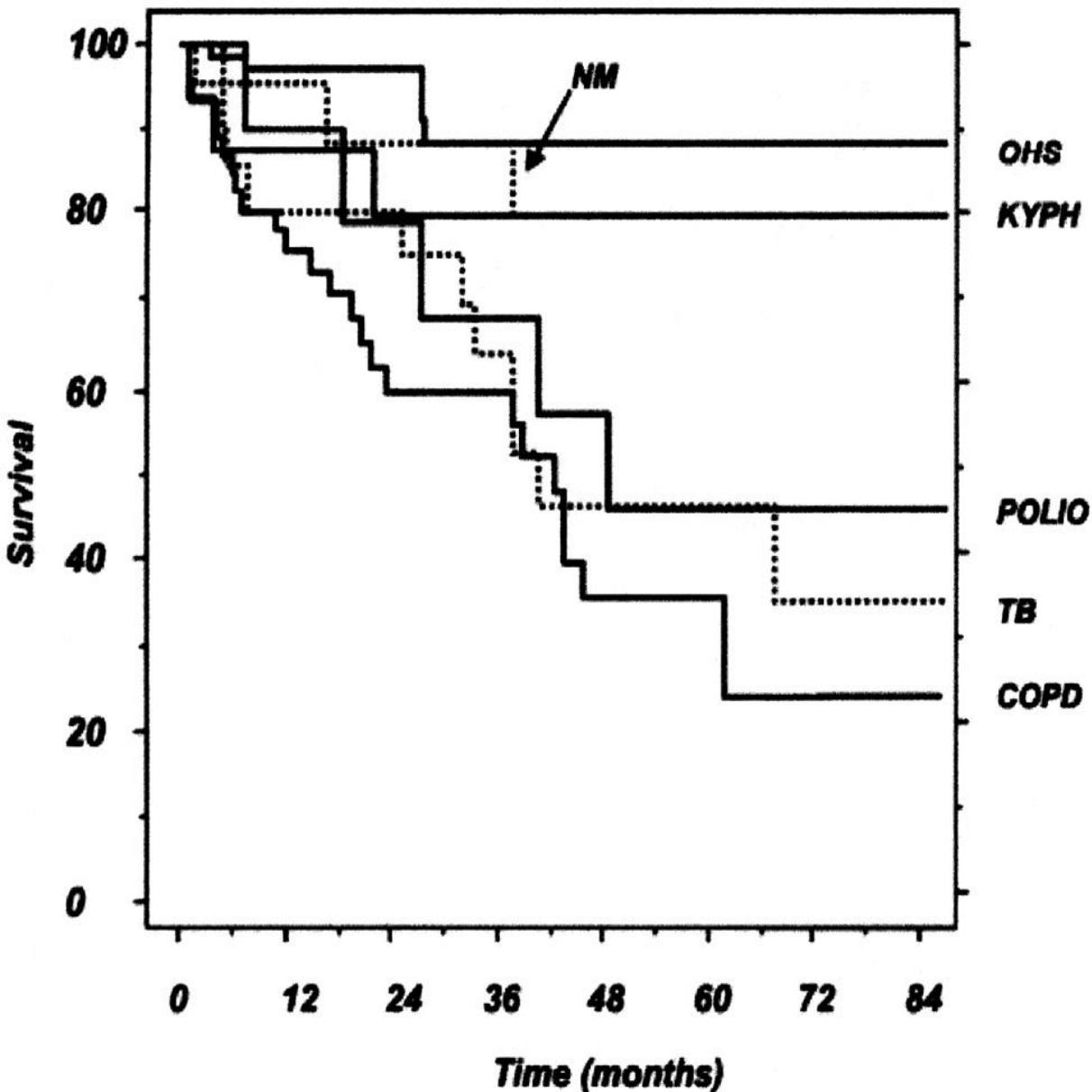
AI



Le syndrome obésité hypoventilation

Quel type d'assistance respiratoire pour quel type d'anomalies nocturnes ?

Ventilation à deux niveaux de pression : efficacité en terme de survie



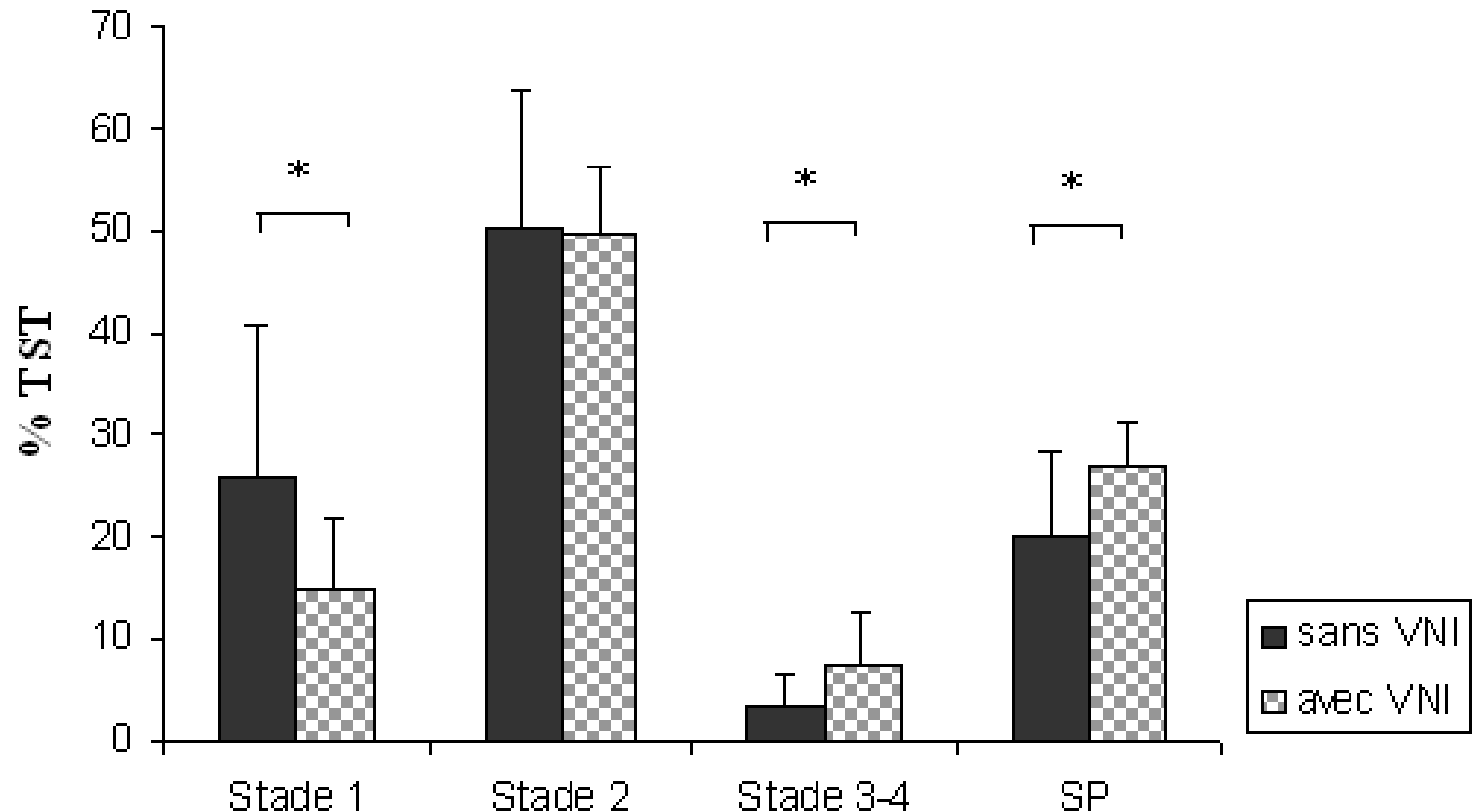
Janssens et al.
CHEST 2003;123:67-79



Le syndrome obésité hypoventilation

Quel type d'assistance respiratoire pour quel type d'anomalies nocturnes ?

Ventilation à deux niveaux de pression : efficacité sur les paramètres de sommeil



Chouri Chest 2007

Le syndrome obésité hypoventilation

Quel type d'assistance respiratoire pour quel type d'anomalies nocturnes ?

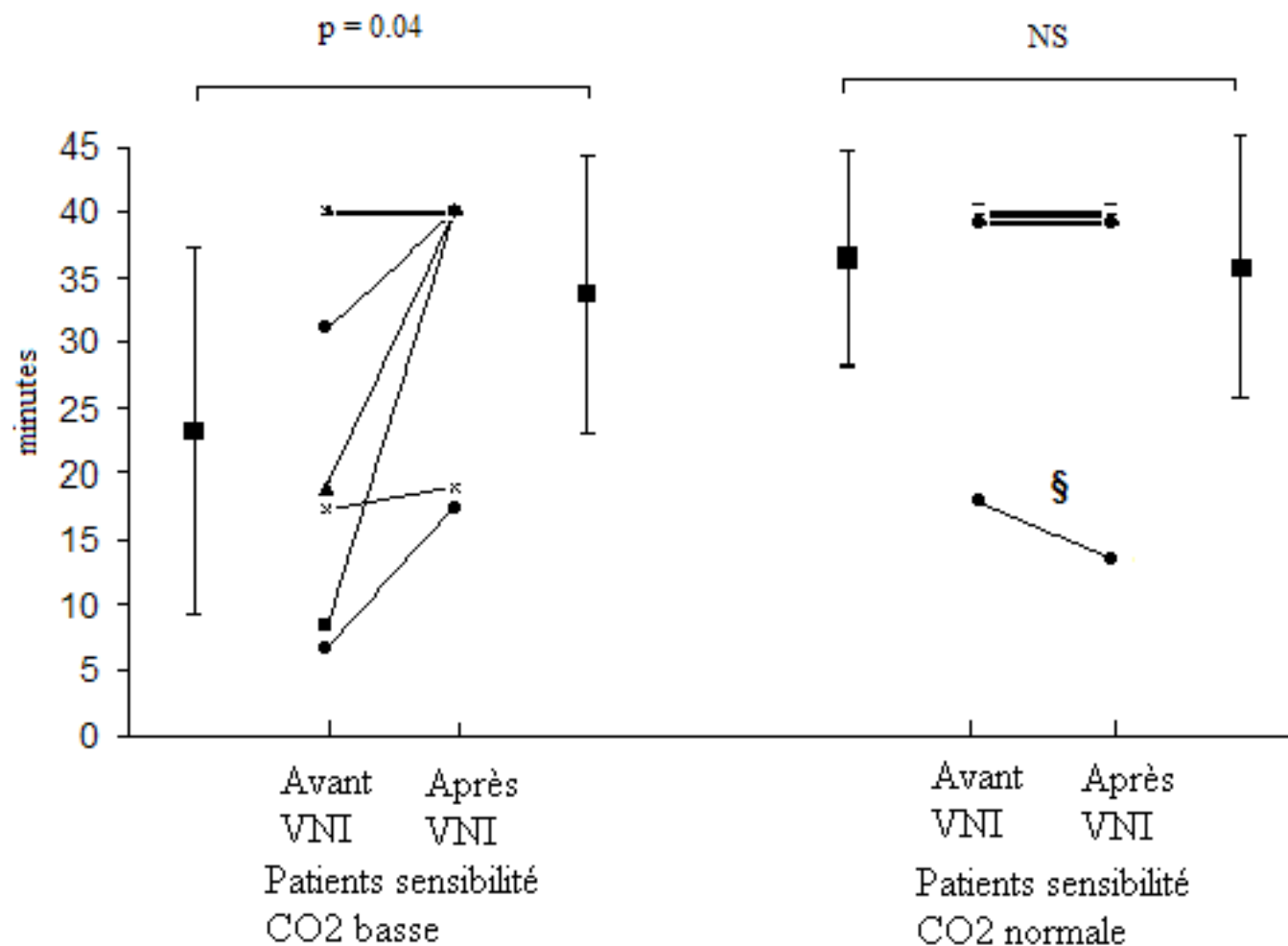
Ventilation à deux niveaux de pression : efficacité sur la vigilance diurne

n = 14		Avant VNI	Après NIV	p-value
Score Epworth	Ensemble	11 ± 4	8 ± 3	0.05
	Sensibilité CO₂ basse (7)	12 ± 2	7 ± 2	0.02
	Sensibilité CO₂ normale (7)	11 ± 5	8 ± 5	NS
Test OSLER	Ensemble	30 ± 14	35 ± 10	0.08
	Sensibilité CO₂ basse (7)	23 ± 14	34 ± 11	0.04
	Sensibilité CO₂ normale (7)	37 ± 8	36 ± 10	NS

Le syndrome obésité hypoventilation

Quel type d'assistance respiratoire pour quel type d'anomalies nocturnes ?

Ventilation à deux niveaux de pression : efficacité sur la vigilance diurne



Chouri Chest 2007

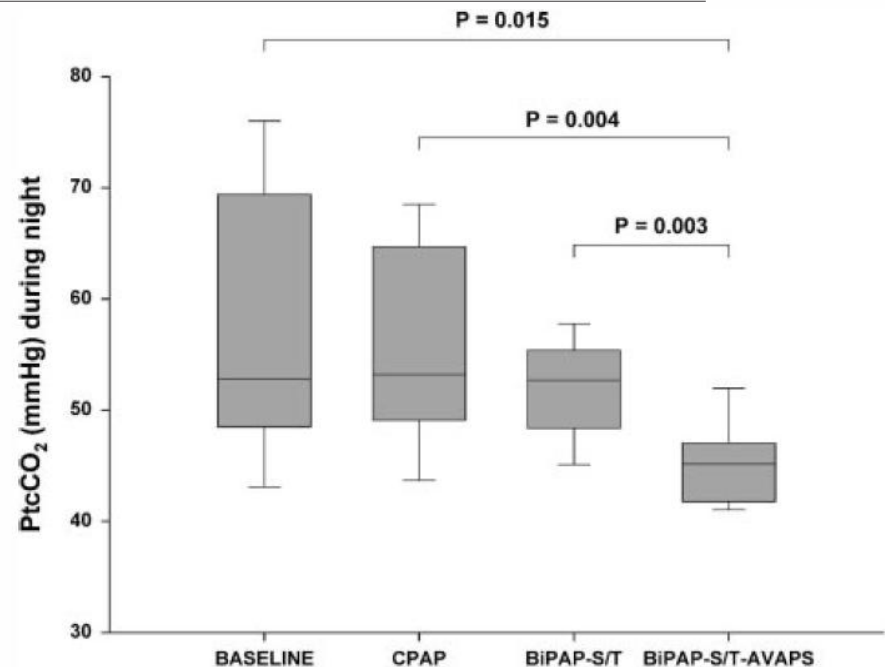
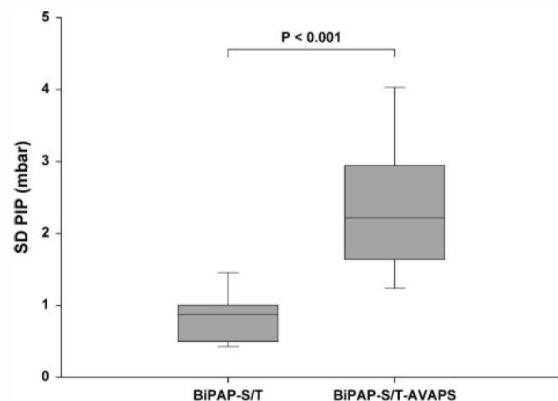
Le syndrome obésité hypoventilation

Quel type d'assistance respiratoire pour quel type d'anomalies nocturnes ?

Ventilation à deux niveaux de pression : Intérêt d'un mode ventilatoire particulier ?

Variables	Baseline	CPAP Therapy	BPV-S/T Therapy	BPV-S/T-AVAPS Therapy
TST, min	307 ± 77	309 ± 98	279 ± 124	270 ± 87
Sleep efficiency, %	76 ± 19	80 ± 10	82 ± 27	78 ± 16
NREM sleep stage, % TST				
1	18 ± 11	8 ± 8	9 ± 11	14 ± 14
2	66 ± 20	57 ± 17	54 ± 13	53 ± 24
3 + 4	10 ± 11	19 ± 11	28 ± 9†	22 ± 14†
REM sleep, % TST	6 ± 6	16 ± 10	10 ± 10	11 ± 14
Arousals, No./h)	53 ± 26	22 ± 21†	25 ± 27†	27 ± 18†
RDI score, events/h	74 ± 25	25 ± 21†	21 ± 15†	31 ± 21†
Apnea index, events/h	21 ± 17	2 ± 3†	0 ± 0†	0 ± 0†
SaO ₂ , %	88 ± 5	92 ± 2†	92 ± 2†	92 ± 1†
Desaturation index, events/h	78 ± 26	29 ± 18†	27 ± 15†	33 ± 17†
PtcCO ₂ , mm Hg	58 ± 12	56 ± 9	52 ± 4	45 ± 3†
Heart rate, beats/min	69 ± 14	67 ± 13	67 ± 14	65 ± 11
PH	7.39 ± 0.02	7.39 ± 0.03	7.40 ± 0.04	7.42 ± 0.04
PaCO ₂ , mm Hg	47.4 ± 2.0	48.0 ± 5.0	45.9 ± 3.7	42.0 ± 5.2†
PaO ₂ , mm Hg	73.3 ± 6.3	70.0 ± 7.4	76.31 ± 12.4	72.8 ± 9.1
HCO ₃ ⁻ , mmol/L	28.0 ± 1.0	28.4 ± 1.8	27.8 ± 1.8	26.5 ± 2.0†

Storre Chest 2006



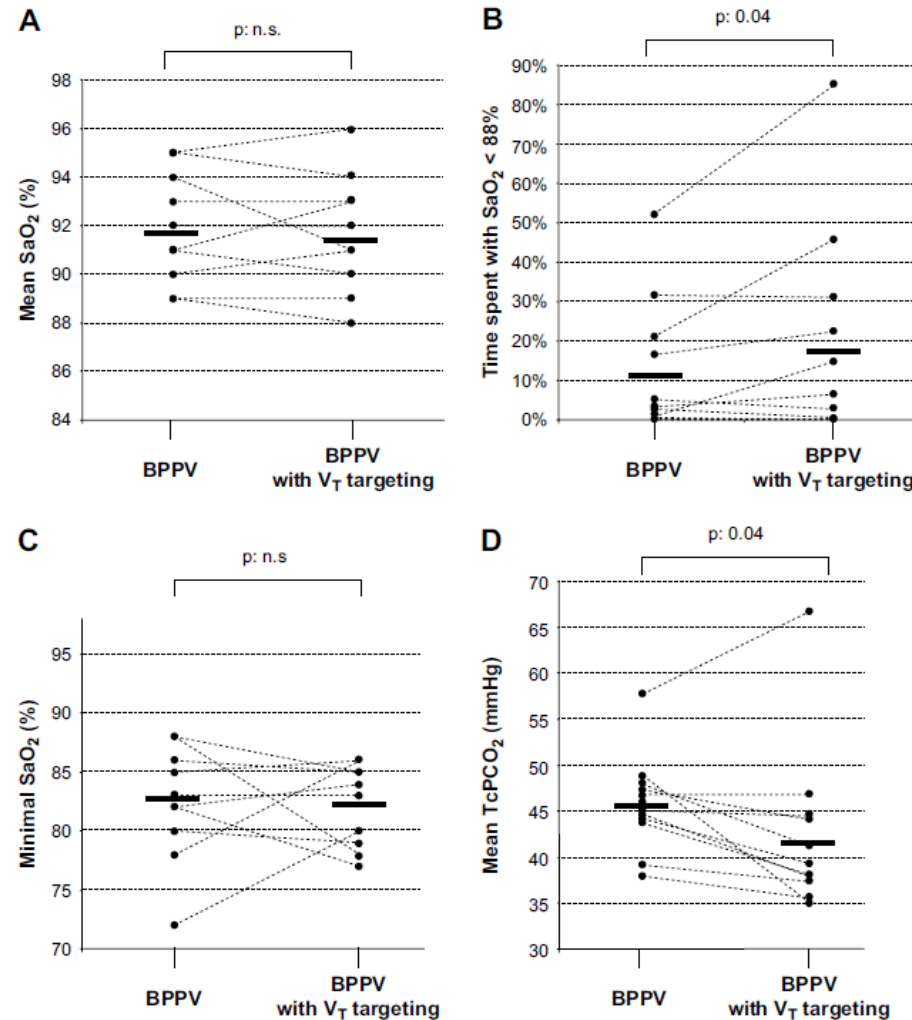
SOH : Différents modes de VNI ?

Table 1 Ventilators settings with and without V_T targeting and estimated V_T .

Baseline ventilator settings				Ventilator settings with V_T targeting					
Patient number	IPAP (cm H ₂ O)	EPAP (cm H ₂ O)	Respiratory back-up (rate/min)	IPAP min (cm H ₂ O)	IPAP max (cm H ₂ O)	Targeted V_T (ml)	Targeted V_T (ml/kg)	Estimated V_T (ml)	Estimated V_T (ml/kg)
1	22	6	15	19	30	900	7.8	714	6.2
2	18	6	12	15	25	500	8.5	464	7.9
3	28	5	17	24	30	825	7.5	678	6.2
4	24	8	12	21	30	1000	7.1	790	5.6
5	19	14	12	18	24	1000	7.1	744	5.3
6	14	8	14	15	21	1000	7.4	693	5.1
7	26	12	12	23	30	900	8.2	898	8.2
8	28	8	10	25	30	975	8.1	808	6.7
9	26	12	14	23	29	1000	5.7	969	5.5
10	18	8	15	15	25	850	7.0	774	6.3
11	18	8	15	8	25	1200	8.1	964	6.5
12	18	8	12	15	25	800	7.9	680	6.7
Mean	21.6	8.6	13.3	18.4	27.0	912.5	7.5	765	6.4
SD	4.7	2.7	2.0	5.0	3.2	168.4	0.8	140	0.9

V_T : tidal volume, ml; IPAP: inspiratory positive airway pressure, cm H₂O; EPAP: expiratory positive airway pressure, cm H₂O; EPAP and back-up respiratory rate settings were not modified. Subjects 3, 7 and 8 had supplemental O₂.

SOH : Différents modes de VNI ?



SOH : Différents modes de VNI ?

Table 2 Polysomnographic data with and without V_T targeting.

	Without V_T targeting mean $\pm$ SD	With V_T targeting mean $\pm$ SD	p Value
TST (min)	397 $\pm$ 79	334 $\pm$ 68	0.004
Sleep efficiency (%)	75 $\pm$ 10	68 $\pm$ 11	0.06
Sleep latency (min)	14 $\pm$ 12	21 $\pm$ 19	0.1
Stage 1 (% of TST)	22.6 $\pm$ 6.4	25.7 $\pm$ 8.7	0.07
Stage 2 (% of TST)	55.6 $\pm$ 6.9	50.4 $\pm$ 6.3	0.007
Slow wave sleep (% of TST)	8.8 $\pm$ 5.3	10.6 $\pm$ 5.6	0.11
REM sleep (% of TST)	13.8 $\pm$ 5.4	13.2 $\pm$ 5.8	0.28
Stage changes (n)	394 $\pm$ 145	326 $\pm$ 98	0.019
Wake after sleep onset (% of TST)	25.8 $\pm$ 10.6	33.8 $\pm$ 12.0	0.017
Awakenings >2 min (n)	101 $\pm$ 38	97 $\pm$ 29	0.31
Awakenings >20 s (n)	11 $\pm$ 7	16 $\pm$ 8	0.05
Micro-arousal index (n/h)	32 $\pm$ 11	30 $\pm$ 12	0.22
Sleep fragmentation index (n/h)	75 $\pm$ 27	78 $\pm$ 30	0.27

TST: total sleep time; REM: rapid eye movement sleep; p value for paired Student's t test.

Le syndrome obésité hypoventilation

Quel type d'assistance respiratoire pour quel type d'anomalies nocturnes ?

Assistance respiratoire différente à court et long terme ?

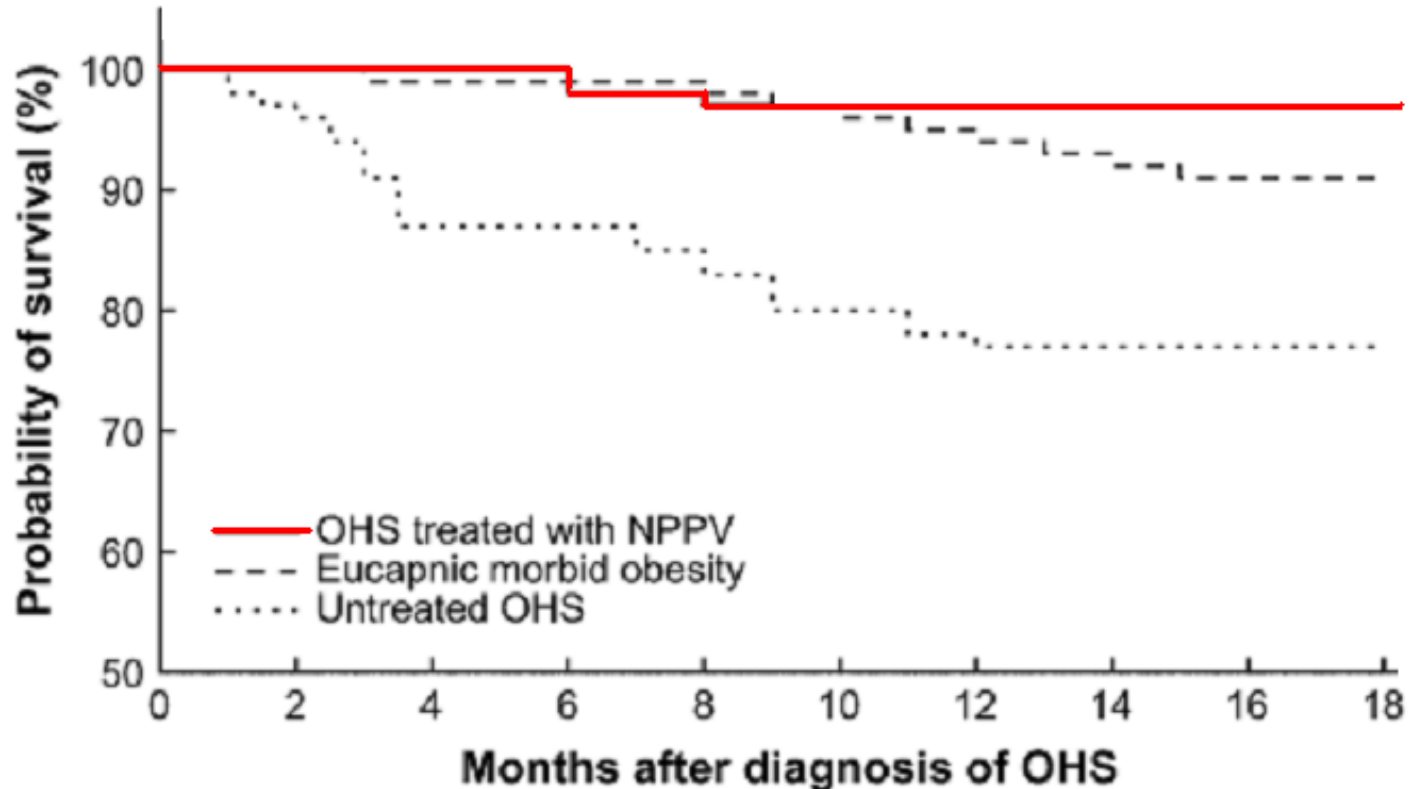
Modality	At Hospital Discharge	After Follow-up
CPAP	3	16
Bilevel device	49	30
Volume-cycled	2	3
Supplemental oxygen	47	31
NIPPV weaned		5

Pèrez de Llano Chest 2005

Syndrome d'Obésité Hypoventilation

Impact de la VNI

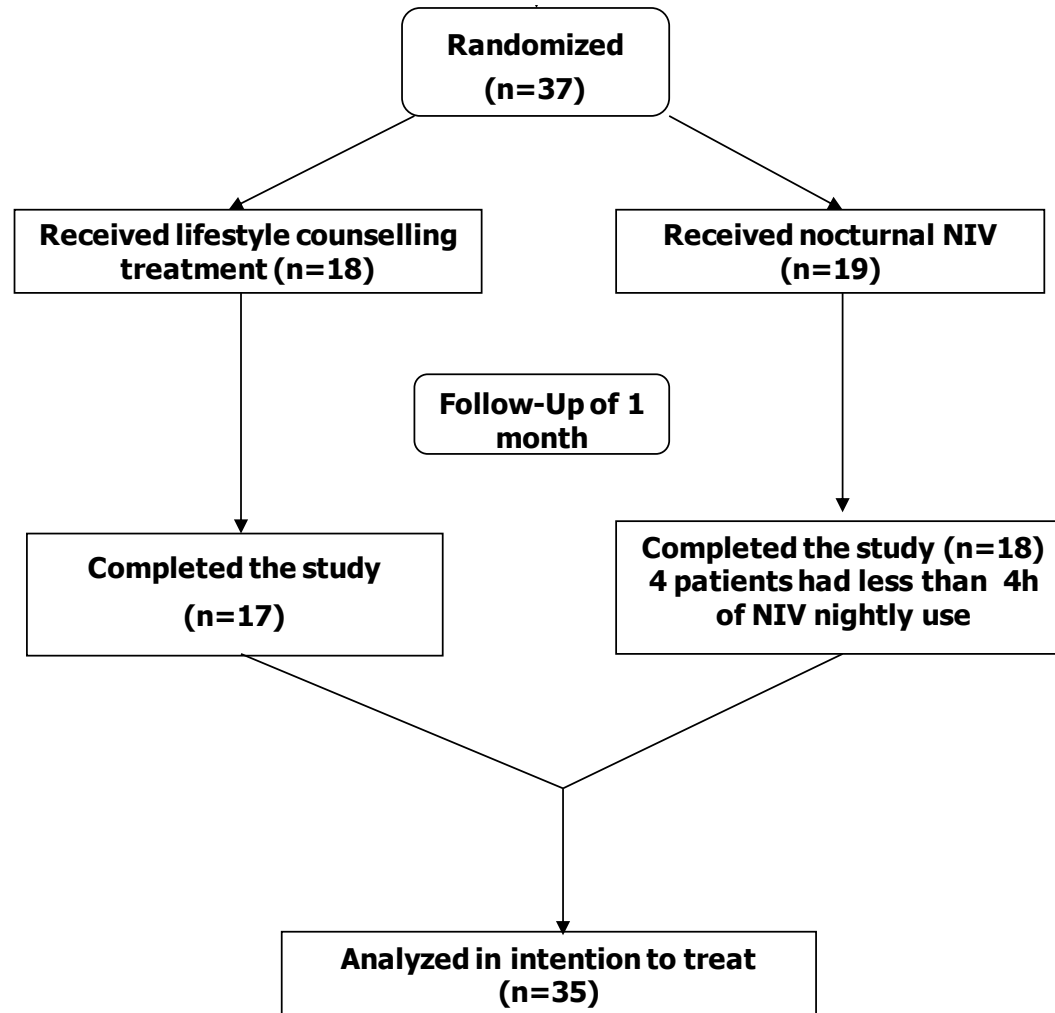
Effet sur la mortalité: diminution des défaillances aiguës ou réduction du risque cardio-vasculaire ?



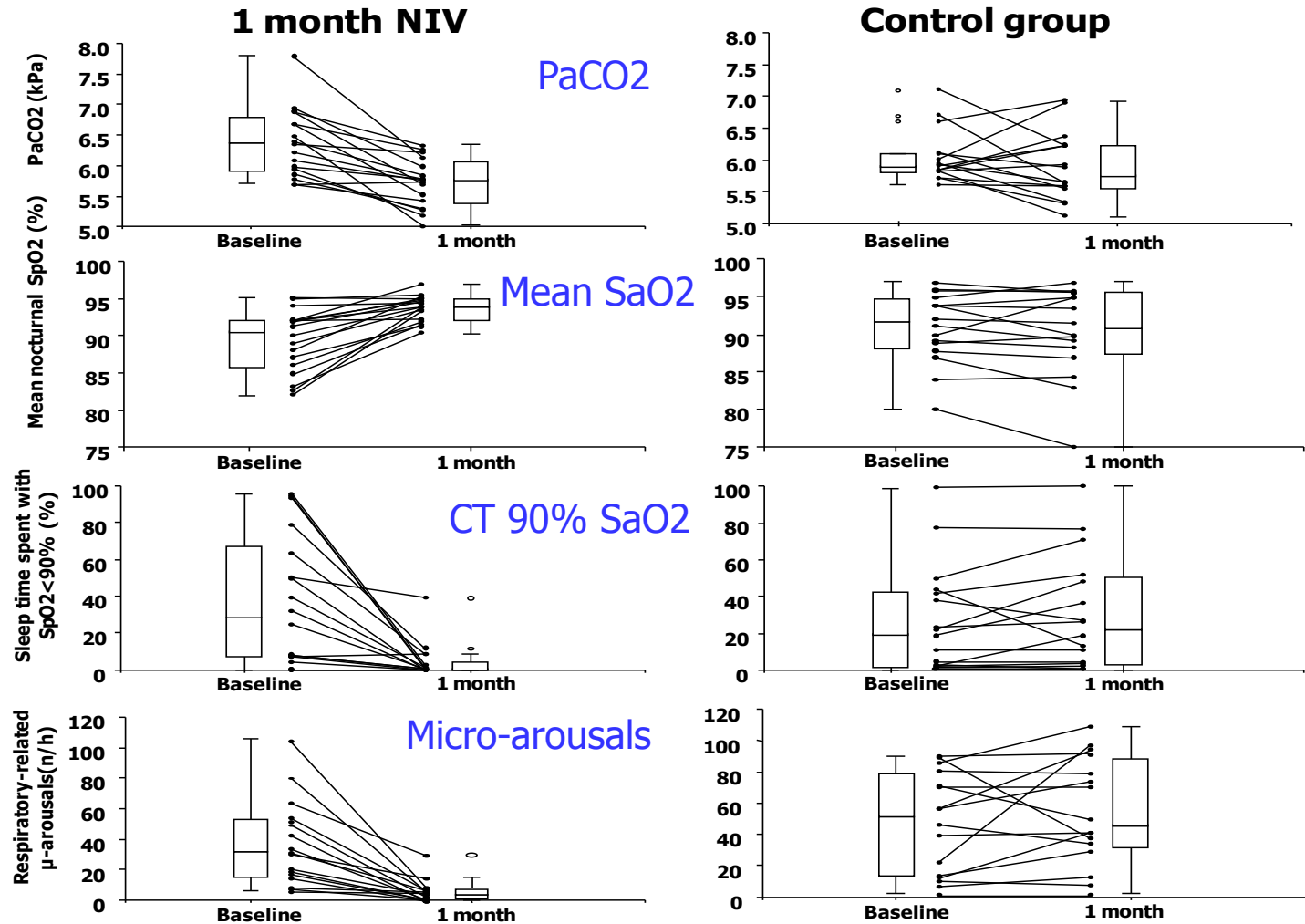
Mokhlesi et coll. Proc Am Thorac Soc 2008

Adapted from Nowbar et coll 2004 and Budweiser 2007

VNI versus conseils hygiéno-diététiques

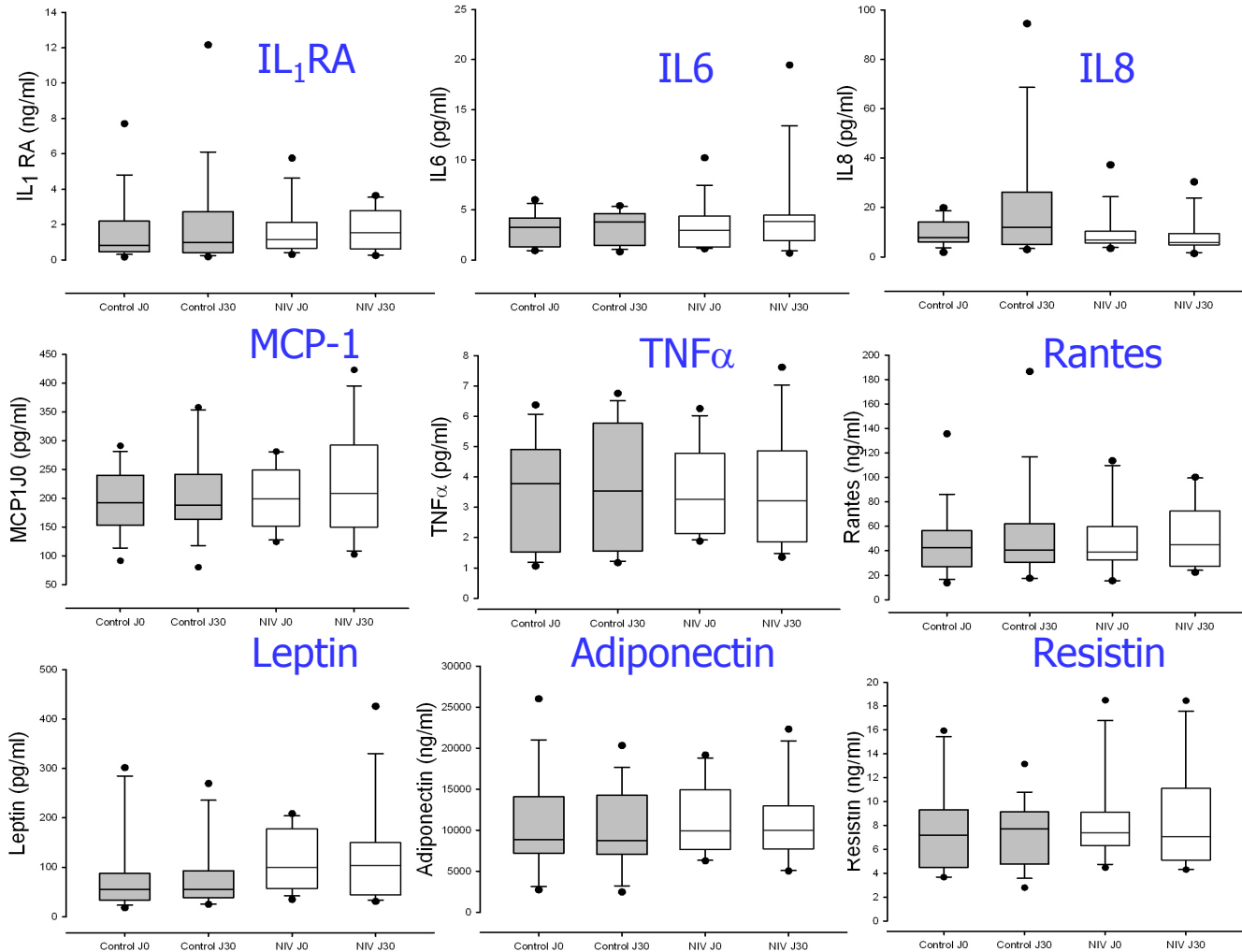


VNI versus conseils hygiéno-diététiques



Borel et al. Chest 2010, soumis

VNI versus conseils hygiéno-diététiques



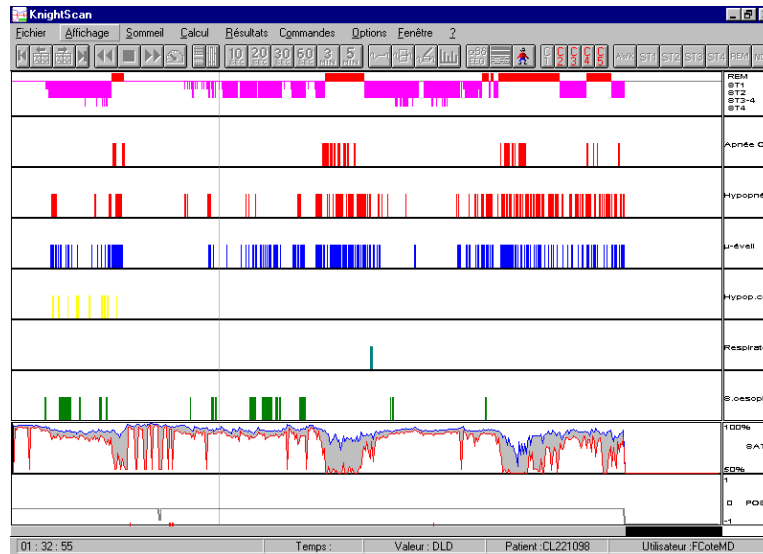
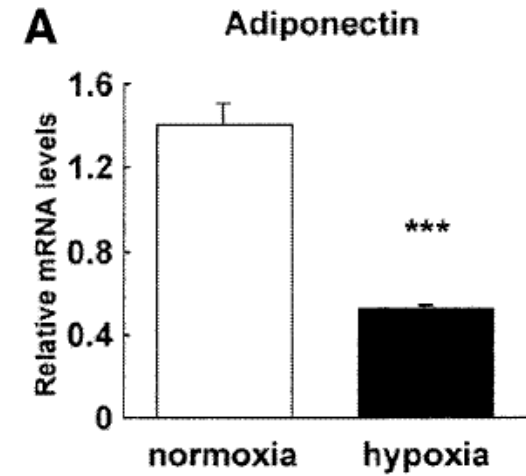
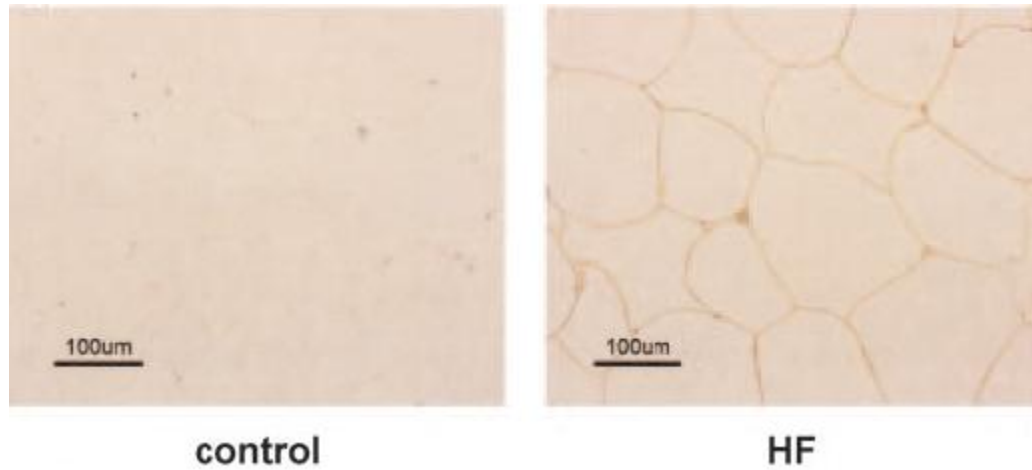
Borel et al. Chest 2010, soumis

VNI versus conseils hygiéno-diététiques

	Baseline		Treatment		p-value
	Counseling	NIV	Counseling	NIV	
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	
sBP mmHg	137 $\pm$ 19	134 $\pm$ 19	-5.4 (-11.0; 0.2)	-1.3 (-12.1; 9.6)	ns
dBP mmHg	78 $\pm$ 11	75 $\pm$ 12	-4.2 (-10.0; 1.6)	-1.9 (-9.7; 6.0)	ns
mBP mmHg	97 $\pm$ 12	95 $\pm$ 13	-4.6 (-9.2; 0.04)	-1.67 (-9.7; 6.4)	ns
C-F-PWV $m.s^{-1}$	9.8 $\pm$ 2.3	10.3 $\pm$ 2.2	-0.8 (-1.7; -0.01)	-0.6 (-2.0 to 0.8)	ns
RH-PAT ratio	0.42 $\pm$ 0.30	0.43 $\pm$ 0.32	-0.01 (-0.2; 0.2)	0.02 (-0.2; 0.20)	ns

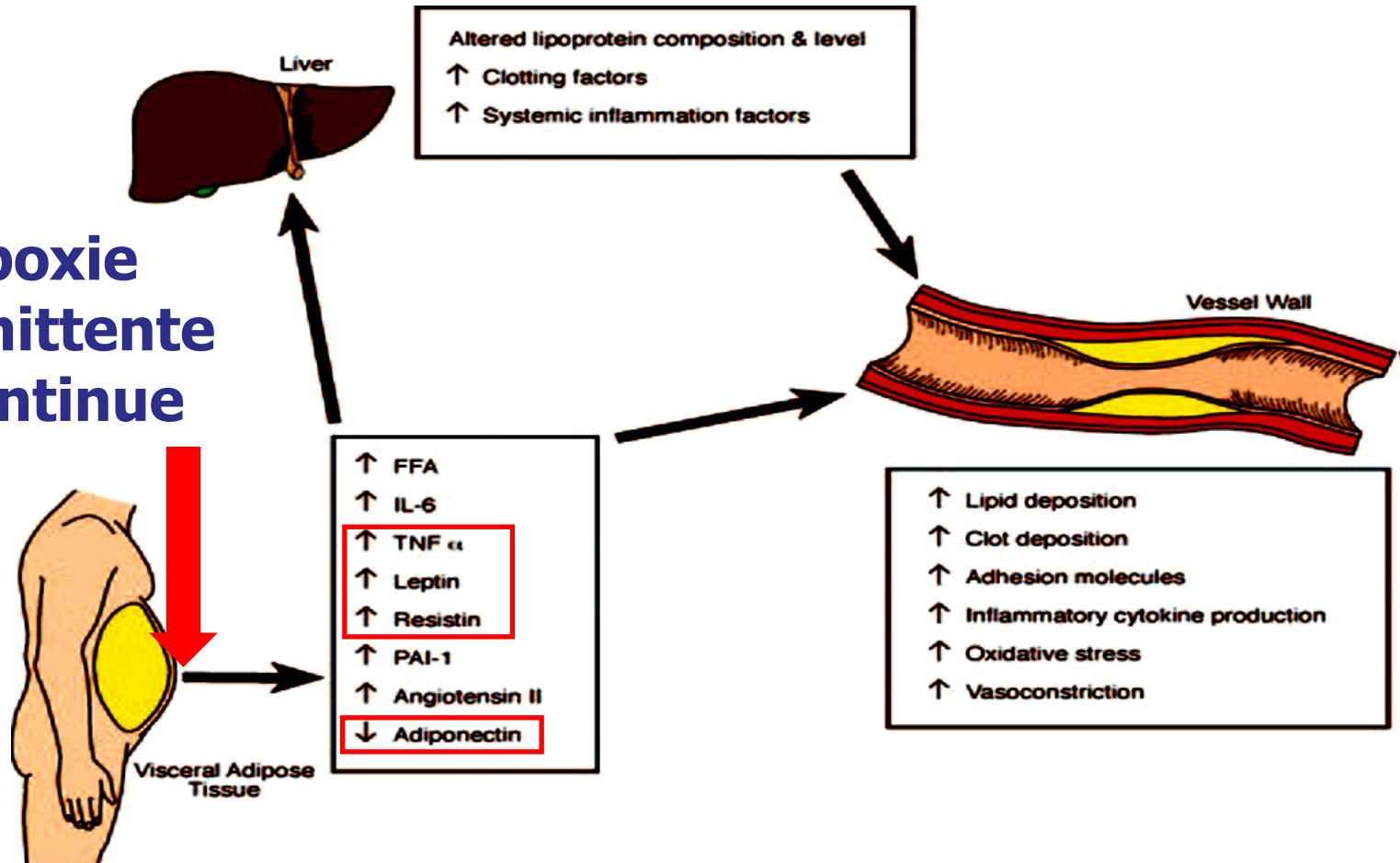
Borel et al. Chest 2010, soumis

Hypoxie du tissu adipeux et adipokines

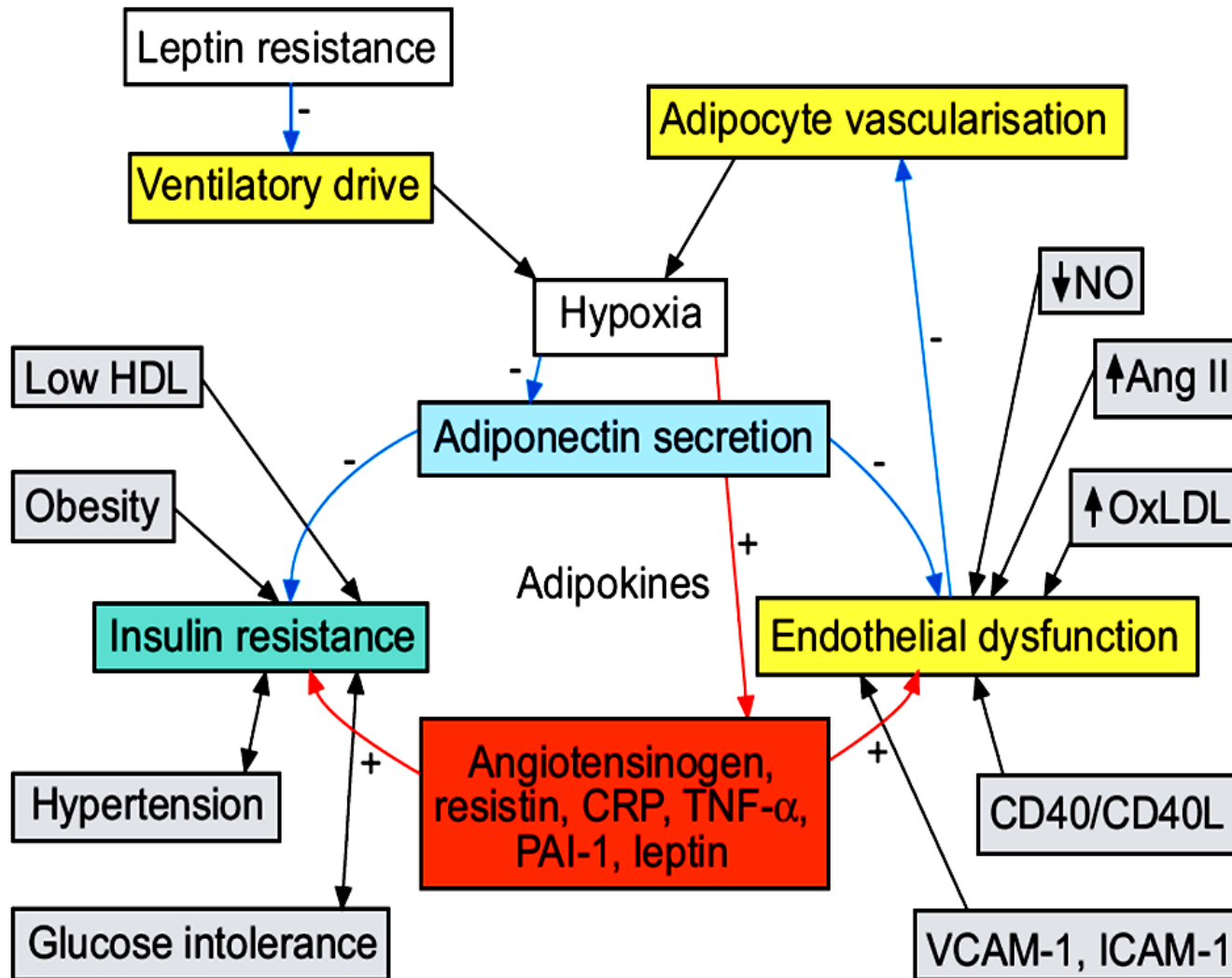


Interactions entre hypoxie et tissu adipeux

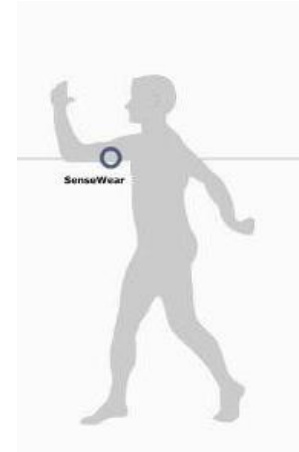
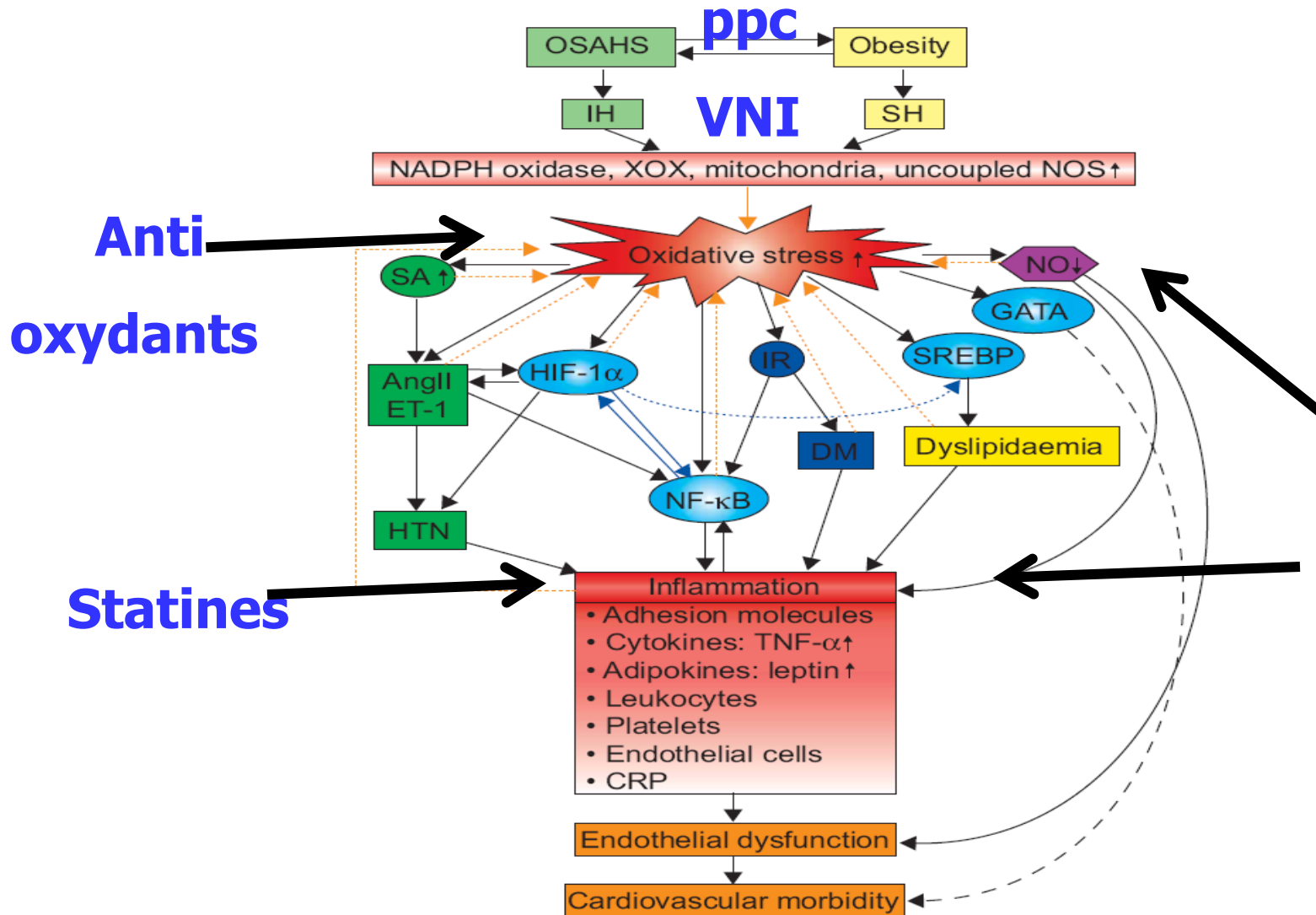
**Hypoxie
intermittente
et continue**



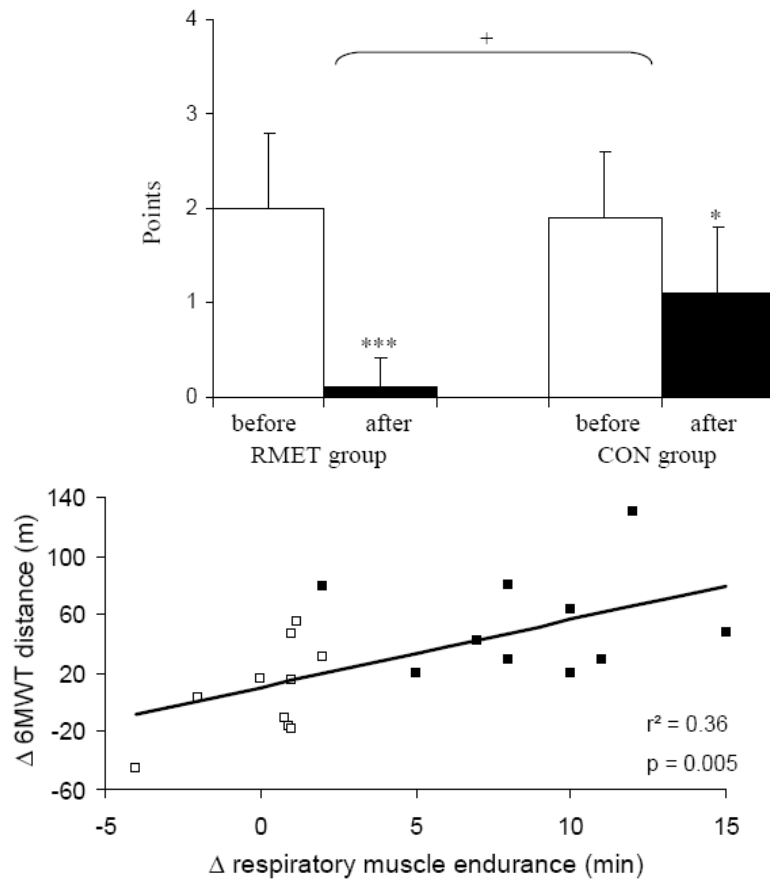
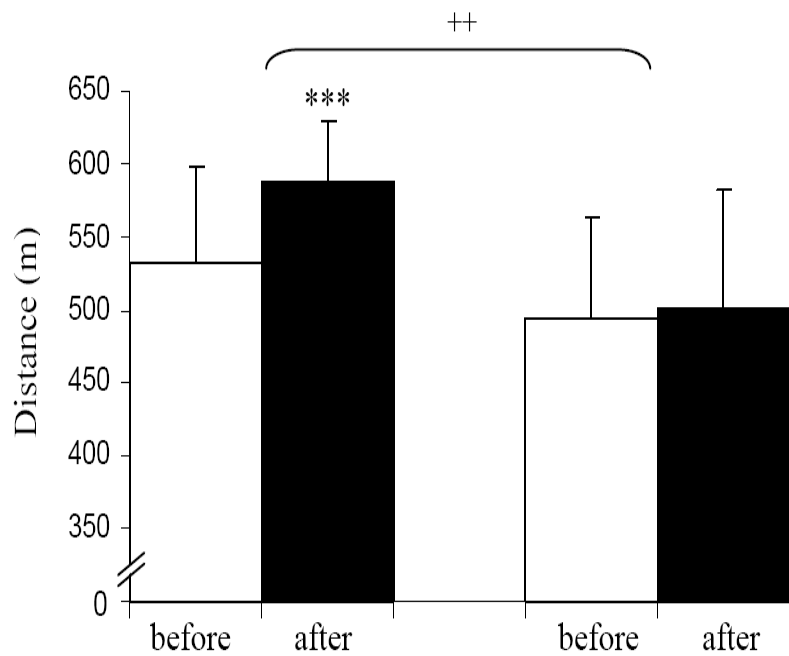
Interactions entre hypoxie et tissu adipeux



Proposer plusieurs modalités thérapeutiques ?



Entrainement des muscles respiratoires



Spirotiger®



30 min hyperpnée isocapnique à 60-80% VMM, 3-4 /semaine

Conclusions

OHS : morbi-mortalité ++ par rapport à l'obésité « simple »

Physiopathologie centrée autour de la Leptine

Anomalie de la réponse ventilatoire au CO₂, évènements respiratoires nocturnes

Nécessité de dépistage

VNI mais peut-être des interactions durables entre graisse viscérale et hypoxie et/ou hypercapnie