UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n’a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l’utilisation de ce document.

D’autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2017

SYNDROME D'APNÉES HYPOPNÉES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL ET INFARCTUS DU MYOCARDE : REVUE DES MÉCANISMES MIS EN JEU; ÉTAT DES LIEUX DES THÉRAPEUTIQUES PRÉVENTIVES ET CURATIVES

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Marie MONTJAUX
[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 14/12/17

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :
M. Christophe RIBUOT

Membres :
Mme. Elise BELAIDI-CORSAT
Mme. Catherine VERGELY-VANDRIESSE
M. Franck JORDAN

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Christine DEMEILLIERS**

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCH	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	D5	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	D5	
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2 - INSERM U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur Emerite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA - INSERM U1055

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT)»
D2 : Département «Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département «Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases Immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	D1	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	KOTZKI	Sylvain	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	LCBM, IRTSV CEA
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	LUNVEN	Laurent		
DCE	MARILLIER	Mathieu		
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe		LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher		
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie		
DCE	NGUYEN	Kim-Anh		
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	D3	DPM- UJF/CNRS UMR 5063

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT)»
D2 : Département «Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département «Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
DCE	PERONNE	Lauralie		
DCE	PETIT	Pascal		
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh		TIMC-IMAG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir		
DCE	TRABOULSI	Wael		-
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
DCE	VACHEZ	Yvan		
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline		
DCE	VRAGNIAU	Charles		
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot,
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT)»
D2 : Département «Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département «Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

Remerciements

A Monsieur Ribuot, Professeur des Universités

Mes remerciements vont tout d'abord à M. Ribuot qui me fait l'honneur et le plaisir de présider ce jury de thèse.

A Madame Belaidi-Corsat, Maître de conférences des Universités

Je souhaite vous remercier d'avoir accepté de travailler sur ce sujet avec moi. Merci pour votre accompagnement ces derniers mois, pour votre disponibilité et votre implication ainsi que pour le travail de conseil et de correction que vous avez fourni.

A Madame Vergely-Vandriesse, Professeur des Universités

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse, malgré vos obligations ce jour à la faculté de Dijon. Je vous en suis reconnaissante.

A Franck Jordan, Pharmacien titulaire d'officine

Je vous remercie de prendre part au jury de cette thèse. Vous m'avez donné l'envie de travailler en officine dès ma deuxième année de pharmacie, et m'avez fait confiance ces deux dernières années au sein de votre officine. Nous voilà près de 7 ans plus tard pour clôturer mes études, merci pour tout !

Aux équipes officinales qui m'ont accueilli,

Christophe Doret, merci de m'avoir fait confiance ces deux dernières années, et de m'avoir laissé exercer mon métier comme je l'entendais. Merci pour votre gentillesse.
Pharmacie Doret, des collègues génialissimes. La bonne humeur, l'entraide, votre amitié, merci Florence, Véronique, Stéphanie C., Laura, Solenn et Betty pour avoir fait de ces deux dernières années de boulot un vrai bonheur (enfin… presque) !

Pharmacie La Léchère, également un bonheur de venir travailler tous les lundis avec vous. Stéphanie O., Carole, Derya (ma bichette !), Nathalie, merci pour votre accueil, pour votre aide, vous être une équipe génialissime !

Pharmacie du parc Olympique, Mme Repellin, M. Poletti, Inas, Caroline, Amandine, Frédérique, Magalie B., Magalie F., Cécile, Lara, Natacha, Séverine, Cathy, Nelly, Léa. Merci pour votre accueil, les connaissances et vos passions individuelles que vous m'avez transmises. Merci pour votre bonne humeur, et l'envie que vous m'avez donnée de continuer dans la voie officinale.

A mes parents,

Maman, Papa, vous m'avez permis de poursuivre ces études sereinement, et je ne vous remercierai jamais assez. Merci pour votre générosité, votre soutien et votre amour !

A mes sœurs,

Sophie, Léa, mes sœurs chéries. Quelle chance j'ai d'avoir des personnes comme vous dans ma vie, j'en suis si fière. Je vous aime fort.

A mes grands-parents,

Papy Jean, mamie Georgette, que de beaux souvenirs de mes vacances chez vous étant petite, merci pour tout l'amour que vous me donnez. Pensées pour mamie Denise, tu me fais tellement rire chaque fois qu'on vient te voir ! Pensées pour papy Georges.

A mes cousines, mon cousin et mes oncles et tantes,

Ma cousine chérie Clem, de belles aventures nous attendent encore, merci pour tous ces beaux moments passés !
Mes cousines Claire, Laure, Louise, mes souvenirs de vacances dans l'Aveyron ne sont que plus beaux grâce à vous, je vous aime fort. Clémence, Justine, Adé., Pierrot, un vrai plaisir de vous retrouver quasiment chaque Noël et chaque été.
Ma tatie chérie, Nathalie, merci pour ta gentillesse et ta générosité. Sans oublier Christophe, Daniel C. (le roi des barbecues !!) et Régine, Daniel M. et Cathy.

A mes amies,

Amandine, Lucile et Laura grâce à qui la vie Grenobloise était vachement plus cool ! Je garde grâce à vous des souvenirs mémorables de ma vie d'étudiante ! Amandine, toujours là, même dans les galères professionnelles, ça c'est une chouette amitié !!!

Caroline, merci pour ton amitié depuis le début de nos études. Je suis vraiment contente de te connaître et de continuer à passer des moments avec toi, merci pour ton soutien et ta gentillesse.

Fanny, ma co-externe préférée ! Je suis tellement contente de t'avoir rencontré et d'avoir passé mes deux dernières années de fac avec toi, j'espère te voir encore souvent, toi et ton franc-parler ! A très vite sous le soleil d'Antibes !

Manon, ma jolie. Amie et ex-collègue génialissime, cuisinière hors-pair, botaniste en devenir, ta présence me manque, à très vite j'espère.

Clémentine B., ma copine de pharma, toujours de bonne humeur, toujours partante pour les sorties et les restos ! Merci d'avoir été présente pendant ces années d'étude. Laura VJ, merci pour ta motivation sans faille pour festoyer. Justine et Marion, mes amies du lycée, merci de me sortir un peu du milieu de la pharmacie, merci pour votre amitié qui dure depuis plus de 10 ans.

Table des matières

Remerciements **5**
Table des matières **7**
Liste des tableaux et figures **9**
Liste des abréviations **10**
Liste des annexes **12**
Introduction **13**
1. Le cœur **15**
1.1. Anatomie du cœur **15**
1.1.1. Le myocarde **15**
1.1.2. La circulation coronarienne **15**
1.2. Le cardiomyocyte **17**
1.2.1. Le sarcolemme **18**
1.2.2. Le couplage excitation-contraction **18**
1.2.2.1. Le réticulum sarcoplasmique **19**
1.2.2.2. Le cytosquelette et l'appareil contractile **19**
1.2.2.3. La mitochondrie **21**
1.3. L'infarctus du myocarde **21**
1.3.1. Définition **22**
1.3.2. Physiopathologie **23**
1.4. Taille de l'infarctus du myocarde **24**
1.4.2. Débit collatéral **25**
1.4.3. Durée de l'ischémie **26**
1.4.4. La reperfusion **26**
2. Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil **30**
2.1. Physiopathologie **30**
2.1.1. Définitions **30**
2.1.2. Origines et étiologies **32**
2.2. Conséquences **35**
2.2.1. Pathologies métaboliques et cardiovasculaires **36**
2.2.2. Infarctus du myocarde **38**
2.3. Diagnostic **43**
2.4. Thérapeutiques présentes dans les recommandations **48**
2.4.1. Orthèse d'avancée mandibulaire **49**
2.4.2. Chirurgie **50**

2.4.3. Traitement positionnel 50
2.4.4. Pression positive continue 51
2.4.5. Règles hygiéno-diététiques 60
2.5. Mécanismes généraux du SAHOS 63
2.6. Modèles animaux 65
3. Effet de l'hypoxie intermittente sur la cellule myocardique 69
3.1. Hypoxie intermittente aiguë 70
3.1.1. Cardioprotection via le pré-conditionnement 71
3.1.2. Cardioprotection via le post-conditionnement 74
3.2. Hypoxie intermittente chronique 76
3.2.1. Inflammation et activation sympathique 79
3.2.2. Effets du stress oxydant sur la taille de l'infarctus du myocarde 80
3.2.2.1. HIF-1 86
3.2.2.2. Endothéline 91
3.2.2.3. Stress du réticulum endoplasmique 96
Conclusion 98
Bibliographie 100
Annexes 110
RÉSUMÉ : 124

Liste des tableaux et figures

Tableau 1: Définition du SAHOS proposée par la HAS 30

Figure 1 : Vue antérieure du système artériel coronaire. [7] 16
Figure 2 : Coupe longitudinale d'un cardiomyocyte d'après Walker et al [7] 17
Figure 3 : Organisation des filaments d'actine et de myosine, formant un sarcomère. [9].. 20
Figure 4 : L'appareil contractile [14] 20
Figure 5 : Illustration de la propagation de la nécrose des cellules myocardiques, de la zone endocardique vers la zone péricardique selon la durée de l'ischémie. [29] 26
Figure 6: Anomalies des Voies aériennes supérieures chez les patients présentant un SAHOS. D'après Destors et al. [40] 34
Figure 7: Proposition de stratégie diagnostique chez un patient adulte adressé en consultation pour suspicion de SAHOS. D'après P. Escourrou [3] 43
Figure 8: Taux annuels standardisés de prévalence de traitement par pression positive continue, adultes âgés de 20 ans ou plus, bénéficiaires du régime général d'assurance maladie, France 2006-2011 [1] 52
Figure 9 : Effets du collapsus pharyngé d'après M. Dematteis [82]. 64
Figure 10 : Fragmentation du sommeil illustrée par un polysomnogramme. Modifiée d'après M. Dematteis [82] 65
Figure 11 : Pré-conditionnement et post-conditionnement. Illustration par Ferdinandy et al [87]. 71
Figure 12: Conséquences du SAHOS, schéma adapté d'après E. Belaidi & al [100] 77
Figure 13 : Voie de signalisation de HIF-1a induite par l'hypoxie intermittente [115] 88

Liste des abréviations

ATP : Adénosine triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

ECG : électrocardiogramme

ERO : Espèce réactive de l'oxygène

ESPS : Enquête santé et protection sociale

ESS : Score d'Epworth

ET-1 : Endothéline-1

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

FiO_2 : Fraction inspirée d'oxygène

GDP : Guanosine diphosphatase

GTP : Guanosine triphosphatase

GTX : Glutathion peroxydase

HAS : Haute autorité de santé

HI : Hypoxie intermittente

HIF : Hypoxia inducible factor

HRE : Elément de réponse à l'hypoxie

HTA : Hypertension artérielle

IAH : Index d'apnées hypopnées

IM : Infarctus du myocarde

IP3 : Inositol triphosphate

MnSOD : Manganèse superoxyde dismutase

NO : Monoxyde d'azote

NOS : Synthase du monoxyde d'azote

O_2 : Dioxygène

OAM : Orthèse d'avancée mandibulaire

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PPC : Pression positive continue

PTPm : Pore de transition de perméabilité mitochondriale

RE : Réticulum endoplasmique

RS : Réticulum sarcoplasmique

RYR : Canaux à la ryanodine

SAHOS : Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil

SaO_2 : Saturation artérielle en oxygène

SERCA-2 : Sarco/endoplasmic réticulum Ca^{2+} - ATPase

SOD : Superoxyde dismutase

SPLF : Société de pneumologie de langue française

SN∑ : Système nerveux sympathique

UPR : Unfolded protein response

VAS : Voies aériennes supérieures

VHL : Von Hippel-Lindau tumor-suppressor

Liste des annexes

Annexe 1 : Le questionnaire de Berlin

Annexe 2 : Score d'Epworth – *Epworth Sleepiness Scale*

Annexe 3 : Vidal Tarex – Edition 2016. Modalités de remboursement des OAM

Annexe 4 : Vidal Tarex – Edition 2016. Modalités de remboursement de la PPC

Annexe 5 : Affiche « L'apnée du sommeil et les maladies cardiovasculaires » par la Fédération Française de cardiologie

Introduction

Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est, en France, une pathologie fréquente et sous diagnostiquée [1]. Plusieurs études épidémiologiques ont été menées dans divers pays, l'une des principales étant celle conduite par Terry Young et son équipe en 1993 dans l'État du Wisconsin aux États Unis d'Amérique [2]. Ils ont créé une cohorte appelée la « *Wisconsin Sleep Cohort Study* », qui fait office de référence aujourd'hui. Ils ont réussi à rassembler dans cette étude 600 femmes et hommes âgés de 30 à 60 ans, qui travaillaient dans trois grosses agences du Wisconsin. Ils ont pu estimer, grâce à un enregistrement polysomnographique durant une nuit pour chaque personne incluse dans l'étude, que 2% des femmes, ainsi que 4 % des hommes de la population générale âgée de 30 ans à 60 ans, rassemblent les critères minimaux pour le diagnostic du syndrome d'apnées du sommeil. Grâce à cette étude, il ressort deux facteurs de risques associés au syndrome d'apnées du sommeil. Terry Young et son équipe mettent en avant un risque plus important d'apnées du sommeil pour les hommes par rapport aux femmes, en effet il rapporte un ratio homme : femme approximatif de 3 pour 1. Cette différence s'estomperait avec la ménopause [3]. Il met également en avant un risque plus élevé de souffrir d'apnées du sommeil pour les personnes obèses. Avec ces résultats, une population identique à la cohorte du Wisconsin a été étudiée entre 2007 et 2010, par la même équipe. Cette nouvelle étude épidémiologique a été motivée par une forte augmentation du nombre de personnes en surpoids ou obèses dans les années 2000. Ils ont combiné les résultats de l'étude de Terry Young de 1993, avec les données de l' « *US National Health and Nutrition Examination Survey* » (NHANES). Les critères de classement du SAHOS étaient plus précis dans cette étude et l'équipe menée par P. E. Peppard a pu estimer des taux de prévalence du syndrome d'apnées du sommeil augmentés ces dernières décennies [4]. De ce fait, des études épidémiologiques ont été conduites en France, afin d'y évaluer la prévalence du SAHOS. Ainsi, en 2008, l'enquête santé et protection sociale (ESPS) est menée en population générale par l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé, dans laquelle est intégré un module sur le sommeil avec des questions sur le SAHOS. Les objectifs étaient multiples : estimer la prévalence des symptômes évocateurs de syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil, ainsi que d'évaluer l'importance du sous-diagnostic du SAHOS en population générale. Elle a été menée auprès des ménages dont au moins une personne est rattachée à une des 3 principales caisses d'assurance maladie. Cette enquête a rassemblé près de 12.300

personnes. Ces dernières ont dû remplir un auto-questionnaire sur la santé après avoir répondu à un questionnaire téléphonique ou en face à face. Les données collectées ont permis de mettre en évidence une prévalence de symptômes évocateurs de SAHOS de 4,9% dans l'échantillon de population de l'étude ESPS. Par ailleurs, 2,4% des personnes interrogées ont déclaré avoir un SAHOS diagnostiqué. Lors de cette étude, les données ont également mis en évidence que seulement 15% des personnes qui ont des symptômes évocateurs de SAHOS ont déjà bénéficié d'un enregistrement du sommeil [1].

Ces données mettent en évidence que le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil est une pathologie répandue dans notre société, et est une pathologie sous-diagnostiquée. Le SAHOS devient un enjeu de santé publique avec l'importante augmentation des facteurs de risques qui lui sont associés, notamment l'obésité qui touche tous les pays industrialisés. La relation entre le SAHOS et l'infarctus du myocarde est étudiée depuis plusieurs années. Dès 1990, Joseph Hung et son équipe ont pu mettre en évidence une association entre les apnées du sommeil et l'infarctus du myocarde chez les hommes [5]. Plusieurs études ont suivi, Richard S. T. Leung en a rassemblé plusieurs dans un article, afin de passer en revue les possibles conséquences du syndrome d'apnées du sommeil sur le système cardiovasculaire. Il met alors en évidence, l'association du SAHOS avec l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, une modeste augmentation d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ainsi que des maladies coronariennes [6].

Dès lors, l'objectif de cette thèse est, en s'appuyant sur une brève revue de la cellule myocardique, de définir ce qu'est un infarctus du myocarde, ainsi que l'intérêt de la mesure de la taille de cet infarctus. Deuxièmement, le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil sera étudié à travers diverses définitions, ses conséquences, son diagnostic, les traitements présents dans les recommandations professionnelles, ainsi que les mécanismes mis en jeu. Le modèle animal de cette pathologie sera évoqué, afin d'appréhender au mieux les études faites sur le sujet. Enfin, nous nous intéresserons à l'hypoxie intermittente au niveau du cardiomyocyte, une des principales composantes mécanistiques du SAHOS, afin d'appréhender au mieux le lien entre SAHOS et infarctus du myocarde. En effet, la compréhension de ces mécanismes permettrait d'envisager de nouvelles thérapies plus efficaces, et le moins délétère possible, afin d'augmenter l'observance des patients souffrant de ces pathologies.

1. Le cœur

1.1. Anatomie du cœur

1.1.1. Le myocarde

Le myocarde est situé au centre de la cavité thoracique, il a une forme de pyramide couchée dont l'apex est projeté en avant vers le bas et vers la gauche. Sa base est opposée à l'apex et se projette vers l'arrière. C'est un organe composé de quatre cavités : l'atrium droit, le ventricule droit, l'atrium gauche et le ventricule gauche. Le septum interatrial sépare les deux atriums, et le septum interventriculaire sépare les deux ventricules. Chaque ensemble atrium – ventricule est séparé par une valve : la valve tricuspide du côté droit du cœur et la valve mitrale du côté gauche du cœur. Cette organisation permet au muscle cardiaque de fonctionner comme une pompe qui fait circuler le sang désoxygéné vers les poumons ainsi que le sang oxygéné vers la circulation générale, sans qu'ils ne soient en contact, en dehors des situations pathologiques. [7].

Le myocarde est plus épais au niveau des ventricules qu'au niveau des atriums, et est également plus épais du côté du ventricule gauche par rapport au ventricule droit. Il est composé de l'endocarde qui tapisse les cavités cardiaques, et du péricarde qui est la partie la plus externe et qui enveloppe le cœur. Le péricarde est un sac sérofibreux formé de deux feuillets : le péricarde fibreux et le péricarde séreux lui-même composé de deux parties dont l'une est appelée épicarde. Cette partie adhère au cœur et forme l'enveloppe extérieure de l'organe. [7]

1.1.2. La circulation coronarienne

L'activité contractile permanente du muscle cardiaque requière un apport d'oxygène et de nutriments constant. La circulation sanguine dans ce muscle est assurée par un réseau d'artères appelées les coronaires. Elle est organisée de sorte à s'adapter instantanément aux besoins myocardiques en oxygène. L'extraction de l'oxygène par le cœur est quasiment maximale dès le repos, ainsi, lors d'une augmentation de la demande (à l'effort par exemple), l'accroissement de l'apport de l'oxygène se fait via une augmentation du débit sanguin. [7]

Deux artères coronaires naissent des sinus aortiques au niveau de la portion initiale de l'aorte ascendante, elles entourent le cœur et donnent naissance à plusieurs branches afin de vasculariser tout le muscle cardiaque. Il y a l'artère coronaire gauche, qui nait du sinus aortique gauche de l'aorte ascendante. Elle passe entre le tronc pulmonaire et l'auricule

gauche, puis donne deux branches terminales : la branche interventriculaire antérieure qui descend vers l'apex et donne sur son trajet naissance à deux grosses branches diagonales ; et la branche circonflexe qui se dirige vers la gauche dans le sillon coronaire, elle donne naissance à une grosse branche appelée artère marginale gauche. L'artère coronaire droite nait quant à elle du sinus aortique droit de l'aorte ascendante. Elle se dirige en avant et à droite, puis descend verticalement entre l'atrium droit et le ventricule droit. Sur son trajet elle donne naissance à une première branche qui donne la branche nodale sinoatriale, puis une branche marginale droite qui se dirige vers l'apex du cœur, et enfin elle donne naissance à la branche interventriculaire postérieure [7].

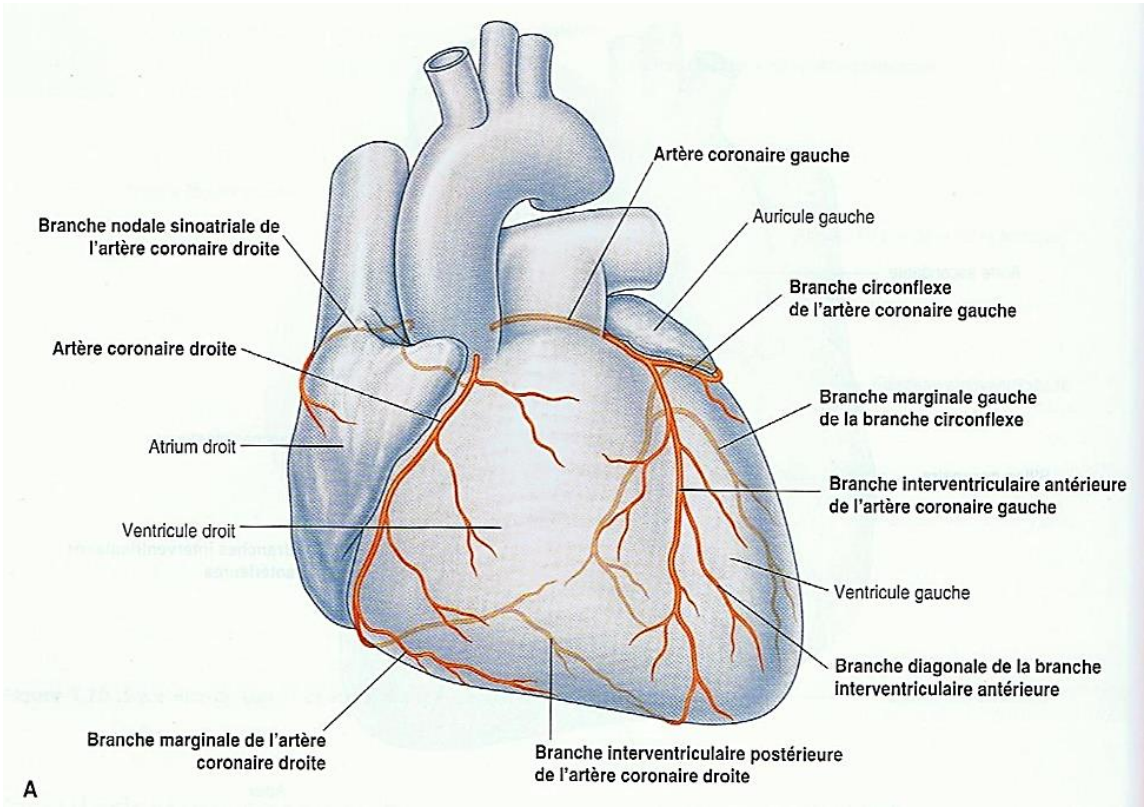


Figure 1 : Vue antérieure du système artériel coronaire. [7]

Le myocarde est un muscle strié hautement organisé composé principalement de cardiomyocytes, de cellules endothéliales et de fibroblastes [8]. Contrairement aux autres muscles striés, le muscle cardiaque ne contient pas de cellules satellites, ainsi la régénération du myocarde n'est pas possible lorsqu'il est lésé [9].

1.2. Le cardiomyocyte

Il existe trois types de cardiomyocytes : les cardiomyocytes contractiles, les cellules myoendocrines qui, comme l'indique leur nom, ont une fonction endocrine (sécrétion du facteur natriurétique auriculaire) ainsi que les cellules cardionectrices impliquées dans l'initiation et la conduction du signal électrique [10].

Les cardiomyocytes permettent au muscle cardiaque de se contracter, ces cellules sont retrouvées à proximité des capillaires sanguins [8]. Le cardiomyocyte retrouvé dans le muscle cardiaque est séparé de l'espace extracellulaire par sa membrane basale. La membrane basale est composée principalement de collagène de type IV, de glycoprotéines, de fibronectine et de protéoglycanes, ce qui lui confère le rôle de première barrière qui va influencer les échanges moléculaires entre l'espace extracellulaire et le cardiomyocyte. Elle permet également au cardiomyocyte d'être ancré dans la matrice extracellulaire. Cette cellule est composée entre autres d'un seul noyau central, du sarcolemme, d'un réticulum sarcoplasmique, de mitochondries et d'un cytosquelette formant l'appareil contractile [11].

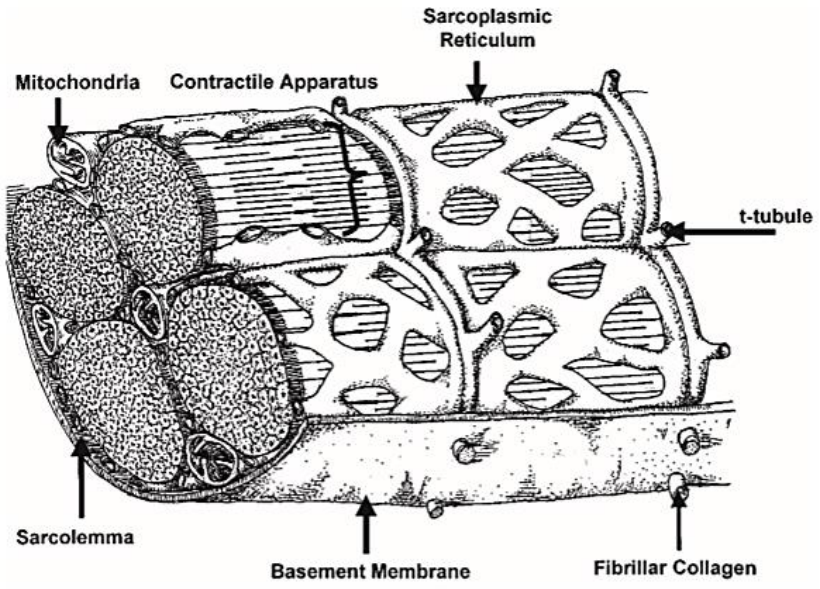


Figure 2 : Coupe longitudinale d'un cardiomyocyte d'après Walker et al [7]

1.2.1. Le sarcolemme

Le sarcolemme est une structure spécialisée, composée d'une bicouche lipidique qui lui permet d'interagir à la fois avec l'environnement extracellulaire et l'environnement intracellulaire. Le sarcolemme contient de nombreuses protéines dans sa bicouche lipidique : canaux, pompes et récepteurs. Il est composé de deux régions importantes du cardiomyocyte, les disques intercalaires et le système tubulaire transverse. Les disques intercalaires sont des jonctions spécialisées entre deux cellules, ce sont de forts liens mécaniques entre deux cardiomyocytes, ils permettent une conduction rapide du potentiel d'action entre les cardiomyocytes ce qui leur permet de se contracter cycliquement de manière synchronisée.

Les tubules transverses sont des invaginations du sarcolemme dans le cardiomyocyte qui permettent de former une barrière entre les espaces intracellulaires et extracellulaires. Ces invaginations permettent de rapprocher les canaux Ca^{2+} de type L (appelés aussi *Dihydropyridine receptors* ou DHPRs [12]) et les canaux à la ryanodine (RYR) appartenant au réticulum sarcoplasmique et responsables d'une grande partie de la vidange réticulaire au moment de la contraction. Ceci fait du système tubulaire transverse du sarcolemme une structure importante dans le couplage excitation-contraction de la cellule. [11]

1.2.2. Le couplage excitation-contraction

Le couplage excitation-contraction est une fonction indispensable dont les cellules contractiles cardiaques sont dotées. Ceci permet au myocarde de se contracter régulièrement et ainsi d'assurer la perfusion sanguine de tous les organes.

Le couplage excitation-contraction dépend de la concentration de calcium dans le cytoplasme de la cellule. Lorsqu'un potentiel d'action atteint la cellule myocardique, les canaux calciques voltage-dépendant sarcolemaux du tubule transverse laissent entrer le Ca^{2+} dans la cellule. Cette augmentation de la concentration cytosolique en calcium induit un relargage massif de Ca^{2+} par les RYR depuis le réticulum sarcoplasmique vers le cytosol [11].

Le relargage massif de Ca^{2+} permet le couplage des filaments d'actine et de myosine, et est donc responsable de la contraction du cardiomyocyte.

1.2.2.1. Le réticulum sarcoplasmique

Le réticulum sarcoplasmique est un réseau de membranes intracellulaires. Il permet entre autres de réguler la concentration calcique dans le cytosol du cardiomyocyte. Cet organite intracellulaire est, comme nous l'avons vu précédemment, très impliqué dans le phénomène de « *calcium-induced calcium-release* » expliqué précédemment. Il permet la régulation de l'homéostasie calcique à chaque cycle de contraction-relaxation en faisant par exemple intervenir le RYR comme évoqué ci-dessus et la sarco/endoplasmic réticulum Ca^{2+} - ATPase (SERCA-2), respectivement. [11] [13].

1.2.2.2. Le cytosquelette et l'appareil contractile

Le cytosquelette du cardiomyocyte forme une interface importante entre l'environnement extracellulaire et l'appareil contractile. Il est composé de nombreuses protéines qui participent à l'activité contractile du cardiomyocyte. [11]

L'appareil contractile dans le cardiomyocyte est formé d'une unité fondamentale : le sarcomère. Cette unité est composée des protéines essentielles : la myosine, l'actine, la tropomyosine et la troponine. La myosine est un filament épais formé de deux chaînes lourdes terminées d'une tête globuleuse qui contient un site catalyseur pour son activité ATPase, cette tête globuleuse permet également la liaison à l'actine. Le deuxième filament, dit « mince » est composé d'actine, qui est une protéine retrouvée sous deux formes : l'actine globulaire (actine-G) qui est un monomère, et l'actine fibrillaire (actine-F) qui est l'assemblage de plusieurs monomères d'actine-G. L'actine-F forme ainsi l'ossature du filament mince. La tropomyosine est retrouvée dans le filament mince, elle influence la liaison entre l'actine et la myosine. Elle se trouve de chaque côté de l'actine, ce qui confère une rigidité au filament mince. Enfin la troponine contribue à l'intégrité structurale du sarcomère, et régule le mouvement de l'actine et de la myosine lorsqu'elles sont liées [11]. Ces filaments épais et fins, sont organisés en cylindres disposés parallèlement, et forment une striation périodique de bandes claires (organisation de filaments fins : l'actine) et de bandes foncées (organisation de filaments épais : la myosine), ils forment ainsi le sarcomère. L'alignement de plusieurs sarcomères forme les myofibrilles.

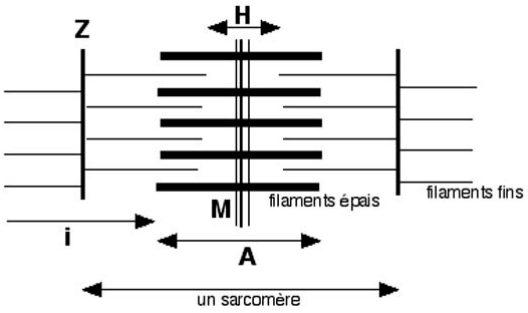


Figure 3 : Organisation des filaments d'actine et de myosine, formant un sarcomère. [9]

Chaque monomère d'actine a deux sites de liaison à la myosine, ce qui permet la formation d'un pont entre ces deux filaments. Le pont actine-myosine se forme lorsque le filament épais est dans sa conformation initiale. La tête globulaire de la myosine se fixe sur le monomère d'actine, son changement de conformation permet le déplacement du filament épais le long du filament fin. Avec la fixation d'adénosine triphosphate (ATP) sur la tête de myosine, le pont actine-myosine se défait, et enfin l'hydrolyse de cette molécule d'ATP donne assez d'énergie à la tête globulaire de myosine pour retrouver sa conformation initiale. Ce cycle permet au sarcomère de se raccourcir et entraîne la contraction de la cellule myocardique. Il se répète jusqu'à ce que le calcium soit retiré du cytoplasme ou jusqu'à épuisement des stocks d'ATP. [11]

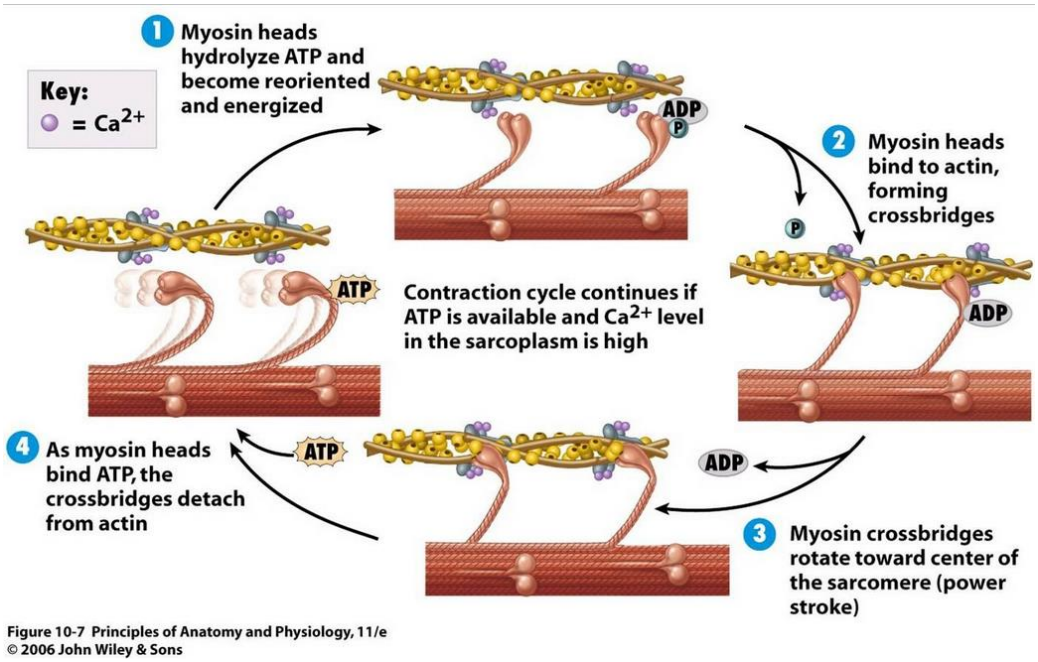


Figure 4 : L'appareil contractile [14]. *1 – La tête de myosine hydrolyse l'ATP, elle change de conformation. 2 – La tête de myosine se lie à l'actine formant un pont. 3 – La myosine change de conformation et entraîne un glissement entre les filaments. 4 – La tête de myosine se lie à l'ATP, cela entraîne un relâchement de la liaison qu'il y avait entre l'actine et la myosine. Le cycle de contraction continue tant que l'ATP est disponible ou tant que le niveau de calcium dans le sarcoplasme est élevé.*

Par ailleurs, pour chaque molécule d'ATP hydrolysée, la protéine SERCA-2 capte deux fois plus de calcium. SERCA-2 est une pompe calcique ATP dépendante qui permet le pompage de Ca^{2+} du cytosol vers le réticulum sarcoplasmique, ceci participe à la relaxation du cardiomyocyte. Quand il est phosphorylé, la phospholamban aide SERCA-2 au captage calcique, alors que sa déphosphorylation entraîne une diminution de la sensibilité de cette pompe calcique ATP dépendante. Au niveau du sarcolemme, lors de la relaxation, SERCA-2 est aidée par l'échangeur Na^{+}/Ca^{2+} sarcolemmal ainsi que de la pompe calcique ATP-dépendante permettant l'extrusion de Ca^{2+}. [11]

1.2.2.3. La mitochondrie

Les mitochondries occupent 40% du volume de la cellule myocardique, disposées entre les myofibrilles, elles sont de petite taille et sont retrouvées en très grande quantité [9]. La mitochondrie est un organite essentiel à la production énergétique de la cellule via la production d'ATP, qui est fondamentale pour le fonctionnement de l'appareil contractile. Elle est composée d'une double membrane, riche en protéines et en lipides. La production d'ATP se fait, via un gradient de proton, dans la membrane interne de la mitochondrie, grâce à un ensemble de 5 complexes protéiques, appelé la chaîne respiratoire. La mitochondrie est également connue pour lier et capter de grandes quantités de Ca^{2+} lorsqu'il survient dans le cardiomyocyte une surcharge calcique, cela permet donc de protéger la cellule [11]. Enfin, la mitochondrie est impliquée dans la mort cellulaire programmée, ou apoptose, via la fuite dans le cytoplasme du cytochrome C, lui-même impliqué dans la chaîne respiratoire.

1.3. L'infarctus du myocarde

Les pathologies coronaires, et plus particulièrement l'infarctus du myocarde, sont une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde, bien que leur fréquence ait largement diminuée depuis les années 1980. En France, entre 2000 et 2007 plus de 25.000 événements (infarctus du myocarde (IM) diagnostiqué et décès d'origine coronaire) ont été enregistrés chez des personnes âgées entre 35 ans et 74 ans. Il s'agit pour 55% des cas, d'infarctus du myocarde, et 86% des personnes ayant présenté un événement coronaire n'avaient pas d'antécédents connus d'IM. Pendant cette durée d'observation, une diminution des taux standardisés d'IM et de décès coronaires est retrouvée, elle est en moyenne de 5% chez les hommes et 6% chez les femmes chaque année [15]. En phase aiguë, le pronostic des patients

présentant un syndrome coronarien dépend de leur âge et de leurs antécédents, le taux de mortalité varie de 1% à 10% [16].

1.3.1. Définition

L'infarctus du myocarde est défini comme une mort cellulaire myocardique due à une ischémie prolongée. La mort cellulaire n'est pas immédiate après l'ischémie, elle peut prendre au moins 2 à 4 heures, voire plus, et dépend de plusieurs facteurs : de la circulation collatérale de la zone ischémique, de l'occlusion artérielle coronaire persistante ou transitoire, de la sensibilité des myocytes à l'ischémie, de la demande individuelle en oxygène et en nutriments. [17]

La Société Européenne de Cardiologie a publié la définition de l'infarctus du myocarde établie par un collège d'experts [17]:

« Le terme d'infarctus aigu du myocarde (IM) doit être utilisé lorsqu'il existe des signes de nécrose myocardique dans un contexte clinique compatible avec l'ischémie myocardique aiguë. Dans ces conditions, l'un des critères suivants répond au diagnostic d'IM :

- Détection de l'augmentation et/ou la diminution des valeurs de biomarqueurs de nécrose cardiaque (les troponines cardiaques) [...] avec au moins un des critères suivants : symptômes d'ischémie ; changements significatifs du segment ST sur l'électrocardiogramme (ECG), ou l'apparition d'un bloc de branche gauche, le développement d'ondes Q pathologiques sur l'ECG, des preuves d'imagerie d'une nouvelle perte de myocarde viable, l'identification d'un thrombus intracoronaire par angiographie.

- Décès cardiaque avec des symptômes suggérant une ischémie myocardique et des changements sur l'ECG présumés nouveaux ou un nouveau bloc de branche gauche. Le décès étant survenu avant que les biomarqueurs aient été obtenus et avant que les valeurs de ces biomarqueurs aient été augmentées.

- L'intervention coronaire percutanée associée à un infarctus du myocarde avec élévation des troponines myocardiques. Des symptômes d'ischémie myocardique, des changements sur l'ECG ou l'angiographie, des images montrant une nouvelle perte de myocarde viable sont nécessairement associées à l'élévation des troponines myocardiques.

- La thrombose d'un stent associée à un infarctus du myocarde détecté par une angiographie coronarienne ou une autopsie avec l'augmentation des valeurs des biomarqueurs cardiaques. »

1.3.2. Physiopathologie

L'infarctus du myocarde est une pathologie coronaire. C'est une conséquence potentiellement mortelle de l'athérosclérose. L'athérosclérose est caractérisée par la formation de plaques d'athérome sur la paroi des artères. Les plaques d'athérome sont des lésions constituées de lipides et de cellules inflammatoires, elles peuvent, à terme, se fissurer, s'éroder ou se rompre, ainsi un thrombus peut se former [18]. Lorsque ces plaques d'athérome se situent dans les artères coronaires, la fragmentation du thrombus ou sa migration peut occlure une de ces artères, et ainsi empêcher le sang de circuler : il survient alors une ischémie myocardique. Selon la durée de l'ischémie, cela peut induire une nécrose myocardique : c'est le syndrome coronaire aigu [19]. L'ischémie myocardique aiguë provoquée par le thrombus, peut entraîner des troubles du rythme, la prise en charge médicale est urgente. Il se différencie de l'angor stable, pour lequel la cicatrisation de la plaque d'athérome entraîne une sténose de l'artère coronaire.

L'insuffisance d'apport sanguin dans une zone du myocarde par rapport à ses besoins entraîne une ischémie de la zone : les cellules myocardiques vont être détruites, il s'agit de nécrose ischémique myocardique. La taille et la localisation de l'artère coronaire impliquée conditionnent la sévérité de l'atteinte.

L'ischémie du tissu myocardique peut conduire à la mort cellulaire, qui est une perte irréversible de l'intégrité de la membrane cellulaire. 2 types de mort cellulaire sont le plus souvent décrits chez les mammifères [20] : l'apoptose et la nécrose.

Les processus d'apoptose et de nécrose surviennent conjointement dans les lésions du tissu cardiaque créées par l'ischémie myocardique. Ces lésions myocardiques créées par les deux processus sont difficilement attribuables à l'un ou à l'autre. En effet, l'apoptose et la nécrose sont régulées par beaucoup d'intermédiaires biochimiques et de mécanismes communs : altération de la production d'ATP, accumulation intracellulaire de calcium et formation d'espèces réactives à l'oxygène (ERO).

Il est considéré que la nécrose est initiée par des mécanismes qui ne sont pas cellulaires, par exemple par l'ischémie qui induit une diminution de l'apport en oxygène, ou par un traumatisme. Elle est induite par divers dysfonctionnements, tels que la production d'espèces réactives de l'oxygène par la mitochondrie, le gonflement des mitochondries, une baisse des quantités d'ATP, un dysfonctionnement dans l'homéostasie du calcium, l'activation de protéases, et enfin par la rupture de la membrane plasmatique [20].

L'apoptose est considérée comme étant plus organisée, le désassemblage de la cellule est ordonné. Le rôle de la mitochondrie dans l'apoptose est considéré comme prépondérant. La voie de signalisation intrinsèque de l'apoptose est déclenchée par une déplétion en ATP qui survient dans la mitochondrie, ceci induit plusieurs signaux et mène au dysfonctionnement mitochondrial. Divers changements surviennent, comme la condensation et la fragmentation de la chromatine, un rétrécissement cellulaire, la formation de corps apoptotiques qui contiennent le noyau et du matériel cytoplasmique. Enfin ceci active la cascade de signalisation des caspases, effecteurs universels de l'apoptose, qui conduit à l'apoptose de la cellule. Ces changements se font avant que l'intégrité de la membrane plasmatique soit atteinte [21]. Il s'agit d'une mort cellulaire programmée, qui se fait de manière contrôlée et sécurisée afin de causer le moins possible de dommages aux structures avoisinantes [22].

La voie intrinsèque de l'apoptose est induite précocement lors d'une ischémie survenant dans le myocarde. La nécrose devient significativement plus importante que l'apoptose après plusieurs minutes d'ischémie myocardique [21].

1.4. Taille de l'infarctus du myocarde

Les cellules mortes lors de l'ischémie-reperfusion créent des lésions irréversibles car elles ne peuvent pas être remplacées. Elles créent alors une zone dans le muscle cardiaque où la contraction ne se fait plus. Il est démontré que la taille de l'infarctus, qui dépend de nombreux paramètres, est corrélée avec la sévérité des arythmies, le développement de l'insuffisance cardiaque, ainsi que la mortalité [23] ce qui fait de ce paramètre un déterminant majeur dans la survie et/ou la récupération des patients.

1.4.1. La zone à risque

La zone à risque correspond à un ensemble de cellules vascularisées en temps normal par l'artère coronaire occluse, elle se situe en aval du thrombus. Elle définit la zone qui risque de mourir si la circulation sanguine de l'artère coronaire n'est pas rétablie. C'est un déterminant essentiel de la taille de l'infarctus et de son pronostic. Plus cette zone est étendue, plus la taille de l'infarctus du myocarde peut être grande. [24] Les changements métaboliques induits par l'hypoperfusion dans les cellules faisant partie de la zone à risque, peuvent mener au bout de 6 heures d'occlusion, à des signes de blessure irréversible sur la totalité de cette zone [25].

Le ratio taille de l'infarctus du myocarde / zone à risque est un paramètre permettant l'évaluation de l'efficacité d'interventions et de thérapeutiques mises en place afin de limiter la taille de la zone infarcie.

1.4.2. Débit collatéral

Le maillage des artères coronaires est plutôt bien équilibré. Certaines zones du muscle cardiaque sont perfusées par plusieurs artères. Ainsi, lors de la défaillance d'une de ces artères, les autres peuvent prendre le relai et limiter le risque d'hypoperfusion de la zone. Contrairement à d'autres espèces, la circulation des artères coronaires collatérales est très bien développée chez l'Homme. Le développement de telles anastomoses dépend des patients : un rythme cardiaque bas et l'absence d'hypertension artérielle permet le développement de ces artères collatérales et permet de prévenir d'une ischémie du myocarde pendant une brève occlusion vasculaire. Un nombre important d'artères collatérales permet d'améliorer les chances de survie des patients atteints de pathologie coronarienne, en diminuant la zone à risque. [26]

Le nombre et le débit des artères collatérales dépendent de l'âge des personnes et des antécédents pathologiques. Chez une personne jeune et en bonne santé, le débit et le nombre de ces collatérales sera moins important que chez une personne plus âgée ou chez une personne atteinte de pathologie coronarienne. Lors de l'occlusion d'une artère principale, il faut quelques minutes pour que les collatérales prennent le relai, mais le débit n'est bien souvent pas suffisant pour pallier le déficit en oxygène et en nutriments créé par l'ischémie myocardique. Il faut compter 1 à 2 jours pour que ces artères collatérales grossissent et

puissent distribuer un débit sanguin plus important, ce qui est trop long pour permettre aux cellules myocardiques de survivre. [27]

1.4.3. Durée de l'ischémie

La durée de l'ischémie est un paramètre qui influence grandement la taille de l'infarctus du myocarde. Selon leur localisation, proche de l'endocarde ou proche du péricarde, les cellules myocardiques ne résisteront pas de la même manière à une ischémie transitoire. En effet, les cellules les plus proches de l'endocarde nécroseront au bout de quelques minutes d'ischémie, alors que les autres survivront jusqu'à ce que le flux sanguin soit rétabli, si cela survient en quelques heures. Lors de l'ischémie, il est observé une vague de mort cellulaire, qui commence dans la région du cœur la plus proche des cavités cardiaques et s'étend au fil du temps vers le péricarde. Les cellules de la région du péricarde peuvent survivre plusieurs heures pendant l'ischémie coronarienne. Ainsi, les cellules myocardiques ne meurent pas toutes en même temps, et le rétablissement de la circulation artérielle coronarienne doit être fait le plus rapidement afin de limiter les lésions. [28]

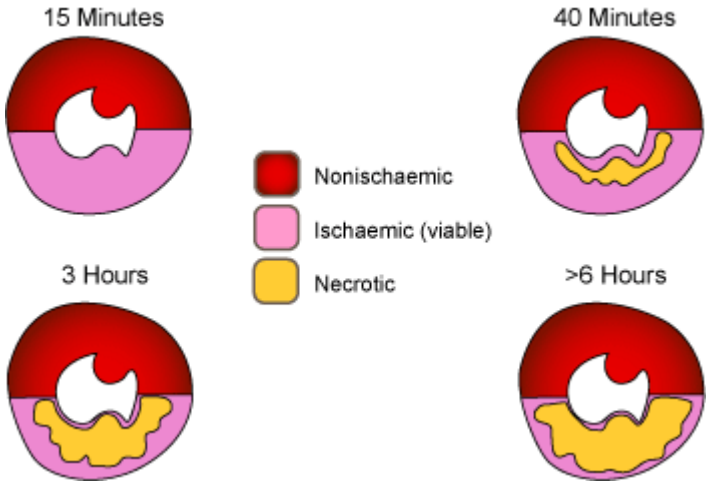


Figure 5 : Illustration de la propagation de la nécrose des cellules myocardique, de la zone endocardique vers la zone péricardique selon la durée de l'ischémie. [29]

1.4.4. La reperfusion

L'ischémie du tissu cardiaque peut conduire à la mort des cellules dans la zone à risque. Afin de limiter ces lésions, la reperfusion du muscle doit être initiée le plus tôt possible. L'ischémie ne conduit pas toujours à la mort cellulaire, mais des dommages sont tout de même causés : les propriétés structurelles, métaboliques et fonctionnelles des cellules

peuvent être sévèrement dérangées pendant plusieurs jours avant que celles-ci puissent retrouver leur état initial, et ceci se répercute sur la fonction cardiaque [30].

Bien qu'il soit établi que la restauration du flux sanguin coronaire doit être initiée le plus vite possible après une période d'ischémie, ceci peut induire des lésions : il s'agit du phénomène de lésions myocardiques de reperfusion, ce phénomène a été évoqué pour la première fois en 1960. Paradoxalement, les bénéfices attendus par une reperfusion précoce du muscle peuvent être diminués par la survenue de lésions sur les cardiomyocytes. Les lésions induites lors de ce phénomène entraînent la mort de cardiomyocytes qui étaient viables juste avant la reperfusion, et augmentent alors la taille de la zone infarcie. Les lésions créées lors du rétablissement du flux sanguin peuvent être à l'origine de plusieurs types de dysfonctionnement cardiaque. Premièrement, le « *myocardial stunning* » ou étourdissement cardiaque pour lequel des dysfonctionnements mécaniques persistent sans qu'il n'y ait de dommages irréversibles. Ces lésions sont réversibles et permettent au myocarde de se rétablir après plusieurs jours ou plusieurs semaines. Le second type de dysfonctionnement cardiaque est le phénomène de « *no-reflow* ». Il s'agit de l'incapacité de flux sanguin à reperfuser l'artère coronaire liée à l'infarctus. Puis les lésions de reperfusion peuvent induire une arythmie cardiaque qui peut être dangereuse mais pour laquelle il existe des traitements. Enfin, il est possible de citer un dernier type de lésions qui sera la mort du cardiomyocyte [31].

Après la restauration du flux sanguin, il survient en quelques minutes une cascade d'événements qui conduit en un temps relativement court aux lésions des cardiomyocytes [23].

Un effecteur central des lésions de la reperfusion est le pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTPm), c'est un canal non sélectif multiprotéique retrouvé sur la membrane mitochondriale. La structure du PTPm n'est pas encore complètement définie [32], mais il est acquis que de nombreux composés régulent son activité et sa sensibilité [33]. Ce pore de transition de perméabilité mitochondriale est un méga canal susceptible de laisser passer de petites molécules lorsqu'il est ouvert. Dans les premières minutes qui suivent la reperfusion myocardique, en particulier en réponse à la surcharge calcique, au stress oxydatif, à la restauration d'un pH physiologique ainsi qu'à la déplétion d'ATP, le pore est maintenu ouvert à cause de la translocation d'une chaperonne mitochondriale à la membrane interne mitochondriale, la cyclophiline D [31]. Ceci engendre une entrée trop importante de solutés

et d'eau dans la mitochondrie conduisant au gonflement mitochondrial, à la destruction mitochondriale et au relargage des facteurs pro-apoptotiques.

L'« *oxygen paradox* » a été décrit comme la génèse de stress oxydatif causé lors de la reperfusion de la zone du myocarde ischémiée. En effet, l'arrivée massive d'oxygène conduit à une augmentation importante de la quantité d'espèces réactives de l'oxygène dans la mitochondrie. Ceci induit des lésions des cardiomyocytes qui sont largement plus importantes que celles créées par l'ischémie seule. Les espèces réactives de l'oxygène sont générées par la xanthine oxydase (qui provient principalement des cellules endothéliales), par la chaîne respiratoire de la mitochondrie ainsi que par la NADPH oxydase (qui provient principalement des neutrophiles). Ces espèces réactives de l'oxygène induisent l'ouverture du canal PTPm, elles agissent également en attirant les neutrophiles, elles participent au dysfonctionnement du réticulum sarcoplasmique et contribuent à la surcharge calcique intracellulaire, endommagent la membrane cellulaire via la peroxydation lipidique, induisent la dénaturation d'enzyme et enfin causent des dommages oxydatifs sur l'ADN [31]. Plusieurs équipes laissent penser que les dommages créés par les espèces réactives de l'oxygène sont responsables de l'apoptose du cardiomyocyte lors de la reperfusion du myocarde [34] [35]. De plus, le stress oxydatif retrouvé lors de la reperfusion myocardique entraîne une réduction de la biodisponibilité du monoxyde d'azote, ce qui ne permet plus à la cellule de profiter de ses effets cardioprotecteurs (inhibition de l'accumulation de neutrophiles, inactivation des radicaux superoxydes, amélioration du flux sanguin coronarien). [31]

Le « *calcium paradox* » parait être aussi un potentiel médiateur de lésions létales de reperfusion. Des dommages dans la membrane du sarcolemme ainsi que le dysfonctionnement du réticulum sarcoplasmique induit par le stress oxydatif, induit une augmentation rapide et importante de la concentration intracellulaire de calcium. Les mécanismes qui régulent la concentration de calcium dans le cardiomyocyte sont submergés et l'excès intracellulaire de Ca^{2+} cause la mort du cardiomyocyte en induisant l'hypercontraction des cellules cardiaques et l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale. [31]

Il existe aussi le « *pH paradox* », qui met en cause la trop rapide restauration d'un pH physiologique dans la cellule. Ceci contribuerait également aux lésions létales lors de la reperfusion. L'inflammation joue aussi un rôle dans la création de lésions lors de la

reperfusion myocardique. Les neutrophiles sont conduits sur la zone infarcie pendant les 6 premières heures suivant la reperfusion, puis ils vont migrer dans le tissu myocardique grâce à des molécules d'adhésion cellulaire. C'est à ce moment qu'ils vont participer aux lésions tissulaires myocardique en libérant des espèces réactives à l'oxygène [31]

La connaissance des divers mécanismes mis en jeu dans la mort des cardiomyocytes lors de l'ischémie et de la reperfusion du muscle cardiaque permet d'envisager des thérapeutiques efficientes afin d'améliorer les chances de survie des patients, et de diminuer leurs lésions cardiaques. Le ciblage d'un seul de ces paramètres à la fois étant peu concluant (pas de changement significatif de la taille de l'infarctus), la recherche de thérapeutiques ciblant plusieurs médiateurs des lésions myocardiques doit être encouragée [31].

2. Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil

2.1. Physiopathologie

2.1.1. Définitions

Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil est largement étudié par la communauté scientifique. Ce syndrome est un trouble du sommeil retrouvé chez 5 à 15% de la population générale, il peut être considéré comme un problème important de santé publique [36].

Il a été défini en 2014, dans un rapport d'évaluation de la Haute Autorité de santé (HAS) [37] : « Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) se caractérise par la survenue, pendant le sommeil, d'épisodes anormalement fréquents d'interruptions de la ventilation (apnées), ou de réductions significatives de la ventilation (hypopnées). Il est lié à un collapsus répété des voies aériennes supérieures au cours du sommeil. Les épisodes d'apnées et d'hypopnées entraînent une hypoxémie et des micro-éveils. ». Cette définition est complétée par divers critères repris d'un recueil de recommandations émis en 2010 par la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) aidée de diverses sociétés savantes et associations de patients : « Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte ». La SPLF s'est appuyée sur les critères proposés par l'*American Academy of Sleep Medicine* pour définir le SAHOS [3]. Ainsi plusieurs critères doivent être couplés à un index d'apnées hypopnées (IAH) supérieur à 5 par heure de sommeil, la HAS l'a très bien représenté dans son rapport sous forme de tableau.

Tableau 1: Définition du SAHOS proposée par la HAS

Critères A + C = SAHOS	**Critères B + C = SAHOS**
Critère A	**Critère B**
Somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs	Deux au moins des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs : - ronflements sévères et quotidiens - sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil - sommeil non réparateur - fatigue diurne - difficultés de concentration - nycturie (plus d'une miction par nuit)
Critère C	
Critère polysomnographique ou polygraphique : apnées + hypopnées ≥ 5 par heure de sommeil (index d'apnées hypopnées [IAH] ≥ 5)	

Une somnolence diurne excessive qui ne peut pas être expliquée autrement doit faire évoquer un SAHOS si le patient présente un IAH supérieur à 5. D'autre part, si un patient présente au moins deux symptômes suivants également associés à un IAH supérieur à 5, là aussi le SAHOS doit être évoqué : des ronflements sévères et quotidiens, des sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, un sommeil non réparateur, une fatigue durant la journée, des difficultés de concentration ainsi qu'une fréquence de miction augmentée (plus d'une miction par nuit).

Comme cela a été défini ci-dessus, le SAHOS est composé d'apnées et d'hypopnées. Une apnée obstructive est « l'arrêt du débit aérien naso-bucal pendant au moins 10 secondes avec persistance d'efforts ventilatoires pendant l'apnée» [3]. Une définition légèrement différente est retrouvée dans la revue sur le SAHOS de P. Lévy [36], en effet l'apnée est définie non pas comme un arrêt total du débit aérien mais plutôt comme une diminution d'au moins 90% de ce débit associée à des mouvements respiratoires persistants.

On différencie une hypopnée d'une apnée dans le fait qu'il n'y a pas d'arrêt du débit aérien naso-buccal. L'hypopnée est définie par la durée de l'épisode (au moins 10 secondes), ainsi que par un des critères suivant cités dans le rapport de la HAS [37] :

-diminution d'au moins 50% d'un signal de débit validé par rapport au niveau de base

-diminution inférieure à 50% ou aspect de plateau inspiratoire associé à une désaturation transcutanée d'au moins 3% et/ou à un micro-éveil

Ce rapport rappelle que « le niveau de base est déterminé par l'amplitude moyenne de la respiration stable dans les 2 minutes précédant le début de l'événement ou l'amplitude moyenne des 3 cycles les plus amples au cours des 2 minutes précédant le début de l'événement chez les sujets n'ayant pas une respiration stable ». Ici aussi, la définition est légèrement différente pour P. Lévy et son équipe [36] qui se sont appuyés sur des données de l'*American Academy of Sleep Medecine*, en effet l'hypopnée est définie comme une réduction de la ventilation de plus de 30% par rapport au niveau de base et une désaturation en oxygène de plus de 3% par rapport au niveau de base ou un micro-éveil.

La survenue d'apnées et d'hypopnées pendant le sommeil, entraîne l'alternance de phase d'hypoxie et de réoxygénation pour tout l'organisme : il s'agit de l'hypoxie intermittente. C'est une composante importante du SAHOS, du fait de sa chronicisation [38].

Les micro-éveils surviennent lors des épisodes d'efforts respiratoires, leur durée est courte (de 3 à 15 secondes), ils sont donc peu perçu par les patients. Ces micro-éveils causent une fragmentation du sommeil, ils peuvent être intégrés aux hypopnées lors du calcul de l'IAH [3] [36].

Le nombre d'apnées et d'hypopnées que fait une personne pendant son sommeil permet de calculer l'index d'apnées-hypopnées. Cet index est égal au nombre d'apnées et d'hypopnées pendant 1 heure de sommeil, il est indispensable pour évaluer la sévérité d'un SAHOS.

La somnolence diurne est un des critères majeur qui peut faire évoquer un SAHOS lorsqu'il est, associé à au moins un autre paramètre, retrouvé chez une personne présentant un IAH supérieur à 5. Elle peut être classifiée en 3 niveaux, ceux-ci sont rappelés dans le rapport de la HAS de 2014 [37] d'après un article publié par la SPLF rassemblant des recommandations cliniques [39] :

« - somnolence diurne légère (accentuation de la somnolence physiologique)
- modérée (endormissements involontaires en situation passive)
- sévère (endormissements involontaires en situation active, telle que conduire ou converser) »

Nous reviendrons plus tard sur les méthodes mises en place pour évaluer et quantifier la sévérité de cette somnolence diurne.

2.1.2. Origines et étiologies

Comme il est rappelé dans la définition du SAHOS, les apnées et les hypopnées résultent du collapsus répété des voies aériennes supérieures, et donc du pharynx, pendant le sommeil. La physiopathologie du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil est multifactorielle.

Le pharynx est une structure retrouvée entre la base du crâne et le début de l'œsophage, il relie les cavités nasales et orales au larynx et à l'œsophage. Il est constitué de muscles et de fascia (membrane fibro-élastique qui renforce la paroi pharyngienne où le muscle est déficient), et est composé de 3 parties : le nasopharynx, l'oropharynx et le laryngopharynx.

Les muscles du pharynx sont organisés en deux groupes : les muscles constricteurs qui ont des fibres circulaires par rapport à la paroi pharyngée, et les muscles longitudinaux qui ont des fibres orientées verticalement. Ces derniers élèvent la paroi pharyngienne, et permettent l'ouverture du pharynx lorsqu'ils se contractent [7].

Les collapsus se produisent au niveau des voies aériennes supérieures : voile du palais et en arrière de la base de la langue. Les muscles dilatateurs du pharynx maintiennent, lors de l'inspiration, le pharynx ouvert grâce à leur contraction [40]. Le collapsus survient lorsque les forces induites par les muscles dilatateurs du pharynx sont dépassées par la pression négative générée par le diaphragme et les muscles intercostaux lors de l'inspiration. Ainsi, l'obstruction des voies aériennes supérieures (VAS) peut se produire si la pression lors de l'inspiration est trop importante, ou si la force de contraction des muscles dilatateurs est trop faible [41]. De multiples facteurs influencent la stabilité du pharynx et vont contribuer à son collapsus total ou partiel pendant le sommeil, période durant laquelle ces muscles ont une activité largement diminuée. Plusieurs paramètres peuvent être responsables de l'obstruction des voies aériennes supérieures : le rétrécissement anatomique des VAS, la perte du tonus des muscles dilatateurs du pharynx, la défaillance des réflexes protecteurs des VAS [36].

Différentes causes peuvent amener à un rétrécissement anatomique des VAS. Nous pouvons citer l'obésité, où il est retrouvé une infiltration graisseuse locale péri-pharyngée qui va entraîner un rétrécissement du calibre du pharynx [40]. Chez les personnes obèses ayant un SAHOS, le rétrécissement des VAS peut être expliqué comme le résultat d'une compression externe par les graisses localisées en superficie, notamment les graisses retrouvées au niveau du cou [41]. C'est pourquoi, il est retrouvé que le périmètre cervical est un bon prédicateur de SAHOS [3]. L'association entre l'obésité et le SAHOS est désormais bien connue, il s'agit d'un paramètre sur lequel il est important de jouer, pour espérer diminuer l'effet qu'il a sur le rétrécissement des VAS.

D'autre part, des anomalies des parties molles et du squelette osseux maxillo-facial jouent aussi sur la taille du pharynx. Un long voile du palais mou, une luette large, une hypertrophie des amygdales ainsi qu'une macroglossie participent à la réduction de la taille des VAS en limitant l'espace rétro-pharyngé. Au niveau du squelette osseux, une rétro-position de la mandibule ou sa verticalisation, l'abaissement de l'os hyoïde auront les mêmes conséquences sur l'espace rétro-pharyngé [40] [41].

Le palais mou (ou voile du palais) est une structure constituée de tissus fibreux, se situant au niveau de la partie postérieure du palais rigide. Il est constitué et mobilisé par 4 muscles qui lui permettent d'agir comme une valve, il contribue à la fermeture de l'isthme du gosier, et permet également de séparer le nasopharynx de l'oropharynx. Son bord postérieur est libre, formé par un muscle en forme de goutte d'eau appelé uvule palatine ou luette. [7]

L'os hyoïde est un petit os en forme de U, il se situe juste au-dessus du larynx orienté dans un plan horizontal, il entoure le pharynx. C'est un os très mobile et sert de support osseux à plusieurs muscles et structures fibreuses de la tête et du cou. [7]

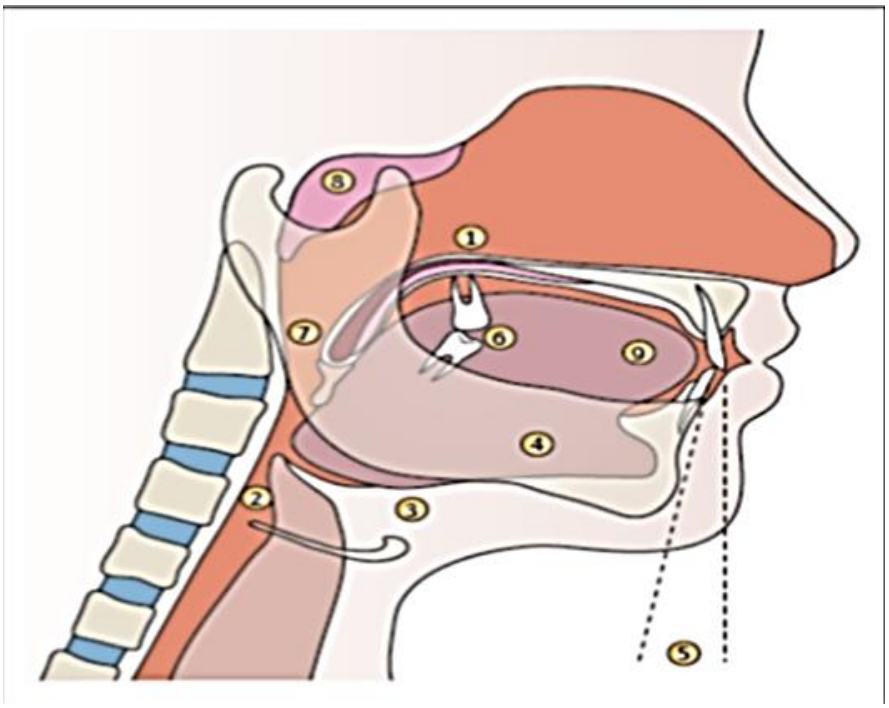


Figure 6: Anomalies des Voies aériennes supérieures chez les patients présentant un SAHOS. D'après Destors et al. [40] 1 : luette longue et élargie ; 2 : espace rétro-pharyngé réduit ; 3 : abaissement de l'os hyoïde ; 4 : verticalisation de la mandibule ; 5 : rétroposition de la mandibule ; 6 : perte de l'occlusion dentaire ; 7 : hypertrophie des amygdales ; 8 : hypertrophie des végétations ; 9 : macroglossie

Un autre paramètre pouvant jouer sur le diamètre pharyngé retient l'attention des scientifiques. La rétention hydrique retrouvée dans les membres inférieurs durant la journée, découlant de défaillances cardiaque et rénale, ou d'insuffisance vasculaire, peut être redistribuée lors de la position allongée. Ce déplacement de fluides vers les zones centrales, notamment le cou, contribuerait au collapsus des voies aériennes supérieures [36].

De telles modifications anatomiques diminuent l'efficacité des muscles dilatateurs du pharynx, les empêchant de remplir complètement leur rôle : maintenir l'ouverture de cette structure.

Par ailleurs, les réponses neuromusculaires inadéquates qui surviennent chez les patients atteint de SAHOS, laissent penser que la neuropathie pharyngée est impliquée dans le collapsus des VAS. La neuropathie pharyngée est une déficience sensitive qui peut réduire l'efficacité des réflexes protectifs pharyngés, elle contribuerait ainsi au collapsus des VAS [36]. Le rôle des réflexes protectifs pharyngés est d'activer les muscles dilatateurs du pharynx lors de l'augmentation des résistances survenant dans le pharynx pendant l'inspiration et l'expiration durant le sommeil. Cette neuropathie pharyngée peut être due à des lésions de dénervations crées par l'hypoxie intermittente et par les vibrations liées au ronflement, ou elle peut découler d'une pathologie neuromusculaire. [40]

Enfin, il existe un SAHOS positionnel, il a été décrit dès le début des années 80. Dans ce cas, l'indice d'apnées hypopnées obstructives du sommeil est plus important quand le patient dort sur le dos que quand il dort sur le côté. Les personnes atteintes de SAHOS positionnel ont, selon une étude menée dans les années 1990, un SAHOS plus modéré que les personnes atteintes de SAHOS non-positionnel. [42]

2.2. Conséquences

Il est admis aujourd'hui que le SAHOS est associé à un risque important de survenue d'accidents cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires fatals ou non fatals. Ceci semble être lié à l'alternance de phase d'hypoxie et de réoxygénation générées par le SAHOS, ce qui entraîne des désaturations en oxygène nocturnes profondes et répétées. [36] Cette hypoxie intermittente mène à l'hyperactivation du système nerveux sympathique, l'inflammation systémique, au stress oxydatif. D'un point de vue physiopathologique, ce sont des mécanismes impliqués dans les pathologies cardiométaboliques telles que le diabète de type 2, l'athérosclérose, l'obésité, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle (HTA), les troubles du rythme cardiaque et l'insuffisance cardiaque. [43]

2.2.1. Pathologies métaboliques et cardiovasculaires

De plus en plus d'études scientifiques soulignent l'association importante qu'il y a entre le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil et les maladies cardiovasculaires, c'est-à-dire l'HTA, les maladies coronariennes, les maladies cérébro-vasculaires, ainsi que les troubles du rythme et de la conduction et l'insuffisance cardiaque. [43] [44] Aussi, plus de la moitié des personnes atteintes du syndrome d'apnées du sommeil présentent un syndrome métabolique. [40] Le lien entre le SAHOS et les dysfonctions glucidiques et lipidiques est étayé par un nombre croissant d'études. [43]

Des données d'études épidémiologiques et cliniques évoquent l'association indépendante du SAHOS avec les altérations du métabolisme glucidique et avec un risque augmenté de développer un diabète de type 2, ainsi qu'une hémoglobine glyquée plus élevée chez les patients non-diabétiques. Les données de la cohorte « *Sleep Heart Health Study* » montrent également une association entre la sévérité du SAHOS et l'insulino-résistance. [43] Effectivement, plus de 50% des patients atteints de diabète de type 2 sont porteurs de syndrome d'apnées du sommeil. Il est retrouvé chez ces patients une insulino-résistance entretenue par l'hypoxie intermittente chronique et la fragmentation du sommeil, piliers de la pathogénèse du SAHOS. [44]

Les dyslipidémies sont courantes chez les patients atteints de syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil. L'équilibre des profils lipidiques de ces patients est altéré par l'hypoxie intermittente chronique. Effectivement, il est possible de noter l'augmentation du cholestérol total sérique, une régulation positive de la synthèse des triglycérides et des phospholipides, ainsi que l'inhibition de la recapture hépatique des triglycérides. Ces désordres mènent à la formation d'athérosclérose, et ainsi augmentent le risque cardio-métabolique des patients. [44]

Le syndrome métabolique est l'association d'anomalies morphologiques (obésité), physiologiques (hypertension artérielle) et biochimiques (dyslipidémie, anomalie de la régulation du glucose). Si les différentes composantes du syndrome métabolique ne sont pas prises en charge, elles vont agir en synergie et prédisposer le patient à l'athérosclérose et à ses événements cliniques [45].

Diverses études ont mis en évidence l'association particulièrement importante qui existe par exemple entre l'hypertension artérielle et le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil [46]. Ceci s'explique par exemple par une hyperactivité sympathique nocturne qui reste soutenue en période diurne, ce qui augmente les résistances vasculaires périphériques, enfin lorsque la situation devient chronique, la sensibilité des baroréflexes, qui permettent la régulation de la tension artérielle, est altérée [39]. L'HTA est retrouvée chez plus de la moitié des patients atteints de SAHOS. De plus, il est possible de souligner une nouvelle fois le rôle important du SAHOS dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle, en effet, il est retrouvé chez plus de 60% des personnes présentant une HTA résistante (tension artérielle supérieure à 140/90 mmHg, malgré des règles hygiéno-diététiques et une trithérapie anti-hypertensive bien conduites). [40]

L'élévation de la pression artérielle et les modifications structurales survenant au niveau de l'oreillette gauche ont pour conséquences la fibrillation auriculaire et les pauses sinusales. Ces troubles du rythme et de la conduction sont dus à des variations de pression intra-thoracique qui induisent une hypertonie vagale, ainsi qu'à l'hypoxie intermittente nocturne retrouvées dans le SAHOS. [40]

Le SAHOS a aussi une incidence sur la fonction diastolique et la masse du ventricule gauche, ce qui a un impact sur le développement de l'insuffisance cardiaque. Près de la moitié des patients atteints d'insuffisance cardiaque présentent un SAHOS, et ce facteur est de mauvais pronostic. Il existe une forte association entre l'indice d'apnées-hypopnées et l'incidence de l'insuffisance cardiaque : le risque relatif de développer cette pathologie est augmenté de presque 60% chez les patients ayant un IAH > 30 /h par rapport aux patients ayant un IAH < 5 /h. [40]

Ces différents paramètres métaboliques et cardiovasculaires vont avoir des effets sur la survenue de pathologies coronariennes. Certaines études s'intéressent à la relation entre l'infarctus du myocarde de le SAHOS. Il a été mis en lumière une plus grande prévalence d'antécédents d'infarctus du myocarde chez les patients atteints de SAHOS, et inversement il est assez commun de retrouver une histoire de SAHOS chez les patients présentant un infarctus du myocarde [46].

2.2.2. Infarctus du myocarde

La plupart des études réalisées rapportent une prévalence d'environ 30% de syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil chez les patients atteint de coronaropathie [39] [40]. D'autre part, il est retrouvé que chez des patients ayant présenté un accident coronarien aigu, il y a davantage de risques de récidive et de mortalité précoce lorsque le SAHOS n'est pas traité. Enfin, ces patients qui présentent un SAHOS et souffrent d'infarctus du myocarde ont leur potentiel de sauvetage du myocarde diminué. [40]

En 1990, Joseph Hung mène une étude sur une centaine d'hommes âgés de moins de 66 ans ayant présenté un infarctus du myocarde, et une cinquantaine de volontaires. Le but était d'examiner l'hypothèse que l'apnée du sommeil est un facteur de risque pour les pathologies ischémiques cardiaques. Ces patients admis à l'hôpital pour le traitement d'un infarctus du myocarde, ont accepté que leur sommeil soit enregistré ultérieurement (6 à 60 jours après leur infarctus du myocarde) pendant une nuit. Les personnes qui présentaient des difficultés de langage, des désordres psychiatriques ou neurologiques majeurs, une insuffisance cardiaque sévère ou une pathologie pulmonaire chronique avec une saturation artérielle en oxygène (SaO_2) à l'éveil inférieure à 90% ont été écartées de l'étude. Quatre paramètres ont été mesurés pendant l'étude du sommeil de chaque patients : l'électrocardiogramme, les mouvements thoraco-abdominaux, le flux d'air oro-nasal et la SaO_2. Dans cette étude, les apnées sont identifiées lorsqu'il y a absence de flux d'air nasal ou buccal pendant au moins 10 secondes, et les hypopnées sont identifiées lorsque une diminution du flux d'air oro-nasal d'au moins 10 seconde conduit à une diminution de 4% de la SaO_2. Il a mis en évidence une différence entre les indices d'apnées-hypopnées des patients avec antécédents d'infarctus du myocarde (moyenne de 12,7 épisodes par heure) et ceux des patients témoins sans antécédents d'ischémie myocardique (moyenne de 3,7 épisodes par heure). Cette étude leur a permis de conclure que l'IAH est prédictif des cas d'infarctus du myocarde, mais ce paramètre n'est pas indépendant de l'index d'apnée qui rassemble uniquement les apnées pendant une heure de sommeil. [5]

Peu de temps après, une équipe Japonaise s'est également intéressée au lien qu'il pouvait y avoir entre l'apnée du sommeil et l'infarctus du myocarde. Elle a rassemblé un peu moins de 50 personnes (femmes et hommes) présentant un infarctus du myocarde admis en unité de soins coronariens, ainsi que 17 personnes en bonne santé pour composer le groupe témoin. Quatre paramètres ont été enregistrés pour déterminer le nombre d'apnées des patients : un

détecteur de flux aérien buccal, un détecteur de flux aérien nasal, un électrocardiogramme ainsi qu'un oxymètre de pouls. Les apnées étaient décomptées lorsque les détecteurs placés au niveau du nez et du menton des patients n'enregistraient plus de flux aérien pendant au moins 10 secondes. Il en ressort que l'apnée du sommeil est fréquente dans le cadre de la survenue d'infarctus du myocarde, il est retrouvé un indice d'apnées (nombre d'apnées par heures de sommeil) de 17,7 plus ou moins 14,6 chez les patients ayant présenté un IM et de 5,5 plus ou moins 6,7 pour le groupe contrôle. [47]

D'autres études plus précises semblent donner des résultats convergeants. Y. Peker, aidé de ses collègues, a mené en Suède son étude en 1993 pendant 6 semaines. Les patients nécessitaient des soins intensifs pour la prise en charge d'infarctus du myocarde ou la prise en charge d'angine de poitrine. Ils rassemblent finalement près de 62 femmes et hommes dont la moyenne d'âge est de 69 ans, et leur proposent de passer une nuit dans le laboratoire d'enregistrement du sommeil de leur hôpital, 4 à 21 mois après l'épisode coronarien qui les avait menés à l'hôpital. Un groupe de 62 sujets-contrôle a été formé grâce à une annonce dans un journal local, afin de correspondre aux patients. Le sujet contrôle a été choisi de sorte à avoir le même sexe, âge et indice de masse corporelle que le patient atteint de la pathologie coronarienne. Dans cette étude, Y. Peker a choisi de baser le diagnostic d'apnées du sommeil sur l'index de troubles respiratoires défini comme étant le nombre moyen d'événements obstructifs avec une désaturation significative par heure de sommeil ; cet index devait être supérieur à 10 pour que le syndrome d'apnées du sommeil soit diagnostiqué. L'étude nocturne du sommeil révèle un syndrome d'apnées du sommeil chez 19 personnes atteintes de pathologie coronarienne, et chez seulement 8 personnes du groupe contrôle. Enfin, l'index de troubles respiratoires est plus élevé chez les patients atteints d'apnées du sommeil associées à une pathologie coronarienne que chez les « sujets-contrôle » atteint d'apnées du sommeil seulement. Une fois les facteurs de risques traditionnels ajustés, il est trouvé que l'apnée du sommeil est associée indépendamment avec les pathologies coronariennes. [48]

Une autre étude a été réalisée sur 289 hommes qui présentaient une angine de poitrine. Finalement, une pathologie coronarienne a été trouvée chez 223 personnes, les 66 autres ont composé le groupe contrôle. Il leur a été proposé un enregistrement de leur sommeil à domicile. Pour diagnostiquer le SAHOS chez les patients, ils ont pris pour valeur seuil un IAH à 10. Ils ont trouvé une différence dans le nombre de personnes diagnostiquées SAHOS

entre les deux groupes (avec pathologie coronarienne et sans pathologie coronarienne), mais celle-ci n'est pas statistiquement significative. Néanmoins, l'index d'apnées hypopnées est significativement plus élevé chez les patients présentant une pathologie coronarienne que chez les personnes saines. Enfin, ils mettent en évidence une association indépendante entre un index d'apnées hypopnées supérieur à 20 et l'infarctus du myocarde. [49]

Une autre étude Suédoise a été menée entre 1992 et 1995. 408 personnes (femmes et hommes) ont été incluses, toutes présentaient une pathologie coronarienne et étaient âgées de moins de 70 ans. De multiples paramètres ont été enregistrés pendant une nuit complète pour chaque personne incluse dans l'étude : flux aérien naso-bucal, saturation en oxygène du sang, battements du cœur, mouvements respiratoires et du corps tout entier, position corporelle lors du sommeil. Il a été trouvé des troubles de la respiration lors du sommeil (IAH ≥10) chez plus de 30% de la population étudiée. De la même manière, les patients ayant un IAH supérieur à 10 ont présenté davantage de pathologies cardiaques pendant l'étude. Néanmoins ils n'ont pas retrouvé un facteur prédictif indépendant d'un IAH supérieur à 10 pour la survenue d'infarctus du myocarde. [50]

Une équipe de Singapour a évalué la prévalence d'apnées obstructives du sommeil chez des patients admis à l'hôpital pour un infarctus du myocarde. Une étude du sommeil par polysomnographie de plus de 100 patients a été effectuée 2 à 5 jours après leur admission à l'hôpital. Les différents événements respiratoires ont été définis à l'aide des recommandations faites par *l'American academy of sleep medecine*. Il transparait dans cette étude une prévalence de SAHOS (IAH ≥ 15) d'environ 65%, ainsi la prévalence de personnes non diagnostiquées de cette pathologie est importante dans la population choisie dans cette étude. [51]

Entre novembre 1995 et Janvier 1998, la *Sleep Heart Health Study* a été assemblée. Plus de 6000 personnes forment cette cohorte multicentrique des États-Unis. Ces patients issus d'études basées sur les pathologies cardiovasculaires, ont eu un enregistrement polysomnographique à domicile. Trois variables associées aux pathologies cardiovasculaires ont été étudiées grâce à cette cohorte : l'index d'apnées hypopnées du sommeil, le temps passé pendant le sommeil avec une SaO_2 inférieure à 90% et le nombre moyen de micro-éveil par heure de sommeil. Finalement, parmi les 6424 personnes composant cette cohorte, 1023 (= 16%) ont rapporté une ou plusieurs manifestations cardiovasculaires, pour 838 d'entre eux il s'agissait de cas de pathologie coronarienne. L'étude de la cohorte de la *Sleep*

Heart Health Study a mis en évidence que l'IAH et le pourcentage de temps de sommeil en hypoxémie, dans leurs valeurs les plus élevées, sont fortement associés avec la prévalence de maladies cardiovasculaires. [52]

Une nouvelle étude, dont le but est de déterminer la prévalence du SAHOS chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu, a été menée sur 73 patients admis dans une unité de soins intensifs cardiaques au Portugal. Un enregistrement polysomnographique a été effectué pour chaque patient, la définition des apnées et des hypopnées est basée là aussi sur les critères donnés par l'*American academy of sleep medecine*. L'étude du sommeil des patients présentant un syndrome coronarien aigu a été faite en deux fois : une première étude simplifiée du sommeil a mis en lumière un IAH supérieur à 5 pour 74% des patients ; le deuxième enregistrement plus complet a confirmé le diagnostic pour 63% des patients. Le suivi moyen des patients fut de 6 ans, il permet de mettre en évidence la différence de survie sans événement qui existe entre les personnes atteintes d'apnées et d'hypopnées obstructives du sommeil et les autres. En effet, les personnes ayant un IAH supérieur à 15 ont plus de risque de décès, d'infarctus du myocarde ou de revascularisation myocardique que les personnes qui n'ont pas de SAHOS ou celles qui ont un IAH inférieur à 15. [53]

J. M. Marin et son équipe ont conduit une étude observationnelle pendant environ 10 ans. Ils ont inclus des hommes avec un SAHOS connu, d'autres qui ronflent uniquement et enfin des hommes sans pathologie du sommeil afin de constituer le groupe témoin. Lors de leur entrée dans l'étude, chaque participant a eu une étude de polysomnographie. C'est au total 277 personnes incluses dans le groupe témoin, 389 homme inclus dans « le groupe des ronfleurs », 409 patients inclus dans le groupes SAHOS léger à modéré (IAH entre 5 et 30), ainsi que 667 patients inclus dans le groupe de SAHOS sévère (IAH supérieur à 30). Il s'avère que l'incidence des événements cardiovasculaires non-fatals ainsi que les infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux fatals sont significativement augmentés chez les patients souffrant de la forme sévère de SAHOS et n'étant pas traités pour cela, comparativement aux hommes en bonne santé. Pour les autres groupes, ce risque n'est pas augmenté, il semble être identique à celui encouru par les hommes en bonne santé. [54]

Une étude menée en Espagne a rassemblé 192 personnes ayant déclaré un infarctus du myocarde et 96 personnes faisant partie du groupe contrôle. Près de 65% des personnes ayant déclaré un infarctus du myocarde avaient un IAH supérieur à 5, contre 28% dans le groupe témoin, cette différence est statistiquement significative. Par ailleurs, il y a plus de personnes

atteintes de SAHOS sévère (IAH ≥ 30) dans le groupe de personnes avec un infarctus du myocarde que dans le groupe contrôle. Finalement, ils trouvent que l'index d'apnées – hypopnées (IAH ≥ 5) est un facteur de risque indépendant d'infarctus du myocarde. [55]

Plus récemment, une étude comprenant une centaine de patients admis à l'hôpital pour un infarctus du myocarde avait pour but d'évaluer les effets du SAHOS sur le pronostic des patients après avoir subi un infarctus du myocarde. Ils ont tous eu un enregistrement du sommeil par polysomnographie une fois la prise en charge de leur infarctus du myocarde terminée. Le diagnostic de SAHOS était posé lorsque l'IAH était supérieur ou égal à 15. Ainsi, 40% des personnes incluses dans l'étude ont été diagnostiquées apnéiques. Les personnes étant atteintes de SAHOS ont présenté davantage d'événements cardiaques majeurs que les patients sans SAHOS. [56]

Malgré de fortes disparités dans le choix de la population étudiée (uniquement des hommes, des hommes et des femmes, des personnes présentant un épisode d'infarctus du myocarde, des personnes issues de la population générale), dans la taille de la cohorte, dans les paramètres et leur seuils admis pour le diagnostic de SAHOS, la plupart des études laissent penser qu'il existe une incidence plus grande de pathologies cardiovasculaires, et en particulier coronariennes, chez les personnes atteintes du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil. La présence de troubles respiratoires du sommeil joue potentiellement un rôle majeur dans la phase précoce après un infarctus du myocarde, moment pendant lequel le cœur est plus vulnérable aux conséquences de l'hypoxie intermittente [57]. Néanmoins, il reste à définir plus précisément à partir de quel seuil cette incidence est significativement plus élevée, et est-elle un facteur indépendant, afin de proposer une prise en charge optimisée des patients, et de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire liée au SAHOS.

Le SAHOS induit ces troubles cardiovasculaires par l'installation de divers mécanismes qui ont pu être compris et étudiés grâce à la recherche scientifique et grâce à la création d'un modèle animal de cette pathologie.

2.3. Diagnostic

L'évaluation du patient doit être faite par un praticien formé aux pathologies du sommeil, celui-ci devra apprécier divers éléments, qui le mèneront à proposer une thérapeutique à son patient ou pas. Ces étapes sont listées dans la figure suivante sous forme d'arbre décisionnel illustré par la Société de Pneumologie de Langue Française, il s'agit là d'un accord professionnel.

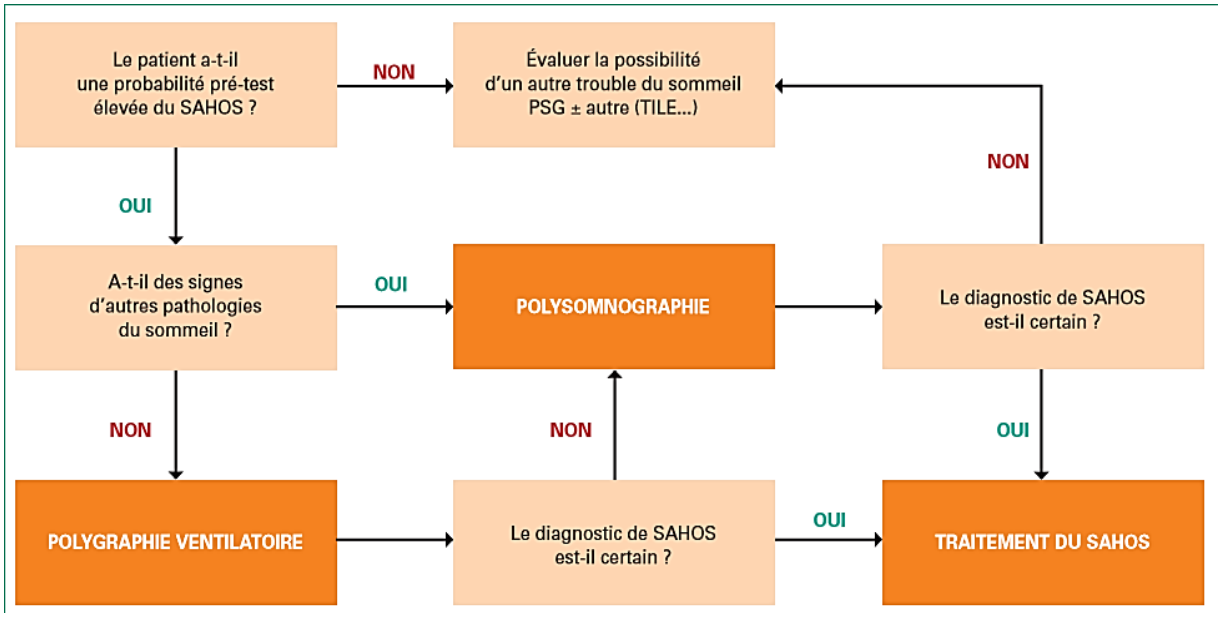


Figure 7: Proposition de stratégie diagnostique chez un patient adulte adressé en consultation pour suspicion de SAHOS. D'après P. Escourrou [3]

Dans un premier temps, les principaux signes évocateurs de SAHOS sont passés en revue par le praticien : un ronflement sévère et quotidien ; une somnolence diurne excessive ; des apnées constatées par l'entourage ; une nycturie ; une obésité ; la mesure du périmètre cervical ; des anomalies morphologiques de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) qui entraînent le rétrécissement des voies aériennes supérieures, permettent d'estimer la probabilité clinique d'un syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil. [3] D'autres facteurs de risque peuvent s'ajouter à ces signes évocateurs de SAHOS, notamment: l'âge avancé, le sexe masculin, des prédispositions génétiques (antécédents familiaux), le tabagisme, la congestion nasale, la ménopause et postménopause, des pathologies cardio-vasculaires pré-existantes, la prise de certains médicaments et substances (dont l'alcool, les benzodiazépines et les stupéfiants) [36].

Parmi les signes cliniques fréquemment présents et ayant une bonne valeur prédictive, nous pouvons noter les apnées constatées par l'entourage. Ces signes évocateurs de SAHOS ne sont pas retrouvés chez tous les patients porteurs du syndrome, et inversement, ils peuvent être retrouvés chez des personnes ne souffrant pas de cette pathologie [3]. Prenons pour exemple la somnolence diurne excessive, qui peut être la conséquence d'autres pathologies que le SAHOS, ou résulter de modes de vie différents (travail de nuit par exemple). Pour rassembler certains de ces signes évocateurs, le praticien peut s'aider d'un auto-questionnaire destiné aux patients : le questionnaire de Berlin. Il permet d'évaluer le risque d'avoir un SAHOS, bien que ce questionnaire ne soit pas validé par la SPLF. Le questionnaire de Berlin est composé de 10 questions réparties en 3 catégories, et selon les réponses il permet de faire une première estimation sur le risque élevé ou pas de souffrir de syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil [Annexe 1].

Une fois les signes évocateurs de SAHOS rassemblés, le praticien peut évaluer la perception par son patient de sa somnolence diurne, qui est un des critères diagnostiques majeur du SAHOS quand celle-ci est excessive. Cette évaluation se fait à l'aide du score d'Epworth (*ESS*) ou *Epworth Sleepiness Scale*. Ce score a été développé en 1990 en Australie par le docteur Johns pour sa propre pratique de la médecine du sommeil, il l'a légèrement modifié en 1997. Il s'agit d'un auto-questionnaire destiné aux adultes, composé de 8 questions. Les patients doivent évaluer leur chance habituelle à s'endormir lors de 8 activités passives différentes, en les notant avec un chiffre allant de 0 à 3. Les activités choisies correspondent à des choses que la plupart des personnes font, mais pas nécessairement tous les jours. Les patients doivent donc évaluer leur chance de s'assoupir quand ils regardent la télévision, quand ils sont assis en train de lire, quand ils sont assis dans un lieu public (au théâtre ou lors d'une réunion par exemple), quand ils sont passagers dans une voiture pendant au moins 1 heure sans arrêt, quand ils sont allongés pour se reposer l'après-midi quand les circonstances le permettent, quand ils sont assis et qu'ils parlent avec quelqu'un, quand ils s'assoient tranquillement après un déjeuner sans alcool, quand ils sont dans une voiture à l'arrêt quelques minutes dans le trafic routier [Annexe 2]. Le score d'Epworth peut varier de 0 à 24, il faut additionner les scores des 8 réponses. Plus le score est élevé, plus la somnolence diurne de la personne dans la vie quotidienne est élevée. Un score compris entre 0 et 10 correspond à une somnolence diurne normale, entre 11 et 12 c'est une somnolence diurne excessive légère, entre 13 et 15 c'est une somnolence diurne excessive modérée, enfin entre 16 et 24 la somnolence diurne est considérée comme excessive sévère. Ce

questionnaire ne prend pas plus de 2 à 3 minutes pour y répondre [58]. Le résultat de ce test reflète la qualité de vie du patient, et il est utilisé notamment pour évaluer l'évolution du ressenti d'un patient quand il est traité par pression positive continue (thérapeutique développée plus loin dans de ce manuscrit) [39].

D'autres tests peuvent être utilisés pour apprécier la somnolence diurne d'un patient. Il existe des tests de latence d'endormissement (TILE) : c'est un complément plus sensible que les questionnaires, mais son coût élevé et la lourdeur de la procédure le rend utile uniquement dans le cas où un patient a un score d'Epworth bas malgré un IAH supérieur à 30, ou inversement, si un patient a un score d'Epworth élevé et un IAH inférieur à 30. Il existe également le test de maintien à l'éveil, qui mesure la capacité à rester éveillé. Il est peu corrélé avec l'IAH, ainsi il est davantage utilisé pour mesurer la vigilance des professionnels de la route. Enfin, il existe les tests d'attention simple, moins chers que le test de maintien d'éveil, il contient des informations importantes, entre autre les micro-sommeils. [39]

La revue de ces différents tests a permis à la SPLF d'émettre un accord professionnel sur l'évaluation du degré de somnolence des patients présentant les signes d'un SAHOS : « Il est recommandé d'évaluer le degré de somnolence en utilisant des outils d'auto-évaluation comportant une question simple, sur la gêne quotidienne ou quasi-quotidienne liée à la somnolence diurne et un auto-score de somnolence tel que l'échelle d'Epworth ». [39]

Enregistrement du sommeil :

Une fois les principaux signes évocateurs de SAHOS passés en revue, et l'évaluation de la somnolence diurne par le praticien formé à la pathologie du sommeil, un enregistrement diagnostique doit être effectué. L'enregistrement et/ou l'évaluation du sommeil des patients suspectés d'avoir un syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil se fait par un personnel médical ou paramédical formé à ces techniques. Il existe différents types d'enregistrement, la priorité d'accès des patients est évaluée en fonction de la sévérité de la somnolence diurne, de la présence de comorbidités cardio-vasculaires (cardiopathies, antécédents neurovasculaires, hypertension artérielle réfractaire) ainsi que la présence de comorbidités respiratoires, et du risque professionnel en termes de sécurité pour le patient suspecté d'avoir un SAHOS et pour les autres. Un accord professionnel a aussi été établi par la SPLF : « Il est recommandé d'enregistrer rapidement les patients suspects de SAHOS présentant une somnolence diurne sévère et/ou des comorbidités cardio-vasculaires ou

respiratoires sévères et/ou une activité professionnelle à risque accidentel. » [3]. La différence entre les multiples enregistrements nocturnes réside dans le nombre de capteurs et les conditions d'enregistrement.

Le premier type d'enregistrement est un appareil polysomnographique qui mesure au moins 7 signaux : électroencéphalogramme, électro-oculogramme, électromyogramme mentonnier, débits aériens naso-buccaux, efforts respiratoires, électrocardiogramme, oxymétrie, électromyogramme jambier, position, ronflements. L'enregistrement est réalisé en laboratoire spécialisé sous la surveillance d'un technicien. La mesure de ces paramètres permet d'identifier les différents stades de sommeil et de calculer l'index d'apnées-hypopnées par heure de sommeil. Cet enregistrement polysomnographique, bien que coûteux et chronophage, est l'examen de référence pour le diagnostic du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil. [3]

Le deuxième type d'enregistrement diffère du premier par ses conditions de mise en œuvre. En effet, les mêmes signaux peuvent être enregistrés, mais il se fait au domicile du patient, sans surveillance. [3]

Le troisième type d'enregistrement est une polygraphie ventilatoire qui enregistre au moins 4 signaux : les débits aériens naso-bucaux et un signal de mouvements respiratoires ou 2 signaux de mouvements respiratoires (flux et effort), l'oxymétrie et la fréquence cardiaque ou l'électrocardiogramme. Avec un tel enregistrement, il n'est pas possible de mesurer l'IAH car des données sont manquantes (pas d'information sur les stades de sommeil). Cet enregistrement a été comparé à la polysomnographie, et il permet de confirmer avec une bonne spécificité le diagnostic de SAHOS. Il est tout de même important de garder en mémoire qu'un résultat négatif de la polygraphie ventilatoire chez un patient qui présente cliniquement les symptômes du SAHOS, doit conduire à la réalisation d'un enregistrement plus complet du sommeil : la polysomnographie. [3]

Le quatrième type d'enregistrement ne rassemble que 1 ou 2 signaux respiratoires : oxymétrie et débits aériens.

Il est alors recommandé par la Société de pneumologie de langue française d'effectuer en première intention, « en cas de présomption clinique de SAHOS et en l'absence d'argument pour une autre pathologie », une polygraphie ventilatoire. Elle conseille de compléter

l'enregistrement par un questionnaire sur le sommeil du patient durant l'enregistrement : horaires, éveils intra-sommeil. Pour être recevable, l'enregistrement doit être effectué durant les horaires habituels de sommeil du patient, doit durer au moins 6 heures, avec des signaux de qualité suffisante. [3]

Dans leur revue sur le SAHOS, P. Lévy et son équipe ont rassemblé les critères diagnostiques de ce syndrome. Ils reprennent la définition du SAHOS faite plus tôt dans ce manuscrit, et ajoutent divers symptômes ou signes cliniques qui, ajoutés à un IAH supérieur à 5, peuvent amener au diagnostic du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil : témoignage d'un proche du patient d'habituels ronflements ou apnées, hypertension artérielle, troubles de l'humeur, pathologies coronariennes, AVC, insuffisance cardiaque, fibrillation atriale, diabète de type 2. Ils ajoutent qu'un IAH supérieur à 15 ne doit pas nécessairement être associé à un symptôme ou signe clinique pour permettre de poser le diagnostic de SAHOS. Enfin, chez un individu ayant un IAH inférieur à 15, le diagnostic de SAHOS ne sera pas posé si le patient ne présente pas de symptômes. [36]

Lorsque le diagnostic est posé, le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil peut être classé selon sa sévérité : de ce classement dépendra les thérapeutiques proposées aux patients. Celle-ci va dépendre de deux paramètre : l'indice d'apnées – hypopnées et l'importance de la somnolence diurne. Un IAH compris entre 5 et 15 est considéré comme léger, entre 15 et 30 il est défini comme modéré, supérieur à 30 il est estimé sévère. Pour ce qui concerne la somnolence diurne, elle est légère quand il s'agit d'une somnolence indésirable ou d'épisodes de sommeil involontaire avec peu de répercussion sur la vie sociale ou professionnelle, elle est modérée quand elle a des répercussions modérées sur la vie sociale ou professionnelle, elle est sévère quand elle perturbe de façon importante la vie sociale ou professionnelle. Ainsi le niveau de sévérité du SAHOS est égal au plus haut niveau atteint pour l'un des deux paramètres [3].

La classification de la sévérité du SAHOS est un paramètre important pour le praticien en charge du diagnostic, et lui permet de décider quels traitements il pourra proposer à son patient.

2.4. Thérapeutiques présentes dans les recommandations

Diverses molécules ont été testées depuis une trentaine d'années, essentiellement des stimulants respiratoires (progestérone, acétazolamide, théophylline) ainsi que des médicaments réduisant ou supprimant le sommeil paradoxal (antidépresseurs tricycliques, clonidine), afin de diminuer ou supprimer les apnées qui surviennent pendant le sommeil [42] [36]. Il n'y a toujours pas à ce jour de traitement pharmacologique mis sur le marché en France pouvant être recommandé dans la prise en charge du SAHOS. Les diverses équipes scientifiques qui s'intéressent à ce sujet, cherchent encore un traitement efficace qui agirait sur l'une des composantes délétères du SAHOS, en ayant le moins possible d'effets indésirables. Quelques études se sont intéressées aux molécules qui pourraient diminuer la taille de l'infarctus du myocarde découlant de l'ischémie et de la reperfusion survenant pendant cet épisode, mais trop peu évaluent ces molécules en condition d'hypoxie intermittente chronique, qui reflète le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil chez l'Homme. Alors, le traitement actuel du SAHOS passe par des thérapeutiques non médicamenteuses qui ont fait leurs preuves.

Ainsi, lorsque le diagnostic de syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil est posé, des règles hygiéno-diététiques doivent être expliquées aux patients, les comorbidités doivent être dépistées et traitées. La suite de la prise en charge dépend de la sévérité du SAHOS [42] [59].

Lorsque le SAHOS est sévère (IAH ≥ 30 ou IAH < 30 associé à une somnolence diurne sévère), la pression positive continue (PPC) est recommandée en première intention. Lorsque le patient refuse ce traitement ou ne le tolère pas, l'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) peut lui être proposée. Dans certains cas, quand le SAHOS est lié à une hypertrophie amygdalienne majeure, la chirurgie vélo-amygdalienne peut être proposée, à condition que le patient ne souffre pas d'obésité ou de comorbidité sévère. Enfin, la chirurgie d'avancée des maxillaires est recommandée chez les patients refusant ou ne tolérant pas la PPC et l'OAM, à condition là aussi que le patient ne souffre pas d'obésité ou de comorbidité sévère.

Lorsque le SAHOS est léger à modéré (IAH < 30 et somnolence diurne légère à modérée), le traitement recommandé en première intention est la pression positive continue ou l'orthèse d'avancée mandibulaire. En cas de SAHOS positionnel, un traitement positionnel peut être recommandé. Si le patient souffre d'une comorbidité cardiovasculaire grave, c'est-à-dire une

hypertension artérielle réfractaire, une fibrillation auriculaire récidivante, une insuffisance ventriculaire gauche sévère ou une maladie coronaire mal contrôlée, la PPC est alors recommandée en première intention. Finalement, la chirurgie vélaire ou linguale ne sera recommandée que si les patients ne supportent pas la PPC ou l'OAM ou refusent ces thérapeutiques, s'ils ne sont pas atteints d'obésité sévère ou de comorbidité sévère.

2.4.1. Orthèse d'avancée mandibulaire

L'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) est un dispositif médical présenté comme alternative à la pression positive continue. Son but est de dégager l'espace aéropharyngé en maintenant la mandibule avancée pendant le sommeil. C'est un dispositif qui est créé sur mesure, le choix des matériaux, le mode de fabrication ainsi que les choix mécaniques doivent être adaptés à chaque patient, afin de minimiser le risque d'effets indésirables et d'optimiser l'observance thérapeutique des patients atteints de SAHOS [60].

Elle est proposée aux patients qui ne supportent pas la PPC ou qui la refusent. Elle est prise en charge par l'assurance maladie depuis 2008, un remboursement pour ce dispositif médical peut être proposé tous les deux ans au maximum [1], sa prise en charge exclut un remboursement pour un dispositif à pression positive continue. Le patient devra avoir un examen dentaire avant la prescription, afin d'éliminer toute contre-indication articulaire ou dentaire. Tous les 6 mois, le patient doit avoir un suivi de l'appareil manducateur, et l'efficacité de l'orthèse doit être évaluée par un examen polysomnographique ou par une polygraphie ventilatoire 3 mois après le début du traitement [37] [61] [Annexe 3].

L'efficacité de l'OAM a été évaluée dans plusieurs études, les patients font état d'une légère amélioration de leur somnolence diurne, qui reste comparable à celle apportée par le dispositif de pression positive continue. Lors d'études du sommeil des patients, l'OAM améliore significativement l'IAH des patients par rapport à une OAM sans déplacement mandibulaire. Néanmoins, la PPC offre des résultats supérieurs à ceux donnés par l'orthèse d'avancée mandibulaire [60].

2.4.2. Chirurgie

Peu d'études existent sur l'efficacité de la chirurgie des voies aériennes supérieures pour l'amélioration des troubles causés par le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil, elle semble tout de même être inférieure à celle obtenue avec la PPC et l'OAM. La chirurgie pourra être proposée aux patients qui ne supportent pas la PPC et l'OAM, mais aussi en complément de ces dispositifs pour en améliorer leur efficacité, et plus simplement dans l'intention de guérir le patient. [62]

Plusieurs gestes peuvent être réalisés, selon l'origine du problème du patient. Ils doivent être précédés d'un examen clinique ORL qui permet d'évaluer les anomalies anatomiques du patient. Les traitements au niveau de l'oropharynx ne sont pas recommandés pour des SAHOS sévères (IAH > 30), sauf si le patient présente une hypertrophie amygdalienne majeure. Ce traitement peut être proposé aux patients ayant un SAHOS léger à modéré sans comorbidités cardio-vasculaires, ou obésité. La chirurgie d'avancée mandibulaire peut être proposée aux patients de moins de 65 ans, qui présentent un SAHOS sévère, en échec de traitement avec les autres thérapeutiques disponibles (PPC et OAM). Les traitements linguaux, qui visent à repositionner la langue ou à diminuer son volume, ne doivent être proposés qu'aux patients avec un SAHOS léger ou modéré, sans autre anomalie ORL. Enfin, le traitement de l'obstruction nasale doit être proposé systématiquement aux patients atteint de SAHOS qui ont une rhinite ou une rhino-sinusite chronique. Il peut être également proposé aux patients en situation d'échec du traitement par pression positive continue, afin d'améliorer la tolérance du dispositif. [62]

Dans tous les cas, un contrôle de l'efficacité de la procédure doit être fait par une polysomnographie ou une polygraphie ventilatoire du sommeil, dans les 3 à 6 mois suivant l'intervention.

2.4.3. Traitement positionnel

Pour les patients atteint de SAHOS positionnel, la première mesure à proposer est de dormir sur le côté. Une étude a démontré que 50% des personnes évaluées ayant un SAHOS positionnel sont capables de maintenir une position latérale pendant leur sommeil et ainsi réduisent de façon marquée leur IAH. Il n'existe pas en France de dispositif permettant de garder cette position (alarme qui se met en route lorsque la personne se met en décubitus

dorsal), néanmoins il est suggéré dans un article l'utilisation d'une balle de tennis à glisser sur son matelas avec de bons résultats : 40% de compliance au long cours. [42]

Ce traitement positionnel est selon les recommandations de la SPLF, recommandé pour les personnes souffrant de SAHOS positionnels légers ou modérés. Ces personnes ne doivent pas présenter d'obésité importante, et l'efficacité de cette mesure doit être évaluée cliniquement et par un enregistrement une fois qu'elle est mise en place.

2.4.4. Pression positive continue

Le dispositif de pression positive continue est un dispositif médical qui délivre de l'air ambiant avec un niveau de pression spécifique pour chaque patient. Ainsi, le but est d'éviter le collapsus des voies aériennes supérieures pendant le sommeil, et donc de réduire le nombre d'apnées et d'hypopnées des patients souffrant du SAHOS [63].

La définition du dispositif médical est présente dans le code de la santé publique : article L5211-1. On entend par dispositif médical « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.[…] ». Les dispositifs médicaux sont classés selon leur risque potentiel pour la santé : I pour un risque potentiel faible, IIa pour un risque potentiel modéré/mesuré, IIb pour un risque potentiel élevé/important et III pour un risque plus élevé [64]. Le dispositif de pression positive continue (PPC) répond à cette définition, c'est donc un dispositif médical composé d'un générateur (classé IIb) et d'un masque (classé I et IIa).

Il existe plusieurs types de dispositifs de pression positive continue sur le marché, leur but étant d'être efficient et de causer le moins de troubles pour le patient. Il y a des dispositifs de PPC à pression fixe, ceux-ci appliquent une pression positive fixe définie par le médecin prescripteur. Il y a aussi des dispositifs dit « PPC autopilotée » qui vont adapter la pression automatiquement au cours du sommeil, ces dispositifs permettraient d'augmenter la tolérance et le confort du patient. Il existe une PPC à confort expiratoire, qui permet une diminution de pression pendant la première partie du temps d'expiration, toujours dans un

objectif d'augmenter le confort du patient. Enfin, la PPC à deux niveaux de pression permet de délivrer une pression plus élevée lorsque le patient inspire et une pression diminuée lorsque le patient expire [37].

L'air ambiant est distribué au patient via une interface. Il existe des masques qui recouvrent uniquement le nez, ou le nez et la bouche, ils sont constitués d'une coque transparente en plastique avec un coussinet sur son pourtour afin d'assurer son étanchéité. L'interface peut être un masque narinaire composé d'embouts qui s'appliquent directement dans les narines. Les masques sont stabilisés par un harnais de fixation, afin d'éviter son décollement du visage lors de l'insufflation. Il est important que le masque soit bien adapté à chaque personne afin d'optimiser ses chances de bonne observance [37].

Les taux des patients pris en charge par pression positive continue ne cessent d'augmenter ces dernières années. La figure suivante rassemblant des données transmises par l'assurance maladie l'illustre bien. Il est tout de même important de noter que le taux des personnes traitées par PPC est nettement inférieur à la prévalence du SAHOS, néanmoins il n'est pas pris en compte ici les personnes traitées d'une autre manière [1].

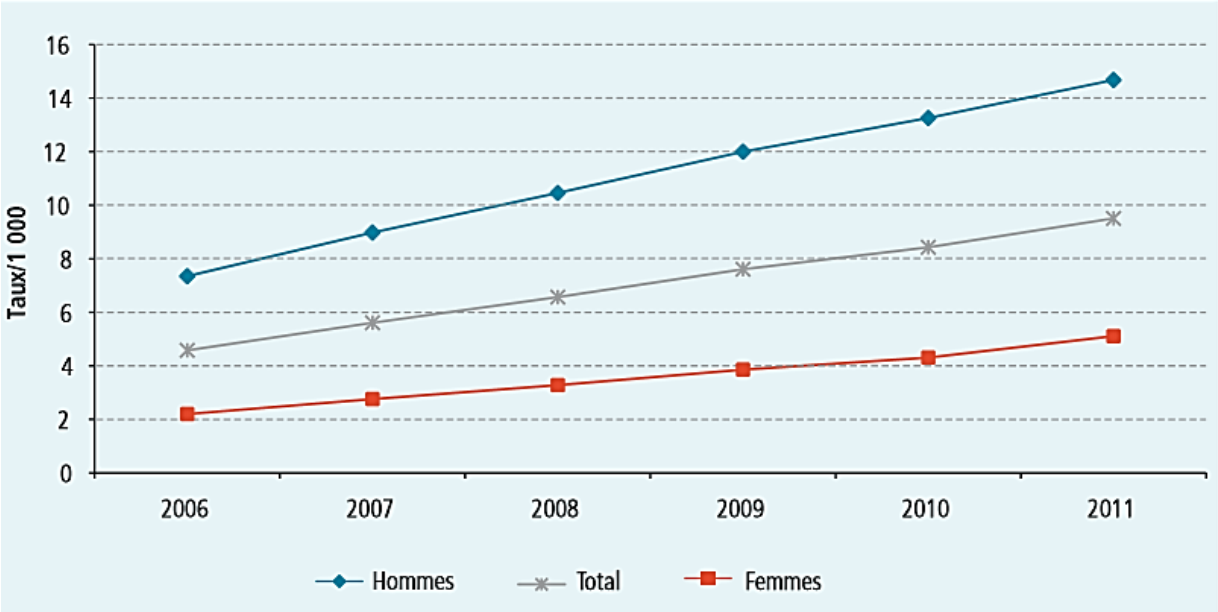


Figure 8: Taux annuels standardisés de prévalence de traitement par pression positive continue, adultes âgés de 20 ans ou plus, bénéficiaires du régime général d'assurance maladie, France 2006-2011 [1]

Etudes sur l'efficacité de la PPC :

L'efficacité de la pression positive continue commence par une bonne observance et adhésion thérapeutiques du patient. C'est un dispositif qui a un effet thérapeutique tant qu'il est utilisé, il est nécessaire de l'utiliser pendant un temps minimum chaque nuit pour que les effets puissent se répercuter sur la santé du patient.

L'observance thérapeutique est « l'ensemble des comportements de santé qui sont observés par le patient […], le degré avec lequel le patient suit les prescriptions médicales concernant le régime prescrit, l'exercice ou la prise de médicaments » [65]. Il s'agit donc d'un comportement. L'article L1161-1 du code de la santé publique définit l'éducation thérapeutique : « l'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. Elle n'est pas opposable au malade et ne peut conditionner le taux de remboursement de ses actes et des médicaments afférents à sa maladie. »

L'adhésion thérapeutique est liée à l'observance, elle prend davantage en compte la volonté du patient à prendre en charge sa maladie. Ces comportements constituent un enjeu de santé publique, en effet ils permettent de réduire les facteurs de morbidité et de mortalité, et ils améliorent l'efficacité des différentes thérapeutiques [65].

En 2002, une étude prospective évaluant le taux d'observance à la PPC a rassemblé près de 300 sujets. Ces patients avaient un IAH mesuré par polysomnographie supérieur à 20, il leur a donc été demandé de participer à l'étude, et tous ont bénéficié d'un traitement par PPC. Tous les patients inclus dans l'étude ont profité d'une session éducative avant de débuter le traitement par pression positive continue. Cette session éducative était composée d'une vidéo de présentation d'une vingtaine de minutes, ainsi que d'une discussion en tête à tête avec une infirmière qualifiée dans l'utilisation de la PPC. Une brochure sur le SAHOS et la PPC a été distribuée aux patients. Ces derniers devaient contacter les infirmières du programme tous les jours durant la première semaine, puis ils bénéficiaient d'une visite 2 semaines, 4 semaines, 3 mois et 6 mois après le début de leur traitement. Ces visites étaient l'occasion d'évaluer l'observance du patient, de prendre en charge les problèmes rencontrés, de répondre aux éventuels questionnements. Finalement, pendant cette étude menée sur 6 mois, la durée moyenne d'utilisation par nuit est restée stable (environ 5,7 heures), le

pourcentage de jours pendant lesquels la PPC était utilisée a légèrement diminué. Avec une observance à la PPC fixée à 4,5 heures par jour, à trois mois elle était de 83% et à 6 mois elle a diminuée à près de 79% [66]. De tels bon résultats sont probablement dus aux moyens mis en place pour l'éducation thérapeutique des patients avant de débuter le traitement, au suivi réalisé tout au long des 6 mois de l'étude, ainsi qu'à la réactivité des infirmières et des médecins lorsque des difficultés apparaissaient pour les patients. Il est admis que l'observance des patients prenant au long court des traitements pour des pathologies chroniques est d'environ 50% dans les pays développés [67].

En 2005, TL Giles et son équipe ont effectué une recherche d'articles dans la base de données *Cochrane Airways* [68]. Ils ont rassemblé près de 36 études rassemblant plus de 1700 personnes, afin d'évaluer l'effet de la PPC et des OAM. Ils ont pu noter une amélioration significative du score d'Epworth, qui indique la perception du patient de sa somnolence diurne, lors du traitement par pression positive continue. Lorsque le traitement par PPC est comparé au traitement par OAM, il n'y a pas de différence retrouvée quant à l'évaluation de la somnolence diurne, mais il est retrouvé une différence significative pour l'index d'apnées hypopnées, celui-ci est davantage diminué grâce au traitement par pression positive continue. Il est également possible de noter un nombre d'éveils nocturnes plus restreint en cas de traitement par PPC par rapport à l'utilisation d'orthèses d'avancée mandibulaire.

Une étude réalisée sur plus de 1000 patients a mis en avant une relation entre la sévérité subjective de la somnolence diurne ainsi que la fréquence des apnées et des hypopnées et l'usage prolongé de la PPC. En effet, plus les patients étaient sujets à une importante somnolence diurne ou à une grande importance des événements d'apnées ou d'hypopnées, plus ils utilisaient la PPC sur le long terme. Dans cette étude, la PPC était toujours utilisée chez 86% des patients avec un IAH supérieur à 30 et un *ESS* supérieur à 10 au bout de 3 ans, puis ce pourcentage semblait se stabiliser à 68% après environ 4 ans d'ancienneté d'utilisation. L'utilisation médiane par nuit de la PPC était approximativement de 5,7 heures pour les personnes qui ont continué le traitement. La plupart des personnes qui arrêtent le traitement par PPC le font à cause des effets indésirables du dispositif et le manque de bénéfices perçus. Une telle observance a probablement été rendue possible par l'éducation thérapeutique qui a été dispensée aux patients avant de commencer à les traiter avec la PPC [69].

McNicholas fait état d'une utilisation limité de la PPC chez certains patients. Il émet l'idée de coupler la PPC à une thérapeutique pharmacologique qui pourrait apporter des effets bénéfiques additionnels aux patients qui ne réussissent pas à garder leur dispositif plus de la moitié de la nuit [70].

Parallèlement aux études menées sur l'observance à ce dispositif, de nombreuses études sont menées pour mesurer l'efficacité de la PPC sur divers paramètres cardiovasculaire détériorés lors du SAHOS.

Dans son étude sur la survenue d'événement cardiovasculaire chez des hommes atteints de SAHOS traités ou non avec un dispositif de pression positive continue, Marin et son équipe ont mis en évidence une incidence d'effets cardiovasculaires fatals et non-fatals supérieure pour les patients atteint de SAHOS sévère que pour les autres groupes. En effet, la perspective était meilleure pour les patients traités par PPC, pour les simples ronfleurs, ainsi que pour les patients atteints de SAHOS moins sévère (IAH < 30) ou pour les personnes faisant partie du groupe contrôle, sans qu'il n'y ait de différence significative entre ces groupes. De la même manière, la survenue d'événements cardiovasculaire ne différait pas entre les patients atteint de SAHOS léger à modéré (IAH < 30), qu'ils soient traités par pression positive continue ou pas. Enfin, le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire des patients avec un IAH inférieur à 30, traités ou non, de tous les patients traités par PPC et des patients avec de simples ronflements n'est pas différent de celui des personnes en bonne santé. Ce risque est augmenté seulement pour les patients atteints de syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil sévère qui ne sont pas traités par PPC. Il est montré dans cette étude qu'un tel risque peut être diminué dans cette population par la prise en charge de la pathologie par PPC, à raison d'une utilisation quotidienne minimale de 4 heures [54].

La plupart des études sur le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil se font sur une population majoritairement masculine. Une étude de cohorte a été lancé en Espagne, rassemblant plus de 1100 femmes, toutes ont bénéficié d'une étude de leur sommeil par polysomnographie ou par polygraphie ventilatoire et ont été référées à un groupe selon leur indice d'apnées hypopnées. Si ce dernier était inférieur à 10, les patientes faisaient partie du groupe contrôle, s'il était supérieur elles étaient diagnostiquées SAHOS et classées selon la sévérité de leur syndrome : léger à modéré pour un IAH compris entre 10 et 30, sévère pour un IAH supérieur à 30. Finalement, les patientes avec un IAH supérieur à 30 et celles avec un IAH comprit entre 10 et 30 avec un score d'Epworth supérieur à 10 se voyaient proposer

un traitement par PPC. Celles qui n'étaient pas traitées ainsi que les personnes qui portaient moins de 4 heures le dispositif faisaient partie du groupe non-traité. Les résultats sur les taux de mortalité cardiovasculaire vont dans le même sens que les études précédentes, il est plus élevé pour les personnes souffrant de SAHOS sévère n'étant pas traitées que pour le groupe contrôle composé des patientes ayant un IAH inférieur à 10. Le SAHOS sévère non traité est un prédicteur indépendant de la mortalité cardiovasculaire, ce qui n'est pas le cas pour les patientes traitées ainsi que celles ayant un IAH inférieur à 30 n'étant pas traitées. Ainsi, un traitement par pression positive continue pour les personnes ayant un indice d'apnées hypopnées supérieur à 30 permet, indépendamment d'autres facteurs, de diminuer le risque de mortalité cardiovasculaire [71].

Une autre équipe s'est penchée sur l'effet de la PPC sur les risques cardio-vasculaires. N. Buchner et son équipe ont recruté dans leur clinique du sommeil, dans les années 1990, près de 450 patients atteints de SAHOS. Tous ont bénéficié pendant une nuit d'une étude polysomnographique de leur sommeil, ce qui a permis de les classer selon la sévérité de leurs troubles. Un IAH compris entre 5 et 15 définit ici un SAHOS léger, si l'IAH est compris entre 15 et 30, le SAHOS est dit modéré, enfin s'il est supérieur à 30, le SAHOS est classé comme sévère. Le traitement par pression positive continue a été proposé aux personnes atteintes du syndrome dans ses formes les plus sévères (IAH > 15), ainsi que pour les patients ayant un SAHOS léger accompagné d'une somnolence diurne importante. Pour les autres patients et ceux refusant la PPC, une orthèse d'avancée mandibulaire a été proposée, ceux qui refusaient ces deux dispositifs sont restés sans traitement. C'est donc près de 360 patients traités : près de 340 personnes ont accepté la PPC, et 20 personnes ont choisi d'utiliser l'OAM. La période médiane de suivi dans cette étude prospective a été de 72 mois, la moyenne de suivi étant significativement différente entre le groupe traité et le groupe non traité. L'étude des indices d'apnées hypopnées des patients traités par PPC permet de mettre en évidence une diminution significative de cet indice pendant la période de suivi, même pour les patients souffrant de ce syndrome plus légèrement. Ils ont relevé plus d'événements cardiovasculaire dans le groupe de patients non traités que dans le groupe de patients traités. Les patients ayant choisi d'être traités, peuvent espérer une plus grande chance de survie sans événement dans 10 ans. Ces résultats sont issus d'une cohorte essentiellement masculine, en effet, sur les 450 personnes incluses, seulement 65 sont des femmes, il est donc difficile d'extrapoler ces constats à la population féminine [72].

Une équipe Espagnole s'est penchée sur le lien entre le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil et la survenue d'infarctus du myocarde. Ils ont comparé la fréquence de SAHOS dans une population présentant un infarctus du myocarde et dans une population contrôle, ils ont également souhaité évaluer l'impact de la PPC sur la survenue de nouveaux épisodes d'infarctus du myocarde ou de revascularisation. 192 patients avec un infarctus du myocarde aigu ont été inclus dans cette étude prospective, 96 personnes ont été incluse dans le groupe témoin, ils ont tous été suivis en moyenne 5 à 8 ans. Un IAH supérieur à 5 chez ces patients permettait de diagnostiquer un SAHOS et de leur proposer la PPC après leur avoir présenté toutes les mesures diététiques et des conseils d'hygiène du sommeil. Une utilisation de la PPC supérieure à 3,5 heures par nuit en moyenne était nécessaire pour que la prescription soit maintenue. Cette équipe a pu montrer qu'il y a une association indépendante entre le SAHOS diagnostiqué avec un IAH supérieur à 5 et l'infarctus du myocarde. De plus, le premier épisode de revascularisation arrive plus rapidement chez les patients qui n'ont pas souhaité traiter leur SAHOS que chez les patients qui sont sous PPC. Enfin, les patients qui n'ont pas de SAHOS et ceux qui sont traités ont moins de risque de présenter un épisode récurent d'infarctus du myocarde que les patients qui ont un SAHOS non traité [73].

Pour mesurer la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients atteint de SAHOS ayant subi une intervention coronarienne, une équipe a effectué une étude de cohorte rétrospective [74]. Elle a rassemblé les patients qui ont eu une étude polysomnographique dans une clinique du Minnesota aux Etats-Unis, et qui ont également subi une intervention coronarienne percutanée dans cette même clinique. Cette équipe a sélectionné des patients qui avaient un IAH supérieur à 15 et les a ensuite classés selon la sévérité de leur syndrome et selon s'ils étaient traités ou non. Il ressort dans leur étude que le groupe de patients atteint de SAHOS et traité par PPC a un risque statistiquement significatif plus petit de mort pour cause cardiaque au bout de 5 ans que les patients atteints de SAHOS non traités. Des résultats identiques se retrouvent pour les patients atteints de SAHOS sévère (IAH > 30), mais pas pour des SAHOS plus léger (IAH entre 15 et 30). Néanmoins, il n'y a pas de différence quant à la survenue d'événements cardiaques adverses majeurs entre le groupe de patients traités et le groupe de patients non traités. Il est ainsi important de proposer aux patients qui subissent une intervention coronarienne percutanée un traitement pour le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil s'ils en souffrent, afin de réduire le risque de décès pour cause cardiaque.

En 1996, une équipe a évalué le rôle de la PPC sur les niveaux d'endothélinee-1 circulante chez un petit groupe de patients atteints de SAHOS [75]. Ces niveaux étaient plus élevés pour les patients atteints de syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil n'ayant pas d'hypertension artérielle que chez les personnes faisant partie du groupe contrôle. Après 3 mois de traitement par PPC, les niveaux chez ces patients n'avaient pas diminués, l'étude n'a malheureusement pas été poursuivie au-delà de ces trois mois.

Peu de temps après, une autre équipe a souhaité également évaluer l'effet du traitement par pression positive continue sur le niveau d'endothélinee-1 chez des patients atteints de SAHOS [76]. Elle a étudié le sommeil de 22 patients par polysomnographie, et a constitué un groupe témoin de 12 personnes en bonne santé. Les 22 patients atteints de SAHOS se sont vu proposer un traitement par PPC. Avant leur traitement, les patients souffrant d'apnées et d'hypopnées pendant leur sommeil ont un taux d'endothélinee-1 plus élevé que les personnes du groupe contrôle. Un traitement par PPC pendant au moins 5 heures sur une seule nuit permet de diminuer significativement le niveau plasmatique d'endothélinee-1 au réveil.

Enfin, plus récemment, une autre équipe a décidé d'étudier les niveaux d'enthotheline-1 circulante et également les niveaux plasmatiques de son précurseur : big ET-1, qui a un temps de demi-vie plus long [77]. Le but est d'évaluer l'effet du traitement par PPC bien conduit (plus de 4 heures par nuit) pendant un peu plus de 100 jours, sur ces deux paramètres. Les échantillons sanguins ont été prélevés chez les patients et le groupe témoin avant de dormir, puis pendant le sommeil, et à leur réveil. L'étude statistique de leurs données ne montre pas de différence significative entre les groupes quant aux niveaux d'endothélinee-1. En revanche, les niveaux de big ET-1 sont significativement plus élevés au lever pour les patients souffrant de SAHOS et n'étant pas traités par rapport aux niveaux retrouvés chez les personnes faisant partie du groupe témoin et les personnes traitées ainsi que par rapport aux niveaux normaux. Alors, une bonne observance de la PPC permettrait de faire diminuer le big ET-1, précurseur de l'endothélinee-1 responsable de nombreux effets cardiovasculaires.

Diverses études ont montré une bonne efficacité de la PPC sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire, mais elle reste limitée par l'observance des patients. Les équipes de recherches ayant obtenu les meilleurs résultats, d'un point de vu observance des patients, proposaient une prise en charge globale, avec un programme d'éducation thérapeutique et

un suivi qui ont semblé porter leurs fruits. D'autre part, pour optimiser les bons résultats obtenus grâce à la PPC, il serait intéressant d'évaluer le bénéfice apporté par l'ajout d'une thérapeutique pharmacologique pour diminuer les lésions cardiovasculaires crées par l'hypoxie intermittente, principal mécanisme mis en jeu dans le SAHOS.

L'efficacité de la PPC sur la diminution du nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil est prouvée dans de nombreuses études, ce qui permet d'avoir un dispositif remboursé par l'assurance maladie en France. Cela permet également aux différentes sociétés savantes d'émettre des recommandations quant à la prescription de thérapeutiques du SAHOS [37].

Prescription et prise en charge [Annexe 4] :

C'est le praticien formé à la pathologie du sommeil qui décide de traiter son patient atteint de SAHOS par PPC. Les dispositifs de PPC sont mis à la disposition du patient par des prestataires de services et des distributeurs de matériel médical. Ces dispositifs peuvent être pris en charge par l'assurance maladie une fois l'accord du médecin-conseil reçu, via des forfaits de prestation inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables ou LPPR. Le remboursement par l'assurance maladie se fait sous condition d'utilisation du dispositif. En effet, une télé-observance permet d'enregistrer les temps d'utilisation de la PPC par le patient. Il faut donc, que sur une période de 28 jours, l'appareil ait été utilisé pendant au minimum 84 heures, à raison d'au moins 3 heures par 24h, 20 jours par mois. En cas de non-observance objectivée par la télé-observance, l'assurance maladie se réserve le droit de diminuer son taux de remboursement. Ceci est répercuté sur les prestataires de service et ne doit pas avoir d'incidence sur le remboursement auprès des patients. Les forfaits de location comprennent la livraison du matériel, son entretien, mais aussi le suivi du traitement du patient, le contrôle régulier de son observance, la fourniture des consommables (raccords entre le masque et le générateur) ainsi que des masques adaptés au patient (3 unités par an) [37] [61].

2.4.5. Règles hygiéno-diététiques

Les nombreuses études sur le sujet ont la même conclusion, l'obésité est fréquemment associée au syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil. Ceci est dû entre autre, comme cela l'a été décrit précédemment, au poids exercé par la masse graisseuse sur le pharynx, conduisant à son collapsus. La prévalence de SAHOS est plus grande chez les personnes présentant un indice de masse corporelle élevé que chez les personnes ayant un indice de masse corporelle se situant dans la normale [4]. Le gain de poids est corrélé à une augmentation de l'index d'apnées hypopnées, ceci est décrit dans la *Sleep Heart Health Study*, en effet dans cette étude, environ 40% des personnes ayant un IAH entre 5 et 15 sont obèses. Cette proportion augmente quand le SAHOS devient plus sévère (60% des personnes ayant un IAH supérieur à 30 sont obèses) [3] [42].

Le surpoids et l'obésité chez l'adulte sont les facteurs modifiables les plus importants du SAHOS. Plusieurs études ont démontré qu'une perte de poids peut conduire à réduire la sévérité du SAHOS [4]. Ainsi, la SPLF et les autres sociétés savantes qui ont participé à l'élaboration de recommandations sur la prise en charge des patients atteints de SAHOS, recommandent aux patients obèses ou en surpoids atteints de syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil qu'ils bénéficient de conseils alimentaires et plus globalement d'une prise en charge nutritionnelle, en vue d'une réduction pondérale [42], bien que cette perte de poids ne s'accompagne pas nécessairement du traitement total du SAHOS [78].

Bien que le traitement par pression positive continue ait fait ses preuves et demeure le traitement de référence du SAHOS, ses effets sont limités sur les paramètres métaboliques liés au syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil, et l'adhérence à ce traitement reste limité et compromet son efficacité. Il parait alors important d'intégrer l'exercice physique et la perte de poids dans la prise en charge de ces patients.

Devant l'ampleur que prend la sédentarité dans la société actuelle, l'Organisation Mondiale de la Santé a défini l'activité physique : « On entend par activité physique tout mouvement produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique. ». Il est ajouté que chez l'adulte, une activité physique régulière et adaptée permettrait de réduire, entre autre, le risque de cardiopathie coronarienne [79]. Il est possible de faire varier l'intensité de l'activité physique, elle sera modérée lors d'activités qui accélèrent sensiblement la fréquence cardiaque et qui demandent un effort moyen, elle sera

élevée lors d'activités qui demandent un effort important et lorsque la fréquence cardiaque s'accélère considérablement [80].

Début 2016, une loi visant à moderniser notre système de santé est parue au Journal Officiel de la République Française. L'article L1172-1 du code de la santé publique, détaille cette loi en ce qui concerne l'activité physique des patients atteints d'une affection de longue durée. Il est énoncé que le médecin traitant peut prescrire une activité physique adaptée à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical du patient atteint d'une affection de longue durée. Le 30 décembre 2016, le décret n°2016-1990 expose les conditions d'application de cet article grâce à deux annexes, il est publié au Journal officiel de la République française le lendemain. Ce décret est entré en vigueur le 1er mars 2017. Ceci témoigne de la volonté d'une prise en charge pluridisciplinaire des pathologies chroniques, et met en avant l'importance de la pratique d'activité physique pour tout le monde, y compris les personnes atteintes d'affections de longue durée.

Plusieurs équipes de recherche se sont penchées sur le rôle de l'activité physique dans la récupération cardiaque après une intervention coronarienne percutanée ou après un infarctus du myocarde.

Une méta-analyse de 5 études a mis en évidence la diminution de l'indice d'apnées hypopnées après un exercice physique, ceci s'expliquerait grâce à la diminution de la redistribution des fluides vers le haut du corps en position allongée, la stabilisation de la sensibilité des chémorécepteurs, l'amélioration de la résistance nasale ainsi que le renforcement des muscles dilatateurs du pharynx, la perte de poids et l'amélioration de la qualité du sommeil. [78]

Une équipe chinoise a effectué une autre méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, afin d'évaluer les effets de la pratique d'exercices lors de la réhabilitation cardiaque chez des patients ayant subi une intervention coronarienne percutanée [81]. La réhabilitation cardiaque proposée aux patients comprend un entraînement à l'exercice, de l'éducation thérapeutique, un support psychologique et la revue de règles hygiéno-diététiques, entre autres. Elle a pu inclure dans sa méta-analyse 6 études, rassemblant près de 680 patients qui étaient partagés en deux groupes égaux en nombre : groupe contrôle et groupe exercice. Il ressort de cette étude que l'exercice n'est pas clairement associé à une réduction de décès cardiaque, de récurrence d'infarctus du myocarde ou de ré-intervention coronarienne

percutanée. Il est tout de même important de noter que l'intensité et la fréquence de l'activité physique proposée dans chacune des études rassemblées ici, ne sont pas standardisées.

Malheureusement, cette dernière méta-analyse ne différenciait pas les patients atteints de syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil. Les épisodes chroniques d'apnées et d'hypopnées, entraînent un phénomène d'hypoxie et de réoxygénation qui a un impact sur le système cardiovasculaire.

Ceci ouvre la porte à de nouvelles voies de recherche pour améliorer la prise en charge des patients atteints de SAHOS, et permet de proposer aux patients des thérapeutiques variées. La prise en charge des patients doit être variée et multidisciplinaire, et doit inclure la perte de poids et l'activité physique [40]. Le but reste de réduire la survenue de pathologies cardiovasculaires dans cette population, et limiter les lésions qu'elles peuvent provoquer.

De plus, les sociétés savantes qui ont participé à l'élaboration des « Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte », s'accordent à dire que la prise de benzodiazépines et d'opioïdes, ainsi que la prise d'alcool le soir pour des patients souffrants de SAHOS est déconseillée si le patient n'est pas traité. En effet, elles ont rassemblé plusieurs travaux qui rapportent un effet aggravant des benzodiazépines sur les pathologies respiratoires du sommeil préexistantes. Les molécules dites apparentées aux benzodiazépines, le zolpidem et le zopiclone (2 seules molécules apparentées aux benzodiazépines commercialisées en France) ne semblent pas avoir les effets décrits ci-dessus. La prise d'alcool au coucher aggraverait également la sévérité du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil. Pour la prise de substances opioïdes, elle est déconseillée du fait de leur effet dépresseur respiratoire [42].

Ces thérapeutiques recommandées par les professionnels des pathologies respiratoires nocturnes ont des efficacités plus ou moins avérées. Leur mise en place et leur acceptation par les patients restent limitées. Ainsi les personnes qui s'intéressent au SAHOS sont à la recherche de nouveaux mécanismes sur lesquels agir afin de trouver des thérapies complémentaires à celles existantes ou même afin de trouver des alternatives à la pression positive continue, qui reste le traitement de référence de cette pathologie. Diverses études ont déjà été menées sans aller au-delà du stade pré-clinique, les molécules testées ayant une balance bénéfice-risque défavorable, ou étant trop peu efficaces. Ceci nécessite de connaître tous les rouages de la pathologie, et c'est pour cette raison que les chercheurs ont recours à

des modèles animaux susceptibles de reproduire au mieux la pathologie et/ou ses conséquences.

2.5. Mécanismes généraux du SAHOS

Les modèles animaux créés pour mimer le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil, ont permis d'accroitre les connaissances scientifiques sur le sujet et d'en connaître les divers mécanismes, bien qu'il subsiste des zones d'ombre.

Le sommeil est une période cruciale qui met au ralenti le stress physiologique, c'est donc une période bénéfique pour le système cardiovasculaire. En effet, c'est à ce moment que l'activité du système nerveux sympathique diminue et que le système nerveux parasympathique prend le relai en réduisant le rythme cardiaque et la tension artérielle. Ainsi, les troubles respiratoires du sommeil perturbent ce moment de « repos » du système nerveux sympathique. [78]

Les apnées et les hypopnées obstructives observées pendant le sommeil de certaines personnes sont responsables d'hypoxie intermittente, de la fragmentation du sommeil et des variations de pression intra-thoracique. Comme cela est illustré sur la figue suivante, lors d'un épisode nocturne d'apnée ou d'hypopnée, le pharynx se rétrécit et peut devenir totalement imperméable au flux aérien, survient alors une diminution de la saturation artérielle en oxygène. [82] La diminution de la saturation artérielle en oxygène, observée lors des apnées et des hypopnées tout au long du sommeil des patients, caractérise les épisodes d'hypoxie intermittente. Chez ces patients, pour qui la diminution de la saturation artérielle en oxygène survient plusieurs fois par nuit, chaque nuit, l'hypoxie intermittente est qualifiée de chronique.

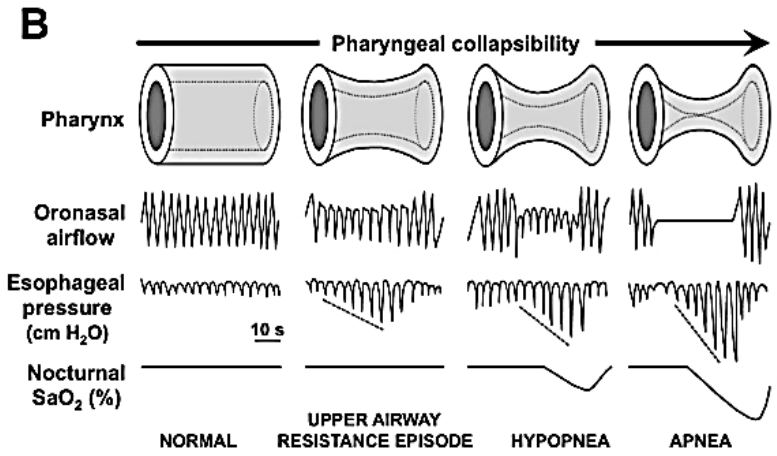


Figure 9 : Effets du collapsus pharyngé d'après M. Dematteis [82]. Plus le pharynx se collapse (de gauche à droite), moins le flux aérien oro-nasal est important, plus la pression négative dans l'œsophage devient importante, et il apparaît une diminution de la saturation artérielle en dioxygène.

Les efforts respiratoires thoraco-abdominaux augmentent, et il est observé également une poussée de tension artérielle ce qui a pour effet d'induire un micro-éveil (figure 10). Les grandes variations de pression négative dues à l'effort inspiratoire lors du collapsus des voies aériennes supérieures provoquent une pression sur les structures intra-thoraciques avoisinantes. Ceci a de nombreux effets délétères, notamment l'augmentation de la post-charge ventriculaire gauche, qui mène à l'augmentation de la consommation myocardique en oxygène. Au niveau des auricules, l'étirement provoqué mène à la stimulation de mécanorécepteurs, favorisant le développement d'arythmie auriculaire, ceci est d'autant plus vrai lorsque l'activité sympathique du système nerveux est augmentée. Cet étirement des auricules mène également à la sécrétion du peptide natriurétique auriculaire et cause une nycturie, un des symptômes du SAHOS. [78] Ce processus survenant plusieurs fois lors d'une même nuit, cause une fragmentation du sommeil. Ces effets sont plus ou moins sévères selon le degré de collapsus du pharynx. [82]

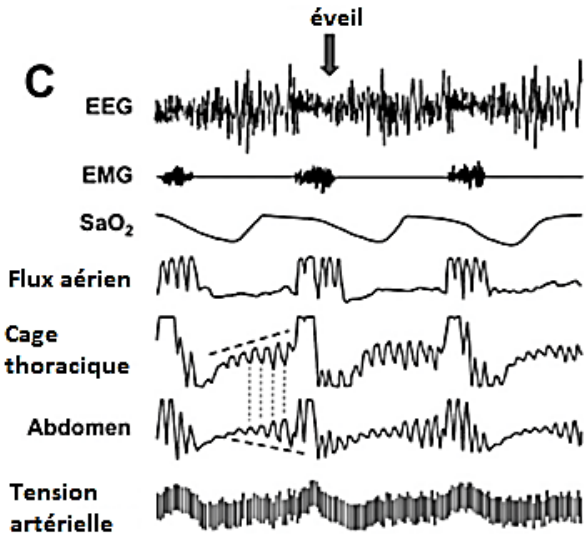


Figure 10 : Fragmentation du sommeil illustrée par un polysomnogramme. Modifiée d'après M. Dematteis [82] EEG : électroencéphalogramme ; EMG : électromyogramme ; SaO_2 : saturation artérielle en oxygène.

L'ensemble de ces trois composantes du SAHOS (hypoxie intermittente, fragmentation du sommeil et variations des pressions intra-thoraciques) induisent plusieurs troubles qui augmentent le risque cardio-vasculaire et métabolique notamment l'hyperactivité sympathique et donc de l'hypertension artérielle et une dysfonction endothéliale, une inflammation de bas grade, de l'insulino-résistance, de l'athérosclérose. [40] [44]

2.6. Modèles animaux

Les études scientifiques sur le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil ont permis de faire de nombreuses découvertes. Elles ont permis de comprendre les mécanismes mis en jeu, de découvrir quelles pathologies sont impliquées dans ce syndrome, quelles sont les conséquences du SAHOS sur la santé humaine, bien qu'il reste de nombreuses zones d'ombre. Il a été nécessaire de s'appuyer sur la contribution animale pour aller plus loin dans les recherches, lorsque par exemple il est nécessaire d'extraire et d'analyser les organes, afin de connaître la physiopathologie du SAHOS. Elle est aussi essentielle pour s'affranchir de facteurs confondant (facteurs génétiques et environnementaux par exemple) lors de l'évaluation de conditions particulières. A présent, la majorité des études sur le SAHOS se fait sur des rongeurs pour étudier les effets de l'hypoxie intermittente sur le système cardiovasculaire, qui est l'un des paramètres les plus importants du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil.

Le modèle expérimental permet d'avoir un support reproductible et standardisé du SAHOS, et donc de pouvoir isoler les différentes conséquences qui en découlent. Cela rend possible l'évaluation des traitements et l'exploration de la physiopathologie d'une maladie humaine et des pathologies qui peuvent lui être associées.

Il existe des modèles spontanés. Ce sont des animaux qui, physiologiquement, présentent des pathologies retrouvées chez l'Homme. C'est par exemple le cas du bouledogue anglais qui a une anatomie des voies aériennes supérieures anormale : son palais mou est élargi et il a un rétrécissement de l'oropharynx. Il présente alors des épisodes de désaturation d'oxygène durant son sommeil, ainsi qu'une somnolence pendant l'éveil. [82]

Afin de faire varier davantage de paramètres, il existe des modèles induits. La pathologie à l'étude peut être induite expérimentalement chez différentes espèces et races d'animaux, afin de créer un modèle avec un aspect essentiel voulant être étudié. Il existe alors de nombreux modèles pour le SAHOS, ceux-ci varient selon les équipes scientifiques qui étudient le syndrome. Ces modèles peuvent être induits chirurgicalement, ça a été le cas de chiens, d'agneaux, de babouins et de porcelets qui ont été trachéotomisés avec un tube endotrachéal occlus de manière intermittente afin de reproduire les conditions du SAHOS, ou de singes qui se sont vu injecter du collagène liquide dans leur langue et leur pharynx. La mise en œuvre de telles études est difficile car elles sont réalisées avec de grands animaux, elles peuvent être difficilement menées sur de grands échantillons, et la procédure chirurgicale peut entraîner un stress chez ces animaux. [82]

Un modèle non chirurgical est dorénavant largement utilisé. Il s'agit du modèle d'hypoxie intermittente décrit pour la première fois au début des années 1990. L'hypoxie intermittente est un paramètre retrouvé dans le SAHOS, qui consiste en une répétition de séquences d'hypoxie et de réoxygénation.

Modèle d'hypoxie intermittente :

Les plus petits animaux (rats, souris) sont placés dans des cages ou des chambres, les plus gros (porcelets) sont équipés d'un masque. Ils respirent alors alternativement un air enrichi en azote pour créer l'hypoxie, et en oxygène ou simplement de l'air pour créer la phase de réoxygénation. Lors de cette phase, l'administration d'oxygène (O_2) doit être contrôlée pour que la fraction d'O_2 inspirée ne dépasse pas 20,8% (fraction retrouvée dans l'air). Les animaux du groupe contrôle sont également placés dans des cages et des chambres, et sont

exposés à un flux d'air afin de créer les mêmes stimuli sensoriel (bruit et turbulences créés par la circulation des gaz). Le stimulus d'hypoxie intermittente est appliqué la journée, c'est le moment où les rongeurs dorment. La durée du stimulus varie selon les études (de 4 heures à 12 ou 24 heures), la fréquence des événements de désaturation pendant ces périodes est aussi modifiée. Plus la fréquence des épisodes de désaturation est grande, plus leur durée est courte, selon les études, cette fréquence varie de 120 cycles par heure à 60 cycles par heure, et peut aller dans certain cas jusqu'à 1 cycle par heure. La fraction d'O_2 inspirée est aussi un critère important, il permet de jouer sur la saturation d'oxyhémoglobine des animaux. Du choix de ces stimuli découlera la saturation artérielle en oxygène des animaux, plus les cycles d'hypoxie sont courts et nombreux, plus la SaO_2 sera diminuée grâce à une fraction d'oxygène inspirée diminuée rapidement jusqu'à 2% à 5%. Des cycles d'hypoxie trop long pourront être assimilés à une hypoxie chronique et n'illustre pas le caractère intermittent retrouvé dans le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil chez l'Homme. Alors, le choix de la fréquence et de la durée des épisodes, ainsi que le choix de la fraction d'O_2 inspiré est primordial pour mimer au mieux les événements retrouvés chez le patient atteint du SAHOS. Finalement, lorsque l'on prend en compte les caractéristiques des rongeurs et celles de la pathologie retrouvée chez l'Homme, il est préférable d'induire des cycles d'hypoxie courts, ils limitent l'hyperventilation induite par l'hypoxie et donc évitent le risque d'hypocapnie. En définitive, l'étude du nombre et de la durée des événements respiratoires chez la souris, laisse apparaître qu'un stimulus toutes les 30 à 60 secondes pendant 8 heures chaque jour correspond à une « réalité physiologique » chez les souris. [82]

Dans le domaine de la recherche, les études sur les animaux sont encouragées à être réduites. Des modèles sur cultures cellulaires peuvent être une alternative, mais ils sont difficiles à mettre en œuvre dans la recherche sur le SAHOS. En effet, des changements rapides en oxygène sur des cultures de cellules standard requièrent des dispositifs spécifiques. [82]

Pour évaluer les conséquences cardiaques de l'hypoxie intermittente, un modèle animal a été développé. Ce modèle d'ischémie/reperfusion aiguë du myocarde permet d'évaluer les effets d'un infarctus du myocarde. Dans ce cas, les artères coronaires vont être occluses puis reperfusées sur des cœurs isolés d'animaux exposés à une hypoxie intermittente chronique. Ce modèle permet de mimer les changements biologiques qui surviennent pendant un IM. [82]

Finalement, le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil a de nombreuses conséquences délétères pour le système cardio-vasculaire et notamment l'infarctus du myocarde. Nous allons voir à présent par quels mécanismes l'hypoxie intermittente en est la cause majeure.

3. Effet de l'hypoxie intermittente sur la cellule myocardique

Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil est connu pour entraîner des désordres cardiovasculaires à travers divers mécanismes initiés principalement par l'hypoxie intermittente. L'hypoxie intermittente est largement définie comme la répétition d'épisodes d'hypoxie, entrecoupés par des épisodes de normoxie [83].

L'exposition des cardiomyocytes à une hypoxie intermittente aiguë, parait être bénéfique pour la survie de ces cellules lorsqu'elle survient avant ou immédiatement après l'ischémie prolongée. Il s'agit de cardioprotection amenée par le pré-conditionnement et le post-conditionnement. De même, l'acclimatation à l'altitude est associée à des effets protecteurs sur le système vasculaire, en diminuant la tension artérielle et réduisant la mortalité cardiovasculaire [84]. En effet, les réponses physiologiques à l'hypoxie intermittente relative à l'activité en altitude diffèrent significativement des réponses apportées aux cycles caractéristiques de l'hypoxie intermittente chez les patients atteints de SAHOS [85].

Le SAHOS promeut un état inflammatoire chronique de bas niveau, ce qui est associé à une dysfonction endothéliale. Il apparaît également que l'exposition prolongée à l'hypoxie intermittente, comme c'est le cas pour les patients atteints de SAHOS, entraînerait une augmentation de la susceptibilité du myocarde aux lésions d'ischémie-reperfusion. L'hypoxie intermittente générée entraîne un stress oxydant, une hyperactivité du système nerveux sympathique et une inflammation. Les espèces réactives à l'oxygène peuvent oxyder des molécules biologiques comme les lipides, les protéines et l'ADN, et elles peuvent inhiber des fonctions biologiques. Ces espèces servent également de médiateurs de signal de transduction qui jouent un rôle critique dans le développement de maladies cardiovasculaires. L'hypoxie intermittente peut avoir plusieurs effets contradictoires sur la survie cellulaire lors de la reperfusion du muscle cardiaque après une ischémie prolongée. Ces effets dépendent de l'intensité et de la durée de l'hypoxie intermittente [84].

Ceci a été illustré récemment dans une étude dans laquelle l'équipe de recherche souhaitait évaluer l'incidence de la profondeur de l'hypoxie intermittente ainsi que sa durée [86]. Plusieurs groupes de rats ont été formés selon la durée d'exposition à l'hypoxie intermittente (30 minutes ou 4 heures) et selon la profondeur de l'hypoxie intermittente (Fraction d'oxygène inspiré de 5% pour reproduire l'hypoxie intermittente retrouvée chez les patients atteints de SAHOS, ou 10% pour créer un stress moins sévère entrecoupé de périodes de

réoxygénation) auxquelles ils ont été soumis. La procédure d'ischémie / reperfusion est initiée 24 heures après la stimulation hypoxique. Une exposition de 30 minute à l'hypoxie intermittente avec une fraction d'oxygène inspiré (FI_{O2}) à 10%, ne permet pas de faire diminuer la taille de l'infarctus des rats par rapport aux groupes contrôle. Par contre, une durée de 4 heures d'hypoxie intermittente avec une FI_{O2} à 10% permet une diminution significative de l'infarctus du myocarde par rapport au groupe contrôle. D'autre part, une hypoxie intermittente de 4 heures avec une FI_{O2} à 5% augmente significativement la taille de l'infarctus du myocarde par rapport au groupe contrôle, alors qu'elle n'est pas modifiée par une exposition chronique à l'hypoxie avec une FI_{O2} à 10%. Ceci démontre que la réoxygénation entre les périodes d'hypoxie est essentielle pour assurer une cardioprotection retardée, la profondeur et la durée de l'hypoxie sont également deux paramètres important qui peuvent modifier complètement les résultats. Un mécanisme potentiel sous-jacent au mécanisme de cardioprotection retardée peut être la génération d'espèces réactives à l'oxygène pendant l'hypoxie intermittente. En effet, l'administration d'inhibiteur de la synthase du monoxyde d'azote annulait la réduction de la taille de l'infarctus du myocarde induite par l'hypoxie intermittente aiguë. L'implication du canal K_{ATP} mitochondrial ne peut pas être niée, en effet l'administration d'une molécule qui bloque ce canal annule aussi la réduction de la taille de l'infarctus obtenue grâce à l'hypoxie intermittente. Cette étude démontre bien que divers paramètres entrent en jeu lors d'une hypoxie intermittente (HI), et que cela dépend de la profondeur ou encore de la durée d'exposition au stimulus. Ainsi la réponse cardiovasculaire à l'HI peut être bénéfique ou délétère.

3.1. Hypoxie intermittente aiguë

L'ischémie du myocarde, entraîne une hypoxie au niveau cellulaire. Lorsque ceci survient de manière répétée sur une brève période, l'expression d'hypoxie intermittente aiguë est utilisée. Les effets de l'hypoxie intermittente aiguë sont largement décrits dans la littérature, ils peuvent être bénéfiques pour la récupération cardiaque après une longue période d'ischémie. Le conditionnement du cœur, pour tolérer les effets des lésions induites par l'ischémie, est tout de même limité dans le temps.

Comme il est illustré sur la figure suivante, pour assurer une cardioprotection le pré-conditionnement ischémique doit survenir dans les 24 à 72 heures précédant l'ischémie

prolongée, ou moins de deux heures avant le début de l'ischémie. Le post conditionnement doit lui être initié dès le début de la reperfusion du muscle cardiaque. Il existe également le pré-conditionnement et le post-conditionnement hypoxique. Ils sont moins décrits dans la littérature, mais empruntent les mêmes schémas et apportent des résultats similaires que le pré-conditionnement et le post-conditionnement ischémique à une différence près : le pré-conditionnement hypoxique ne se fait que de manière retardée [82].

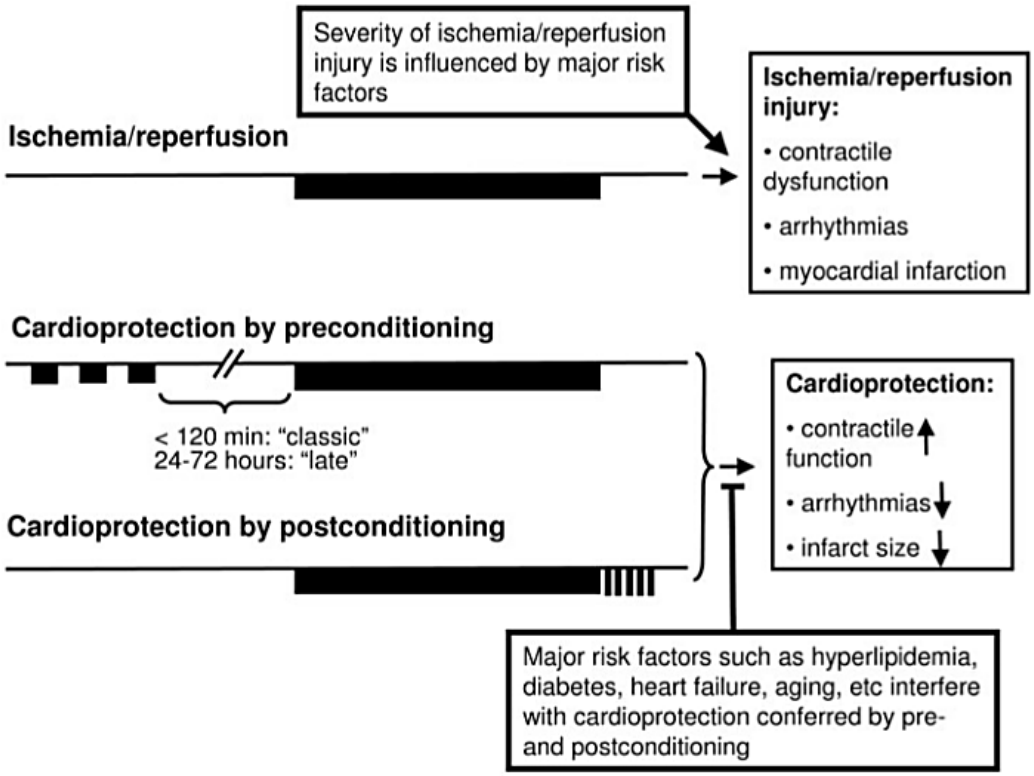


Figure 11 : Pré-conditionnement et post-conditionnement. Illustration par Ferdinandy et al [87]. Les temps d'ischémie sont représentés par les traits noirs plus épais.

3.1.1. Cardioprotection via le pré-conditionnement

La cardioprotection offerte par le pré-conditionnement ischémique a été décrite pour la première fois en 1986 [88]. L'étude menée sur des chiens, a montré une diminution significative de la taille de l'infarctus lorsque 4 séquences de 5 minutes d'ischémie entrecoupées de 5 minutes de reperfusion étaient appliquées avant une ischémie plus soutenue de 40 minutes. Suite à cette découverte, de nombreuses équipes se sont penchées sur le phénomène. Il est alors apparut que le pré-conditionnement offre une protection cardiaque, mais ceci est limité dans le temps. En effet, il est décrit un pré-conditionnement classique, et un pré-conditionnement retardé [87]. Au début des années 1990 il a été

démontré que le pré-conditionnement ischémique classique offre une cardioprotection immédiate, qui diminue au bout de 2 à 3 heures [89]. De plus, quelques années après cette découverte, la survenue d'une recrudescence de cardioprotection 24 heures après le pré-conditionnement a été décrite. Cette seconde fenêtre de protection du cœur contre les lésions létales de reperfusion peut survenir entre la 24ème et la 72ème heure après le pré-conditionnement, il s'agit du pré-conditionnement retardé. Il est considéré comme un phénomène d'adaptation dont le mécanisme est différent du pré-conditionnement classique. Le pré-conditionnement hypoxique, ne semble offrir que la cardioprotection retardée [82].

De la même manière que pour le post-conditionnement, sont initiés lors du pré-conditionnement plusieurs épisodes d'ischémie myocardique transitoire. Ces épisodes sont induits avant un épisode ischémique plus soutenu. Il apparaît que le pré-conditionnement inhibe les mêmes mécanismes que le post-conditionnement, et permet d'empêcher les lésions létales survenant lors de la reperfusion de l'organe, ce qui entraîne une diminution de la taille de la zone infarcie. [31]. Les pré-conditionnements ischémique et hypoxique sont médiés par MAPK, le NO via la *iNOS*, les canaux K_{ATP}. Le facteur HIF-1 a un rôle majeur dans la protection donnée par le pré-conditionnement. Enfin le facteur de transcription GATA-4 contribue également à l'effet cardioprotecteur de l'hypoxie intermittente en augmentant l'expression cardiaque des protéines anti-apoptotiques bcl-2 et bcl-x [82].

De nombreuses équipes de recherche se sont penchées sur les effets cardiaques de l'hypoxie en haute altitude du fait de la faible incidence d'infarctus du myocarde chez les personnes y vivant [82]. Ces personnes sont soumises à une hypoxie du fait de la diminution de la pression atmosphérique en altitude.

Lorsque des rats sont placés en conditions d'hypoxie telles qu'elles peuvent être retrouvées à une altitude de 7000 mètres, 8 heures par jours, 5 jours par semaine pendant 5 semaines, des quantités plus importantes de la MnSOD sont retrouvées dans leurs fractions mitochondriales cardiaques [90]. Ces données reliées à une précédente étude effectuée dans les mêmes conditions [91], mettent en évidence une relation linéaire négative entre l'activité de la MnSOD dans la fraction mitochondriale du myocarde et la taille de l'infarctus rapportée à la zone à risque. Cette deuxième étude montre que les conditions d'hypoxie choisies permettent de faire diminuer la taille de l'infarctus du myocarde. Le modèle choisi permet de montrer que le stress oxydatif induit par les conditions d'hypoxie intermittente en haute

altitude offre une protection cardiaque, qui est annulée lors de la supplémentation par un antioxydant.

Des rats ont été placés dans des conditions mimant celles retrouvées à une altitude de 3000 mètres, 5 heures par jours pendant 42 jours consécutifs [92]. Après un protocole d'ischémie / reperfusion, les tailles d'infarctus du myocarde mesurées étaient significativement plus petites pour les rats placés en condition d'hypoxie intermittente hypobarique chronique. L'administration d'agonistes du récepteur ryanodine du réticulum sarcoplasmique et du canal Ca^{2+} de type L du sarcoplasme entraîne une diminution de la cardioprotection apportée par les conditions d'hypoxie, en effet la taille de l'infarctus du myocarde chez ces rats est augmentée. Les effets apportés par l'hypoxie intermittente hypobarique chronique sont supposés ici être dus au maintien de l'homéostasie calcique dans les cardiomyocytes des ventricules.

Une équipe tente de démontrer que la cardioprotection apportée par l'hypoxie intermittente chronique hypobarique est liée aux canaux potassiques ATP-dépendant des mitochondries ($mitoK_{ATP}$) [93]. Pour le démontrer, des rats sont placés dans des chambres hypobariques 8 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 5 à 8 semaines. Après un protocole d'ischémie / reperfusion, il apparaît que les tailles d'infarctus du myocarde chez les rats placés en condition d'hypoxie intermittente hypobarique chronique sont diminuées significativement de 10% environ par rapport aux rats restés en condition de normoxie. Cet effet cardioprotecteur de l'hypoxie de haute altitude est aboli par l'administration d'un agent qui bloque le canal $mitoK_{ATP}$. L'ouverture de ce canal serait associée à l'activation de PKC, qui apparaît être un joueur clé dans la transduction du signal du pré-conditionnement [94]. Le modèle d'hypoxie intermittente hypobarique chronique de cette équipe a permis de mettre en évidence l'augmentation marquée de l'expression de PKC-δ dans le myocarde au niveau du ventricule gauche dans ces conditions d'hypoxie. Par ailleurs, la taille de l'infarctus du myocarde est également diminuée chez les rats placés en hypoxie intermittente hypobarique chronique. Les effets cardioprotecteurs de l'hypoxie à haute altitude sont abolis lors de l'inhibition des PKC. Enfin cette équipe s'est penchée sur la durée de protection offerte par leur modèle d'hypoxie, une fois que les rats sont placés en condition de normoxie [95]. La taille des infarctus du myocarde de rats soumis pendant 7 semaines à l'hypoxie intermittente hypobarique chronique, a été mesurée 7 jours après leur retour en condition de normoxie, puis 35 jours après et finalement 90 jours après ce retour. Une diminution significative de la

taille de l'infarctus du myocarde a été observée chez les rats retournés en condition de normoxie après 7 jours et 35 jours. Au-delà, la cardioprotection offerte par l'hypoxie hypobarique disparaît.

Le pré-conditionnement est plus difficile à mettre en œuvre en pratique que le post-conditionnement. En effet, dans le cas de l'infarctus du myocarde, il s'agit d'un événement aigu qui ne peut pas être anticipé. L'application de brèves périodes d'ischémies ou d'hypoxies avant l'ischémie plus soutenue, afin de limiter les lésions létales lors de la reperfusion, semble difficile à mettre en place. Le pré-conditionnement peut davantage être utilisé lors de chirurgies cardiaques programmées pour lesquelles des lésions peuvent être craintes. Ces périodes d'ischémie, qui entraînent une hypoxie aiguë du cardiomyocyte peuvent être apparentées à des épisodes d'angine de poitrine pouvant survenir avant un infarctus du myocarde [88].

3.1.2. Cardioprotection via le post-conditionnement

Le post-conditionnement ischémique a été mis en lumière pour la première fois en 2003, lorsqu'une équipe a montré que l'interruption de la reperfusion myocardique par trois cycles de 30 secondes d'ischémie pouvait réduire la taille de l'infarctus du myocarde chez des chiens. Alors le post-conditionnement peut être défini comme l'alternance de brèves périodes d'ischémie et de brèves périodes de reperfusion, appliquées au début de la reperfusion qui suit une période d'ischémie plus soutenue. Le but du post-conditionnement est d'assurer une protection du myocarde lors du rétablissement de la circulation sanguine dans ce muscle. C'est une technique simple et sans danger, qui doit être appliquée lors de la reperfusion du myocarde, car il a été montré que des lésions surviennent dans les minutes suivant le rétablissement de la circulation sanguine coronarienne. [23] [31] Le post-conditionnement hypoxique, confère aussi une cardioprotection. L'application de brefs épisodes d'hypoxie et de réoxygénation avant une réoxygénation plus abrupte, permet de diminuer la production de ERO, la surcharge calcique, et l'apoptose des cardiomyocytes. [82]

Le mécanisme de cardioprotection assuré par le post-conditionnement ischémique n'est pas totalement élucidé, mais les médiateurs de la mort cellulaire semblent être ciblés. Des facteurs extracellulaires, tels que l'adenosine ou la bradykinine, ou même les peptides natriurétiques ou TNF-α, joueraient un rôle important dans le mécanisme de post-

conditionnement en se liant sur des récepteurs extracellulaires des cellules placées en condition d'hypoxie, et bloqueraient l'ouverture du pore de transition de perméabilité de la mitochondrie lors de la reperfusion [23]. Ainsi, le post-conditionnement permet de diminuer les lésions de reperfusion létales via la formation et la libération de plusieurs autocoïdes et cytokines, via le maintien d'une acidose lors de la reperfusion précoce, via l'activation de protéines kinases et la préservation de la fonction mitochondriale en atténuant l'ouverture du PTPm. Ceci permet alors de réduire le stress oxydatif et la surcharge intracellulaire de calcium, l'apoptose des cardiomyocytes est atténuée, la fonction endothéliale est améliorée, mais aussi il permet de limiter l'œdème tissulaire, les lésions microvasculaires, l'accumulation de neutrophiles et retarde la restauration du pH neutre de la cellule [23] [31]. Plusieurs équipes indiquent que la voie de signalisation appelée « *reperfusion injury salvage kinase* » (RISK) serait impliquée dans la cardioprotection médiée par le post-conditionnement [89]. Il s'agit d'un groupe de protéines kinases qui, lorsqu'elles sont spécifiquement activées au moment de la reperfusion du myocarde, confèrent une cardioprotection en limitant les lésions létales. Plusieurs molécules activent la voie de signalisation RISK dont l'adenosine, la GLP-1, le peptide natriurétique atrial, il est possible de nommer aussi la cyclosporine-A qui inhibe l'ouverture du PTPm [89]. Leur action cardioprotectrice se ferait en inhibant l'ouverture du PTPm, en améliorant le captage du calcium par le réticulum sarcoplasmique et en recrutant des facteurs de la voie anti-apoptotique. L'activation de cette voie de signalisation permettrait la diminution de la taille de l'infarctus du myocarde [31].

Prenant connaissance des diverses études sur le pré-conditionnement et post-conditionnement ischémique, et des mécanismes mis en jeu, une équipe chinoise a décidé de se pencher sur le rôle du post-conditionnement hypoxique [96]. En effet, elle relève que les lésions de reperfusion myocardique sont fréquemment dues à un stress oxydatif. Ainsi le post-conditionnement hypoxique permettrait de réduire lors de la reperfusion la formation de peroxynitrite, espèce réactive de l'oxygène qui inhiberait la chaîne respiratoire de la mitochondrie ce qui induirait l'apoptose de la cellule, et réduirait de cette manière les lésions des cardiomyocytes. Les expérimentations, menées in-vitro sur des cardiomyocytes de rats, ont permis de montrer que la viabilité cellulaire est diminuée par le protocole d'hypoxie / réoxygénation et la diminution induite de peroxynitrite lors de la reperfusion ainsi que le post-conditionnement des cardiomyocytes permet d'augmenter la viabilité de ces cellules. Enfin le post-conditionnement hypoxique permet également de diminuer l'apoptose

cellulaire, de la même manière que lors de l'administration du piégeur de peroxyde. Cette équipe conclue alors que la formation de peroxynitrite induite par l'hypoxie / réoxygénation responsable des lésions sur les cardiomyocyte, est diminuée par le post-conditionnement hypoxique.

Une autre équipe a évalué les effets du post-conditionnement hypoxique sur les lésions de reperfusion myocardique [97]. Elle a démontré que la production d'espèces réactives à l'oxygène est plus importante lorsqu'il n'y a pas de processus de post-conditionnement, les protéines mitochondriales sont altérées par l'oxydation qui survient lors de la reperfusion sans post-conditionnement.

Un autre paramètre impliqué dans le dysfonctionnement du cardiomyocyte est également étudié par les chercheurs. Une équipe américaine a démontré tout d'abord que le post-conditionnement hypoxique appliqué au début de la réoxygénation myocardique permet de réduire la mort des cardiomyocytes [98]. Ensuite, le post-conditionnement des cardiomyocytes permet de diminuer la quantité d'anion surperoxyde dans ces cellules, et permet également de diminuer la peroxydation lipidique des cardiomyocytes. Enfin, elle a pu montrer que le post-conditionnement limite l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium, qui survient rapidement lors de la réoxygénation de la cellule, et diminue la concentration calcique mitochondriale, par rapport aux concentrations retrouvées lors de l'hypoxie / réoxygénation sans post-conditionnement.

Ces découvertes permettent d'étayer les connaissances sur les mécanismes qui entrent en jeu lors d'une ischémie myocardique suivie de la reperfusion de l'organe. L'hypoxie initiée avant ou après l'ischémie-reperfusion a des effets protecteurs sur les cellules, qui ne semblent pas être retrouvés chez les patients atteints de SAHOS faisant un infarctus du myocarde.

3.2. Hypoxie intermittente chronique

Il a été démontré que le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil est associé à l'ischémie myocardique, il est fréquemment retrouvé chez les patients présentant un infarctus du myocarde. Les pauses respiratoires observées la nuit chez les patients atteints de SAHOS entraînent une hypoxie intermittente au niveau cellulaire, qui se chronicise avec

l'installation de cette maladie [99]. Comme cela est illustré sur la figure suivante, le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil a trois principales composantes délétères: les micro-éveils, les changements de pression intra-thoracique et l'hypoxie intermittente. Ce dernier paramètre détient un rôle central dans la pathogénicité du SAHOS. L'hypoxie intermittente engendre des mécanismes d'adaptation chronique qui s'illustrent par l'apparition d'inflammation systémique et vasculaire, un stress oxydant et par l'hyper-activation du système nerveux sympathique. Ces trois composantes vont interagir entre elles et entraînent également l'activation de divers facteurs de transcription, notamment « *l'hypoxia inducible factor 1* » ou HIF-1, qui par exemple peut conduire à l'activation du système de l'endothéline [40]. Ces mécanismes peuvent alors expliquer l'installation des pathologies associées au SAHOS telles que l'hypertension artérielle, la dysfonction endothéliale, le remodelage vasculaire, l'AVC, l'infarctus du myocarde, le remodelage et la dysfonction cardiaque.

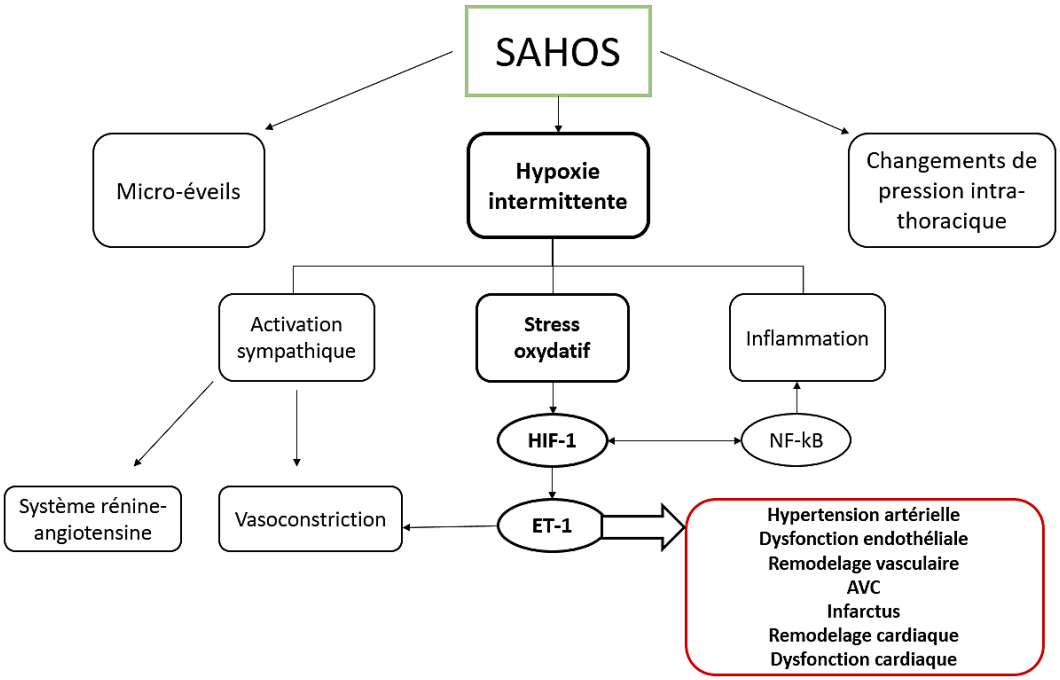


Figure 12: Conséquences du SAHOS, schéma adapté d'après E. Belaidi & al [100]

Au début des années 2000, un modèle animal d'hypoxie intermittente chronique a permis de faire plusieurs découvertes [101]. Des rats placés dans une chambre cylindrique en plexiglas, ont été soumis pendant 35 jours, à des cycles d'hypoxie et de réoxygénation pendant 8 heures chaque jour. Après avoir provoqué une ischémie suivie d'une reperfusion du myocarde, la

taille de l'infarctus engendré a pu être mesurée. Il s'avère que la taille de l'infarctus des rats soumis à une hypoxie intermittente chronique est significativement plus grande que celle retrouvée chez les rats restés en condition de normoxie. Pour les rats qui ont été soumis à l'hypoxie intermittente chronique, mais qui n'ont pas eu d'ischémie/reperfusion du myocarde, aucun signe de nécrose n'a été observé. Ceci permet de conclure que le modèle d'hypoxie intermittente chronique utilisé dans cette étude, tentant de mimer au mieux ce qui se passe chez les patients atteints de SAHOS, induit une sensibilité cardiaque à l'ischémie et à la reperfusion.

Des résultats similaires ont été obtenus quelques années plus tard [102]. En effet, Des rats ont été soumis à un environnement appauvri en oxygène cycliquement pendant 8 heures par jour sur une période de 14 jours. L'analyse des tailles d'infarctus du myocarde chez les rats en environnement normoxique et ceux en condition d'hypoxie intermittente chronique montre une différence significative. En effet, la taille de la zone infarcie est plus grande lorsque les rats sont soumis à des cycles de désoxygénation durant leur sommeil sur une longue période.

La plupart des études faisant le lien entre l'hypoxie intermittente chronique et les lésions créées lors de l'infarctus du myocarde sont expérimentales. En 2013, une étude observationnelle chez l'Homme est menée, afin d'objectiver les résultats trouvés sur les modèles animaux et cellulaires.

En 2013, Stefan Buchner et son équipe ont voulu évaluer l'impact des désordres respiratoires du sommeil sur la récupération cardiaque et la taille de l'infarctus chez des patients ayant présenté un épisode aigu d'infarctus du myocarde [99]. Ils mènent une étude observationnelle prospective sur 56 patients âgés de 18 ans à 80 ans qui présentent pour la première fois un épisode d'infarctus du myocarde. Les patients inclus dans l'étude sont soumis, 3 à 5 jours après l'intervention percutanée coronarienne de l'IM, à un enregistrement de leur sommeil par polysomnographie. Cet enregistrement a permis de déceler un trouble respiratoire du sommeil éventuel chez ces patients, et de les classer selon la sévérité de leurs symptômes : un IAH inférieur à 15 exclut le diagnostic de trouble respiratoire du sommeil. Une imagerie cardiaque a également été obtenue 3 à 5 jours après l'intervention chirurgicale, puis 3 mois plus tard, afin d'observer les volumes ventriculaires gauches, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, et d'observer l'étendue de l'infarctus. La zone à risque a été mesurée dans les 3 à 5 jours suivant l'IM puis une nouvelle fois 3 mois plus tard. La taille

finale de l'infarctus du myocarde a été mesurée 3 mois après l'épisode aigu. Les patients sont finalement séparés en 2 groupes : les patients avec un IAH supérieur à 15 (29 personnes), et ceux ayant un IAH inférieur à 15 (27 personnes). Lors de cette étude, ils ont pu observer une zone à risque mesurée 3 à 5 jours après l'IM, similaire entre les deux groupes. Pour ce qui est de la taille de l'infarctus, elle est significativement plus grande pour le groupe présentant un indice d'apnées hypopnées supérieur à 15, que ce soit au début de l'étude ou 3 mois après leur épisode d'infarctus du myocarde. La récupération myocardique est également significativement plus petite pour les personnes avec un IAH supérieur à 15. Ils notent également une diminution de la taille de l'infarctus pour les personnes ne présentant pas de troubles respiratoires pendant le sommeil, entre les premiers jours suivant l'IM et le 3ème mois suivant cet épisode. Il n'y a pas de différence pour l'autre groupe de patients. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), qui permet d'évaluer la fonction cardiaque, n'est pas significativement différente au départ entre les deux groupes. Au bout de trois mois, les patients des deux groupes ont une amélioration significative de leur FEVG, et il existe une différence significative entre les patients ayant des troubles respiratoires du sommeil et les autres. En effet, les patients avec un IAH supérieur à 15 ont une fraction d'éjection ventriculaire gauche plus petite. L'indice d'apnées hypopnées est un prédicteur significativement indépendant d'une plus grande taille d'infarctus et d'un index de récupération cardiaque diminué au bout de trois mois, alors qu'il ne l'est pas dans les 3 à 5 jours qui suivent l'infarctus du myocarde. Ces résultats concordent avec les quelques études menées sur des modèles animaux. Les troubles respiratoires du sommeil contribuent à l'expansion de l'infarctus du myocarde chez des patients présentant un épisode aigu d'IM.

3.2.1. Inflammation et activation sympathique

Dans le SAHOS, l'inflammation et l'activation du système nerveux sympathique (SN∑) sont à l'origine de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Ces paramètres sont induits par l'hypoxie intermittente.

L'activation du SN∑ est impliquée dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle chez les patients souffrant d'apnées du sommeil et ceci a pu être établi grâce à l'observation de l'augmentation des niveaux urinaires et sanguins de cathécolamines qui chutaient après un traitement efficace. L'augmentation de l'activation du SN∑ semble être maintenue par la potentialisation des chimioréflexes périphériques à l'hypoxie. [43] Cette activation du système nerveux sympathique reste élevée lorsque les patients sont éveillés. Par conséquent,

l'activité nerveuse musculaire sympathique est augmentée, et la tension artérielle diurne des patients est plus élevée. De plus, l'activation sympathique au niveau des reins entraîne la stimulation du relargage de la rénine ce qui conduit à l'augmentation des niveaux d'angiotensine II circulante et provoque une vasoconstriction. Tout ceci agit conjointement sur l'élévation de la tension artérielle chez les sujets porteurs de SAHOS. [36]

L'inflammation tient un rôle central dans la pathogénicité du SAHOS. Elle est entretenue par le stress oxydant induit par l'hypoxie intermittente, mais aussi par des pathologies comme l'obésité ou le diabète de type 2. L'inflammation créée par l'HI induit un remodelage vasculaire qui entraîne une dysfonction endothéliale et promeut l'athérosclérose. La sévérité de la désaturation nocturne en oxygène a été démontrée être prédictive d'une athérosclérose infraclinique. Une étude a pu démontrer que les lymphocytes des patients atteints de SAHOS acquièrent un phénotype avec une augmentation de leur cytotoxicité envers les cellules endothéliales ainsi que l'augmentation de leur contenu intracellulaire des médiateurs pro-inflammatoires « *tumor necrosis factor* » (TNF-α) et interleukine-8 (IL-8) et la diminution de leur contenu intracellulaire de la cytokine anti-inflammatoire IL-10. Enfin, l'activation du facteur nucléaire NF-κB (principal facteur de la réponse inflammatoire) parait centrale dans le processus inflammatoire induit par l'hypoxie intermittente, à cause de son action sur la voie biologique d'HIF-1. [43] De plus, les niveaux des médiateurs de l'inflammation comme la cyclo-oxygénase 2 ou la synthase du monoxyde d'azote inductible (*iNOS*) sont retrouvés augmentés dans une étude sur des rats soumis à une hypoxie intermittente chronique. Ils semblent participer aux lésions cardiaques créées par l'ischémie-reperfusion induite. [103]

Alors, l'inflammation systémique et les altérations vasculaires structurales et inflammatoires induisent rapidement un remodelage pré-athérosclérotique, [43] qui, comme il l'a été vu plus tôt, entre dans le processus de l'infarctus du myocarde.

3.2.2. Effets du stress oxydant sur la taille de l'infarctus du myocarde

Plusieurs données expérimentales font état d'un rôle majeur du stress oxydatif et du système endothéline dans l'augmentation de la sensibilité de l'infarctus du myocarde par l'exposition chronique à une hypoxie intermittente chez les rongeurs [100].

Les radicaux libres sont des molécules hautement réactives qui réagissent avec l'ADN et ARN, les lipides et les protéines, ce qui entrave le bon fonctionnement du métabolisme cellulaire et entraîne des lésions. Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules qui possèdent un électron non apparié dans leur couche externe, prêt à réagir chimiquement. La réaction de deux radicaux libres ensemble conduit à la formation d'un produit non radicalaire, si un radical réagit avec une molécule non radicalaire ceci forme un nouveau produit radicalaire, et propage ainsi la chaîne de réaction radicalaire. Lorsqu'un électron est transmis d'une molécule à une autre, il s'agit d'une réaction d'oxydo-réduction. [104] Parmi les principaux radicaux libres ayant des fonctions essentielles dans les cellules, on trouve les espèces réactives de l'oxygène. Les espèces réactives de l'oxygène sont des dérivés réactifs du métabolisme de l'O_2 dans tous les systèmes biologiques. [105] Elles sont produites lors de la respiration cellulaire normale, et des systèmes antioxydants enzymatiques et non enzymatiques ont évolué de sorte à pouvoir les éliminer. Quand la production des ERO dépasse la capacité cellulaire des mécanismes antioxydants à les éliminer, il survient des dommages cellulaires qui se répercutent sur les tissus. Néanmoins, dans des conditions physiologiques, le maintien d'une production de radicaux libres est fermement régulé de manière à ce qu'ils continuent à servir pour la signalisation cellulaire et activer les facteurs de transcription sensibles aux réactions d'oxydo-réduction [104].

L'homéostasie oxydative est strictement régulée afin d'éviter la survenue d'un stress oxydatif. Des systèmes de défense antioxydants ont émergés afin de participer au maintien de la balance entre les mécanismes de défense antioxydant et les systèmes de production oxydant. La balance entre les systèmes oxydants et antioxydants est perturbée par un excès de formation d'espèces réactives de l'oxygène chez les patients atteints de SAHOS [106], de plus les patients atteints par la forme sévère de SAHOS sont une capacité réduite en antioxydants [107]. Ainsi des systèmes antioxydants endogènes permettent de contrebalancer la production de ERO lors de conditions physiologiques normales. Il existe la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPX), des catalases, et également des micronutriments et vitamines exogènes [108]. Lorsque ces systèmes antioxydants sont dépassés, le stress oxydatif peut causer des dommages à l'ADN, aux protéines, aux polysaccharides, il peut également induire la péroxydation des lipides, ainsi qu'une prolifération incontrôlée et l'apoptose des cellules [108].

Les superoxydes dismutases sont des enzymes qui catalysent la dismutation de deux radicaux superoxydes pour produire un péroxyde d'hydrogène et une molécule d'oxygène. Il existe trois types de superoxyde dismutase chez les mammifères, dont une est retrouvée dans les mitochondries : la manganèse superoxyde dismutase (MnSOD), enzyme tétramérique contenant du manganèse. Il a été démontré que sa surproduction permettait de diminuer la taille de l'infarctus du myocarde chez des rats subissant une ischémie cardiaque suivie d'une reperfusion. [109]

Le principal ERO est l'anion superoxyde issu de la réduction d'une molécule d'oxygène. Il est principalement produit par la mitochondrie et les leucocytes inflammatoires au niveau du tissu cardiaque et des cellules vasculaires, à cause des lésions créées par l'hypoxie et la réoxygénation, ainsi que par l'oxydation de petites molécules de glucose et d'homocystéine. Des enzymes telles que la xanthine oxydase, les NADH/NADPH oxydases, la cyclooxygénase, la lipo-oxygénase, la NO synthase et la hème-oxygénase sont d'autres sources de ERO [104]. L'anion superoxyde est un radical plutôt faible, mais il peut donner naissance à des radicaux plus puissants en réagissant avec d'autres molécules [106].

Au niveau de la mitochondrie, l'anion superoxyde est formé grâce à la fuite de radicaux libres lors de la respiration cellulaire, appelée également phosphorylation oxydative. Il est estimé que lors de conditions normales, environ 5% de l'oxygène consommé est transformé en radicaux libres. En condition d'hypoxie, la production de ERO est augmentée, la production aérobique d'ATP est diminuée ce qui conduit à l'accumulation de produits de dégradation comme l'ADP, l'AMP, l'hypoxanthine et acide urique. Par conséquence, la glycolyse prend le relais et est augmentée, la xanthine oxydase circulante est activée. Lors de la reoxygénation, la xanthine oxydase activée utilise l'hypoxanthine et l'oxygène pour produire des radicaux libres. Les tissus abîmés par l'ischémie et la reperfusion re-larguent des métaux de transition (du fer et du cuivre), ce qui accentue la production de ERO, notamment le radical hydroxyl. [104]

La restauration de la circulation sanguine dans un tissu en situation d'ischémie ou d'hypoxie entraîne de nombreux dommages. Ils sont principalement causés par la production de radicaux libres lors de la réoxygénation du tissu. L'exposition du myocarde à l'ischémie et à la réoxygénation entraîne une dysfonction du tissu cardiaque due à la présence d'espèces réactives de l'oxygène. [104] Il a pu être montré que la production mitochondriale de ERO augmentait à mesure que la concentration en oxygène diminuait, parallèlement, la

contraction des cardiomyocytes diminuait également [110]. Une équipe a pu montrer, lors d'une étude sur des rats soumis à une hypoxie intermittente chronique, que le stress oxydatif mesuré par la production d'anion superoxyde et l'expression de la NADPH oxydase, est plus important dans le myocarde de ces rats que dans celui de ceux restés dans des conditions de normoxie [102]. De la même manière, une autre équipe a relevé une plus grande génération d'anion superoxyde, ainsi qu'une quantité plus importante de ERO chez des rats soumis à une hypoxie intermittente chronique, de même que pour la quantité d'endothéline-1 [111]. Ces augmentations ont pu être prévenues par une molécule mimant les effets de la superoxyde dismutase, ce qui laisse entrevoir un lien entre la production de ERO lors d'hypoxie intermittente chronique et les niveaux augmentés d'endothéline-1.

Une fois produit, l'anion superoxyde peut être pris en charge par l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) et donner lieu à la formation d'oxygène et de peroxyde d'hydrogène. Enfin la réaction de l'anion superoxyde avec un peroxyde d'hydrogène peut conduire à la formation d'un radical hydroxyl, qui est l'un des plus puissants oxydant. Le radical d'hydroxyl peut initier la peroxydation lipidique, peut causer la dissociation des brins d'ADN et oxyder des protéines ainsi que d'autres molécules organiques. Enfin, une dernière réaction a des conséquences importantes, c'est la réaction de l'anion superoxyde avec l'monoxyde d'azote (NO) qui est un agent vasodilatateur important, ceci conduit à la diminution de la disponibilité du NO. [104]

Le monoxyde d'azote est un facteur puissant de la relaxation vasculaire, c'est également une molécule de signalisation intracellulaire. Le NO est affecté par l'hypoxie et le phénomène d'hypoxie/réoxygénation. Il est synthétisé par les synthases du monoxyde d'azote (*NOS*), qui forment une famille de trois enzymes : *eNOS* (synthase du monoxyde d'azote de l'endothelium), l'*iNOS* (synthase du monoxyde d'azote inductible) et l'*nNOS* (synthase du monoxyde d'azote neuronale). L'oxygène est un important facteur de régulation de l'expression du gène de l'*iNOS*, en effet ce dernier peut être activé par les facteurs de transcription NFκB et HIF-1 lors de l'hypoxie, comme il l'a été démontré dans de nombreuses études in-vitro. Les taux de NO seront augmentés lors d'ischémies courtes, alors qu'ils seront diminués lors d'expositions chroniques. [104] Une équipe a pu montrer que la génération de NO via l'activation de *iNOS* par HIF-1, active la guanylate cyclase ce qui entraîne l'accroissement de la formation de cGMP [112]. La cGMP peut alors activer la protéine kinase G, ce qui conduit à l'ouverture des canaux K_{ATP} de la mitochondrie. Ainsi,

lors de l'activation brève de HIF-1, la génération de NO aiderait à prévenir la déplétion d'ATP et l'augmentation intracellulaire de calcium, et favorise alors la cardioprotection. D'autres études suggèrent que la voie de signalisation de NO atténuerait la mort cellulaire grâce à l'altération du ratio Bcl2/Bax, qui participent à l'apoptose des cellules.

Ainsi, le stress oxydatif est caractérisé par un déséquilibre entre les espèces réactives de l'oxygène et les antioxydants, en faveur des ERO [57].

Il existe peu d'études qui font le lien entre l'hypoxie intermittente chronique, pilier du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil et les lésions des cardiomyocytes survenant lors d'un infarctus du myocarde. La plupart de ces études sont faites grâce au modèle animal créé pour comprendre les divers mécanismes.

Ainsi, une équipe de scientifiques a pu observer une augmentation significative de la production cardiaque de l'anion superoxyde chez des rats soumis à l'hypoxie intermittente chronique. Les effets de l'hypoxie intermittente chronique sur la taille de la zone infarcie, et sur le stress oxydatif dans le myocarde ont pu être supprimés par l'administration de mélatonine et de tempol, mimant les effets des antioxydants et de la superoxyde dismutase, pendant toute la durée d'exposition. [102]

Une autre étude, menée sur des rats, montre des résultats identiques. Les rats ont été gardés 28 jours en condition d'hypoxie intermittente chronique, et une fois l'ischémie / reperfusion effectuée, plusieurs paramètres mesurant le stress oxydatif ont été mesurés [103]. Il en résulte une augmentation de la peroxydation lipidique via le stress oxydatif chez les rats placés en hypoxie intermittente chronique, ainsi qu'une augmentation de la taille de l'infarctus du myocarde.

Ces résultats sont étayés par une autre étude menée une nouvelle fois sur des rats. La taille de l'infarctus du myocarde est toujours augmentée chez les rats placés en condition d'hypoxie intermittente chronique, effet qui est ici annulé par l'administration d'atorvastatine pendant la durée de l'hypoxie intermittente chronique [113]. L'atorvastatine fait partie de la famille des statines qui sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, elle est largement utilisée pour le traitement de l'hypercholestérolémie et pour la prévention des maladies cardio-vasculaires. Elle est utilisée ici pour son effet antioxydant via l'augmentation de l'activité de la SOD ou l'inhibition de la NADPH oxydase. Comme cela

est attendu, la NADPH oxydase myocardique est augmentée en cas d'exposition à l'hypoxie, effet qui est annulé lors de l'administration de l'atorvastatine.

Une autre étude a été menée afin d'évaluer l'implication du stress oxydatif dans l'aggravation de l'infarctus du myocarde induite par l'hypoxie intermittente chronique [102]. Il a été trouvé une nouvelle fois que la taille de l'infarctus du myocarde était significativement augmentée chez les rats soumis à une hypoxie intermittente de manière chronique, comparativement à la taille d'infarctus du myocarde chez des rats restés en conditions de normoxie. Cette différence est atténuée lors de l'administration de tempol ou de mélatonine pendant la durée d'hypoxie intermittente chronique. En effet, que les rats soient placés en conditions de normoxie ou d'hypoxie intermittente chronique, la taille de l'infarctus ne diffère pas, elle n'est pas augmentée significativement en condition d'hypoxie intermittente chronique comme elle l'a été chez les rats non traités par tempol ou par mélatonine. Le tempol est un radical libre stable qui mime les effets de la superoxyde dismutase (SOD) en réduisant l'anion syperoxyde ($O_2^{\circ -}$). La mélatonine, quant à elle, est connue pour être un piégeur puissant des radicaux libres toxiques. Elle active également des enzymes antioxydantes et module l'expression de leurs gènes, enfin la mélatonine serait efficace pour protéger contre le relargage des espèces réactives à l'oxygène lors notamment des périodes d'ischémie et de reperfusion. Cette hormone régule le rythme circadien, et sa sécrétion se trouve être altérée chez les patients atteints de SAHOS [100].

Ces quelques études tentent de démontrer que l'exposition à une hypoxie intermittente de manière chronique augmente la taille de l'infarctus du myocarde des animaux soumis à ces essais. D'autre part, l'inactivation ou la diminution des systèmes oxydants permet d'obtenir une taille d'infarctus du myocarde plus petite. Ces découvertes permettent d'envisager la conception de thérapeutiques médicamenteuse ciblant les processus oxydants.

3.2.2.1. HIF-1

L'hypoxia-inducible factor-1 ou HIF-1 est un facteur de transcription qui joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie de l'oxygène. Il a été découvert en 1992 par Samenza et Wang, comme un amplificateur du gène de l'érythropoïétine, qui agit en réponse à l'hypoxie [114]. Il contrôle des centaines de gènes dans n'importe quel type cellulaire, et les différents types de gènes varient largement d'une cellule à une autre. C'est un complexe hétérodimérique composé de deux sous-unités protéiques sur lesquelles il est retrouvé en position N-terminal un domaine « hélice-boucle-hélice » ainsi qu'un domaine « PAS » (*Per-ARNT-Sim homology*) nécessaire à son hétérodimérisation et à la liaison à l'ADN [100]. Il y a la sous-unité HIF-α régulée par l'oxygène, et la sous-unité HIF-1β exprimée de façon constitutive [115]. Il existe 3 principaux isoformes d'HIF-α : HIF1-α, HIF2-α, HIF3-α. Les sous-unités HIF1-α et HIF2-α partagent des domaines architecturaux similaires, et ont une régulation protéolytique identique. Néanmoins l'expression tissulaire de HIF2-α est plus limitée que celle de HIF1-α. Le rôle de HIF3-α n'est pas complètement élucidé, mais il est moins lié aux autres isoformes [115].

En condition de normoxie, la sous-unité HIF-1α est continuellement synthétisée et dégradée. La dégradation de la sous-unité HIF-1α est déclenchée par sa liaison à la protéine « *von Hippel-Lindau tumor-suppressor* » (VHL), qui interagit avec la protéine C Elongin permettant ainsi le recrutement d'un complexe « ubiquitin ligase ». Puis la protéine SSAT2, qui interagit avec HIF1-α, VHL et l'Elongin C stabilise l'interaction entre ces différents composés et facilite l'ubiquitination de HIF1-α. L'ubiquitination est une étiquette pour la dégradation de HIF1-α par le protéasome [116]. La liaison de HIF1-α à la protéine VHL est rendue possible grâce à l'hydroxylation des acides aminés prolines retrouvés en position 402 et 564 du domaine de dégradation oxygène-dépendant de cette sous-unité, par une protéine appelée « *prolyl hydroxylase domain protein 2* » (PHD2) dont l'un des substrats est l'oxygène. D'autre part, le facteur FIH-1, ou « *factor inhibiting HIF*-1 », va se lier à HIF1-α et en présence d'oxygène il va hydroxyler le résidu asparagine en position 803, ce qui entraîne le blocage de l'interaction du domaine de transactivation de HIF-1α avec le co-facteur p300 [116]. Sa demi-vie est également régulée de manière dépendante à l'oxygène via la liaison compétitive avec la protéine « *heat shock protein* 90 » (HSP90) ou avec la protéine d'ancrage RACK1 qui interagit avec l'élongine C et qui permet l'ubiquitination et la dégradation de HIF-1α, indépendamment du facteur VHL. [117].

Lorsque la disponibilité de l'oxygène est réduite, c'est-à-dire en condition d'hypoxie, les activités de la dioxygénase PHD2 et du facteur FIH-1 sont diminuées [116], la dégradation de la sous-unité HIF-1α est alors inhibée ce qui lui permet de s'accumuler, d'être transloquée dans le noyau et de se lier à la sous-unité HIF-1β [117]. Lorsque les deux sous-unités α et β sont dimérisées, elles vont se lier à l'élément de réponse d'hypoxie (HRE) au niveau de la région promotrice des gènes ciblés, sur la séquence d'ADN «5'- RCGTG -3'», puis le complexe HIF-1 recrute des protéines co-activatrices qui permettent d'augmenter la transcription des séquences de gènes [115] [118].

L'hypoxie intermittente, qui survient chez les patients atteints de syndrome d'apnée du sommeil, induit l'activation de HIF-1 via des mécanismes différents de ceux qui sont mis en place lors d'une hypoxie chronique [116]. L'hypoxie intermittente déclenche la production d'espèces réactives de l'oxygène (principalement l'anion superoxyde) dépendante de la NADPH oxydase. Ceci entraîne l'activation de la phospholipase Cγ et donc la formation d'IP3 et de diacylglycérol. La liaison d'IP3 sur son récepteur permet la mobilisation intracellulaire de calcium, ce qui permet d'activer la calcium-calmodulin kinase qui va induire, avec le diacylglycérol, l'activation de la protéine kinase C. La protéine kinase C va alors stimuler la synthèse d'HIF-1α dépendante de la protéine « *mammalian target of rapamycin* » (mTOR) et inhibe la dégradation d'HIF-1α induite par PHD2. La calcium-calmodulin kinase phosphoryle le cofacteur p300, ce qui facilite son interaction avec HIF-1α et lui permet d'exercer son activité transcriptionelle lors de sa dimérisation avec HIF-1β.

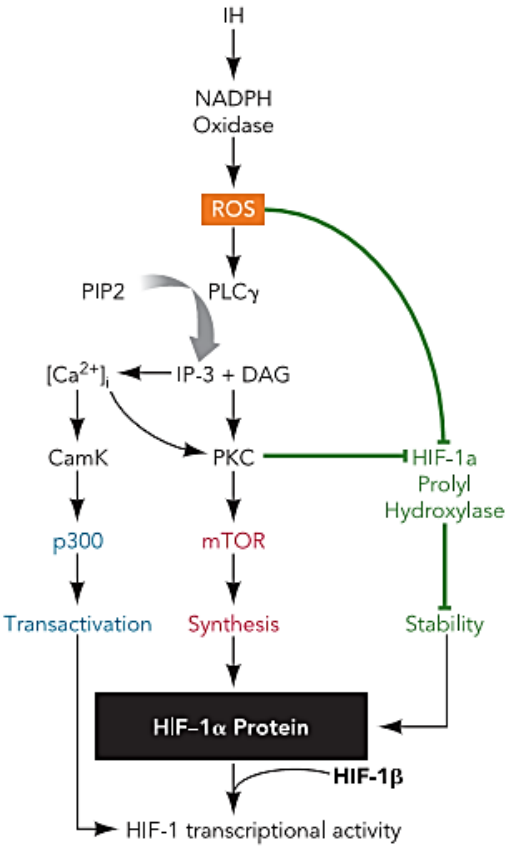


Figure 13 : Voie de signalisation de HIF-1a induite par l'hypoxie intermittente [116]

Lors de l'hypoxie intermittente, les niveaux de HIF-1α restent élevés grâce à l'activation persistante de mTOR. Il a été démontré que lors d'une exposition à l'hypoxie intermittente chronique, que l'expression de HIF-1α et son activité transcriptionelle sont augmentées de manière dose-dépendante, selon le nombre de cycles d'hypoxie et de réoxygénation. De même, l'activité de la calcium-calmodulin kinase est largement augmentée dans les cellules sujettes à l'hypoxie intermittente chronique [119]. Ce qui n'est pas le cas lors d'une hypoxie prolongée, pour laquelle HIF-1α est rapidement dégradé lors de la réoxygénation. D'autre part, plusieurs études nous laissent à penser que l'interaction entre HIF-1 et des oxydants serait impliquée dans le stress oxydatif induit par l'hypoxie intermittente chronique [119]. Il y aurait tout d'abord le déclenchement de stress oxydatif par l'hypoxie intermittente chronique via la génération d'espèces réactives de l'oxygène par la mitochondrie. En retour, cette augmentation de ERO régulerait positivement HIF-1α. Une fois activé, le complexe HIF-1 pourrait promouvoir un stress oxydatif persistant en stimulant la production d'oxydants ou en inhibant la production d'antioxydants.

Rôle d'HIF-1 :

L'HIF-1 ou *hypoxia inducible factor*-1, est le régulateur principal des gènes exprimés dans la plupart des cellules nucléées des mammifères en réponse à l'hypoxie. Il active la transcription des gènes qui codent pour des protéines impliquées dans les réponses adaptatives à la réduction de la disponibilité de l'oxygène [116]. De nombreuses protéines des gènes ciblés par HIF-1 sont identifiées, elles participent au métabolisme énergétique et glucidique, à l'angiogenèse, à la réactivité et au remodelage vasculaire, à la prolifération et la survie cellulaire. [104]

Ainsi, lors d'une hypoxie tissulaire, le facteur HIF-1 est activé dans les cellules partout dans le corps. Il a été démontré que HIF-1 orchestre l'érythropoïèse en coordonnant la régulation de l'expression de nombreux gènes codant pour des protéines responsables de l'absorption intestinale, du recyclage tissulaire et de la distribution de fer dans la moelle osseuse pour son utilisation dans la synthèse de l'hémoglobine [116]. Ainsi, lors de faibles tensions en oxygène, en se liant à l'élément de réponse à l'hypoxie du gène de l'érythropoïétine (EPO), HIF-1 va activer la transcription de ce gène et donc augmenter la production de globules rouges et ainsi augmenter la capacité de transport de l'oxygène [85]. De plus, HIF-1 active également la transcription des récepteurs à l'EPO. De la même manière, HIF-1 active de façon coordonnée la transcription de plusieurs gènes qui codent pour des facteurs de croissance angiogénique et pour des cytokines [116]. En effet, HIF-1 active la transcription du facteur « *Vascular Endothelial Growth Factor* » (VEGF), entre autres, ce qui lui permet de réguler la migration de cellules endothéliales matures vers des zones tissulaires hypoxiques, et ainsi de promouvoir l'angiogenèse dans ces tissus [85] et de permettre la réoxygénation des tissus.

Il est possible de noter également une interaction entre NF-κB (ou *nuclear factor κB*) et HIF-1 [85]. NF-κB est un médiateur clé de la réponse inflammatoire, retrouvé dans la plupart des cellules sous forme inactive. Lorsqu'il n'est plus inhibé, il migre dans le noyau de la cellule avant d'activer la transcription de gènes pro-inflammatoires responsables de l'encodage de cytokines inflammatoires (TNF-α, IL-6, IL-8), de chimiokines et de molécules d'adhésion de surface (ICAM-1). Il existe sur le site promoteur proximal du gène de HIF-1, un site de liaison à NF-κB. Ce facteur régule les niveaux basaux de l'expression du gène de HIF-1, et l'hypoxie régule positivement la transcription de HIF-1 via un mécanisme dépendant de NF-κB. Et inversement, HIF-1 peut influencer la voie de signalisation du

facteur NF-κB, ainsi, l'induction de la transcription de ce facteur en condition d'hypoxie est dépendante de la présence d'HIF-1. La surexpression de HIF-1 est responsable de l'augmentation de l'activité de NF-κB, et donc de l'augmentation de la réponse inflammatoire. Enfin ils ont une action commune sur l'augmentation de l'expression de *iNOS* qui permet l'augmentation de la biodisponibilité du NO.

La *iNOS* est une protéine aux propriétés cardioprotectrices dont la production est induite par la liaison de HIF-1 sur le site de l'élément de réponse à l'hypoxie (HRE) de la région promotrice de son gène. Une étude menée sur des cœurs de rat, a permis de mettre en évidence que l'application d'une période d'hypoxie avant l'ischémie puis la reperfusion du myocarde permet d'obtenir une protection cardiaque 24 heures après l'épisode [118]. Ces effets ont été objectivés par la diminution de la taille de l'infarctus chez les rats ayant été soumis à l'épisode aigu d'hypoxie par rapport aux rats qui ne l'ont pas eu. Les bénéfices apportés par l'hypoxie intermittente avant l'ischémie/reperfusion disparaissaient lors de l'inhibition de la *iNOS*. En effet, les tailles d'infarctus du myocarde étaient plus importantes chez les rats pour lesquels l'*iNOS* a été inhibée que chez ceux pour qui son activité a été préservée.

Afin d'étudier les multiples effets de HIF1-α in-vivo, un modèle animal a été créé. L'inactivation d' HIF1-α et HIF1-β mène à la mort embryonnaire à cause d'un développement vasculaire anormal, ainsi les recherches scientifiques sont menées sur des animaux ayant un déficit hétérozygote. [115]

En 2008, une équipe française a évalué l'implication du facteur HIF-1 et du système endothéline dans l'infarctus du myocarde sur un modèle de syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil chez le rat [120]. Elle a pu démontrer que les rats spontanément hypertendus soumis à une hypoxie intermittente pendant 14 jours présentaient une taille d'infarctus du myocarde plus grande que leurs homologues restés en condition de normoxie. Parallèlement à ces résultats, il est trouvé une augmentation des récepteurs ET-A dans le myocarde et dans les artères coronaires chez les rats spontanément hypertendus soumis à une hypoxie intermittente chronique. Le précurseur de l'endothéline-1, big ET-1 et l'ET-1 sont retrouvés aussi augmentés lors de l'exposition chronique à l'hypoxie intermittente chez les rats spontanément hypertendus. D'autre part, le facteur HIF-1 est augmenté dans les extraits nucléaires myocardiques chez ces mêmes rats. Cette équipe française a pu également montrer que lors de l'hypoxie intermittente chronique, le complexe HIF-1 se lie à l'élément

de réponse à l'hypoxie de l'endothéline-1 situé sur la région promotrice de son gène. Enfin, l'administration de bosentan, qui est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline, permet de prévenir l'augmentation de la taille de l'infarctus induite lors de l'hypoxie intermittente chronique.

Cette même équipe a cherché la possibilité d'agir sur les conséquences délétères de HIF-1 afin de bloquer les effets délétères qu'ils engendrent lorsqu'ils sont activés chroniquement. Une nouvelle fois, elle a mis en évidence le renforcement du développement d'hypertension artérielle ainsi que l'augmentation de la taille de l'infarctus du myocarde chez des rats spontanément hypertendus soumis de manière chronique à une hypoxie intermittente [100]. Ceci était accompagné d'une augmentation de l'endothélinee-1 et big ET-1 myocardique ainsi que de l'expression du récepteur ET-A. Il a été démontré que le facteur induit par l'hypoxie (HIF-1) est lié au promoteur du gène myocardique ET-1 uniquement après une exposition chronique à l'hypoxie intermittente. Finalement, l'administration pendant l'hypoxie intermittente chronique d'un antagoniste au récepteur de l'endothéline, le bosentan, permet de prévenir l'augmentation de la tension artérielle et de la taille de l'infarctus du myocarde lorsque les rats sont soumis à un protocole d'ischémie / reperfusion.

3.2.2.2. Endothéline

L'endothéline (ET) a été découverte à la fin des années 1980 [121], c'est un peptide composé de 21 acides aminés, qui existe sous trois formes : ET-1, ET-2, ET-3. Ces isoformes résultent de 3 gènes différents, ils partagent malgré tout la même structure : ils contiennent deux ponts disulfures, ainsi qu'une partie C terminale hydrophobe (acides aminés 16 à 21) indispensable à leur bioactivité. ET-2 contient deux acides aminés différents par rapport à ET-1, ils partagent 90% de séquences homologues. Quant à ET-3, il a 6 acides aminés différents par rapport à ET-1 et ET-2 et partage donc 71% d'homologies au niveau de sa séquence avec les deux autres isoformes de l'endothéline. ET-1 est l'isoforme le plus présent au niveau vasculaire. [122]

L'endothéline-1 est l'isoforme le plus abondant dans le système cardiovasculaire [121], c'est un puissant agent vasoconstricteur, produit par les cellules endothéliales [104], à partir d'un peptide précurseur formé de 38 acides aminés appelé « *big endothéline*-1 » ou big ET-1 [77]. ET-1 est également produit par le cœur, les reins, l'hypophyse et le système nerveux central. En condition physiologique, l'endothéline n'est pas un peptide circulant [122]. Une équipe

s'est arrêtée sur le fait que l'endothéline-1 a une très courte demi-vie (de 40 à 70 secondes), contrairement à son précurseur big ET-1 qui a une demi-vie de 23 minutes [77]. Ainsi, pour évaluer les effets d'un état pathologique sur les taux d'endothéline-1, les prélèvements d'ET-1 doivent être fais lors de la manifestation pathologique, ou bien le dosage de son précurseur sera conseillé.

Les récepteurs de l'endothéline:

L'endothéline 1 peut exercer ses actions biologiques grâce à l'activation de ses récepteurs. Il en existe 2 : l'ET-A et l'ET-B. Ils font partie de la famille des récepteurs transmembranaires « *guanine nucleotide-binding protein-coupled receptors* » qui contiennent 7 domaines transmembranaires composés d'acides aminés hydrophobes. Les récepteurs ET-A sont largement retrouvés dans les cellules vasculaires des muscles lisses, mais ils sont également présents dans les cardiomyocytes, les fibroblastes, les hépatocytes, les adipocytes, les ostéoblastes et les neurones du système nerveux central. Ces récepteurs présentent une affinité plus grande pour ET-1 et ET-2. Les récepteurs ET-B sont retrouvés principalement dans les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses, mais comme ET-A, ils sont également retrouvés dans d'autres types cellulaires, notamment les cardiomyocytes. L'affinité des récepteurs ET-B est identique pour les 3 isoformes de l'endothéline. [122] Selon leur localisation, leur action ne sera pas la même, ainsi la stimulation de ET-A et ET-B au niveau des cellules musculaires lisses entraîne une vasoconstriction, alors que l'activation du récepteur ET-B situé sur les cellules endothéliales entraîne la libération de NO et / ou de prostacycline ce qui entraîne une vasodilatation [121].

Activités de l'endothéline :

La liaison de l'endothéline 1 à ses récepteurs entraîne l'activation d'une protéine G. Cette protéine est composée de 3 sous-unités : α, β, et γ, elle est associée à la membrane cellulaire. Dans sa forme inactive, la sous-unité α est liée à la guanosine diphosphate (GDP), le changement de GDP pour la guanosine triphosphate (GTP) entraîne la dissociation de la sous-unité α des deux autres sous-unités β et γ, toutes restant ancrée à la membrane. Cette dissociation mène à l'activation de la phospholipase PLCβ qui hydrolyse les phospholipides membranaire pour conduire à la formation de deux seconds messagers : le diacylglycérol hydrophobe qui reste dans la membrane, et l'inositol triphosphate (IP3) soluble. IP3 diffuse dans le cytosol et permet l'activation des canaux calciques du réticulum sarcoplasmique, ce

qui entraîne l'augmentation de la concentration calcique du cytosol et entraîne la contraction cellulaire. [122]

Plusieurs études sur des animaux font état d'une réponse contractile dans les artères coronaires à l'ET-1 plus importante lors de la ligature de ces artères puis leur reperfusion chez les animaux. Ces observations suggèrent alors que l'ischémie myocardique suivie d'une reperfusion accroit la réactivité vasculaire à l'ET-1, ceci serait dû à une régulation positive du récepteur ET-A dans les artères coronaires lors de l'ischémie/reperfusion. [121].

Il a été établi également que l'endothéline-1 est impliquée dans l'activation des neutrophiles qui sont supposés être d'important contributeurs des lésions causées sur les tissus lors de la reperfusion du myocarde ischémique, ainsi que dans l'augmentation de la production de l'anion superoxyde qui est une espèce réactive de l'oxygène [121] [123].

Une étude menée sur des lapins a démontré que la réduction volontaire de la libération myocardique d'ET-1 lors d'un épisode aigu d'ischémie/reperfusion, amène une protection cardiaque [123]. D'autre part, en bloquant le récepteur ET-A après l'ischémie/reperfusion, la perte des cardiomyocytes via l'apoptose est diminuée dans la zone à risque d'infarctus du myocarde. Enfin, cette étude sur des myocytes isolés du ventricule a montré que lors de l'ischémie/reperfusion, l'endothéline-1, via la stimulation des récepteurs ET-A, augmente largement la surcharge en Ca^{2+} des cardiomyocytes, et ainsi provoque la mort cellulaire.

Expression de l'endothéline :

L'expression de ET-1 est stimulée par divers facteurs de croissance, cytokines et substances vasoactives comme la thrombine, TNF-α, IL-1, TGF-β, les lipoprotéines oxydées de faible densité, l'angiotensine II et la bradikinine [121], ce qui lui confère diverses propriétés notamment vasoconstrictrices, pro-inflammatoires et promotrices de la croissance cellulaire. ET-1 est impliquée dans plusieurs voies de signalisation physio-pathologiques associées à des maladies cardiovasculaires [100].

Il convient de noter que le facteur HIF-1 est également connu pour coder le gène de l'endothéline-1 en situation d'hypoxie. En analysant le gène codant pour l'endothéline-1, une équipe a pu mettre en évidence la présence d'un site de liaison à HIF-1 sur le facteur de transcription de l'ET-1 [124]. Cette réponse à l'hypoxie nécessite 3 sites adjacents de liaison pour des facteurs de transcription, afin de former un complexe fonctionnel de réponse à

l'hypoxie [125]. Ces sites adjacents permettent la liaison de GATA-2, AP-1 et NF-1, et en cas de mutation de GATA-2 ou AP-1, l'activation hypoxique du promoteur d'ET-1 peut être restaurée grâce à la surexpression des facteurs homologues et par la surexpression de HIF-1α ou de la protéine activatrice p300.

Plusieurs équipes ont mis en évidence une corrélation entre l'augmentation des taux sanguins de big ET-1 et ET-1, ainsi que la tension artérielle chez les patients atteints de SAHOS. Des niveaux élevés d'ET dans le plasma chez l'Homme ont également été décrits lors de conditions particulières telles que l'infarctus du myocarde [126]. Une autre équipe a pu montrer l'effet de l'endothéline-1 lors d'un infarctus du myocarde induit sur des rats [127]. Tout d'abord, la concentration de ET-1 et ET-2 dans le plasma et dans le tissu cardiaque est augmentée après l'occlusion et la reperfusion de l'artère coronaire. En effet, l'administration une fois la reperfusion engagée, d'un anticorps dirigé contre ET-1 permettait d'obtenir des tailles d'infarctus plus petites. Des études plus poussées ont permis de mettre en évidence l'accroissement de la biosynthèse de ET-1 dans les cardiomyocytes en situation d'hypoxie, ceci surviendrait principalement lors de la phase d'ischémie [121] [128]. L'expression des récepteurs ET-A et ET-B est également augmentée lors d'une ischémie dans les cardiomyocytes [128]. Des niveaux élevés de ET-1 après un infarctus du myocarde seraient associés avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité [123].

Une étude menée sur 23 patient atteints de syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil, a permis de mettre en évidence une augmentation des niveaux d'endothéline-1 circulante, par rapport à une soixantaine de personnes en bonne santé [75]. Le dosage de marqueurs plasmatiques de l'endothélium vasculaire chez des patients diagnostiqués SAHOS après l'étude par polysomnographie de leur sommeil, a permis de mettre en évidence l'augmentation significative d'endothéline-1 chez ces patients [129]. Une autre étude confirme cette augmentation plasmatique d'ET-1 pour des rats placés en condition d'hypoxie intermittente pendant 11 jours [130]. Les récepteurs de l'endothéline, et plus particulièrement ET-A, sont régulés positivement par l'hypoxie intermittente et la réponse vasculaire à l'ET-1 est également augmentée. Il a aussi été trouvé que l'endothéline-1 peut augmenter l'activité de la NADPH oxydase et de l'expression de HIF-1 en partie grâce à ses récepteurs ET-A, ce qui conduit davantage à la production de l'anion superoxyde et à l'activité de HIF-1 [100].

Le ciblage de l'endothéline myocardique semble porter ses fruits quant à la réduction de la taille de l'infarctus du myocarde ou à la diminution des lésions myocardiques lors de l'ischémie de ce muscle. Le bosentan, antagoniste des récepteurs de type A et B de l'endothéline, a été étudié en 2006 par une équipe indienne [131]. Grâce à leur modèle d'ischémie et de reperfusion myocardique chez le rat, qui permet de mimer l'infarctus du myocarde, elle a pu mettre en évidence une diminution statistiquement significative de la zone infarcie chez les rats traités par cette molécule. Les dommages myocardiques, comme la nécrose de ce tissu musculaire ainsi que l'infiltration de cellules inflammatoires et l'œdème du myocarde, étaient prévenus significativement par le traitement par le bosentan qui a été administré une fois que l'artère coronaire antérieure gauche a été occluse. La même année, une équipe étudie un antagoniste sélectif du récepteur ET-A de l'endothéline : le BQ-123 [132]. Elle a pu montrer une diminution significative de la taille de l'infarctus des rats traités par BQ-123 après l'ischémie / reperfusion myocardique par rapport aux rats n'ayant pas reçu ce traitement durant la période d'ischémie. Enfin, une équipe chinoise a étudié l'effet d'un antagoniste des récepteurs à l'endothéline de type A et B sur les lésions myocardiques créées par l'ischémie et la reperfusion chez les rats [133]. Elle a pu montrer que l'injection intra-péritonéale de l'antagoniste des récepteurs ET-A et ET-B juste avant l'occlusion coronarienne, permettait d'obtenir une diminution significative de la taille de l'infarctus du myocarde. D'autre part, cet antagoniste permettait de diminuer significativement les niveaux d'endothélinee-1 dans le sang lors de l'ischémie du myocarde et lors de sa reperfusion.

Le rôle de l'endothéline et de ses récepteurs dans le développement de pathologies cardiovasculaires, dont l'infarctus du myocarde, est bien documenté, néanmoins l'utilisation des antagonistes au récepteur de l'ET-1 est limité au traitement de l'hypertension pulmonaire. La sécurité de ces drogues a été entachée par la survenue avec une grande incidence d'effets indésirables tels qu'une hépato-toxicité, des maux de tête et des œdèmes [100]. Ceci limite alors leur utilisation, et d'autres molécules ayant un mode d'action proche doivent être cherchées, afin de bénéficier des bons résultats obtenus sur les pathologies cardiovasculaires, sans les effets indésirables observés.

3.2.2.3. Stress du réticulum endoplasmique

Le stress du réticulum endoplasmique peut survenir lors de conditions physiologiques et pathologiques, il est impliqué dans des pathologies liées au SAHOS comme l'athérosclérose, le diabète ou les pathologies cardiaques ischémiques. [134]

Le stress du réticulum endoplasmique (RE) détient un rôle central dans les pathologies cardiovasculaires. Certaines études ont démontré qu'il existe un stress du RE dans le cœur et dans le cerveau de rongeurs lors d'une exposition chronique à l'hypoxie intermittente. L'augmentation de l'expression de HIF-1α suite à un stress du réticulum endoplasmique a également été démontrée. [134]

La dérégulation de l'homéostasie calcique ou l'accumulation de protéines non-repliées dans le RE déclenche l'activation de l'*unfold protein response* (UPR) qui permet de rétablir l'équilibre du réticulum endoplasmique. Néanmoins, lorsque le stress du RE est excessif et prolongé, l'UPR favorise la mort cellulaire. [135]

Le rôle du stress du réticulum endoplasmique dans la susceptibilité à l'ischémie/reperfusion du myocarde créée par l'hypoxie intermittente aiguë a été étudié [134]. Il a été montré que l'hypoxie intermittente induite chez les souris cause un stress du réticulum endoplasmique au niveau cardiaque lors de l'ischémie/reperfusion. De plus, l'inhibition de ce stress du réticulum endoplasmique, a permis d'abolir l'augmentation de la taille de l'infarctus du myocarde et l'augmentation de l'activation de HIF-1 causées par l'hypoxie intermittente. Enfin, il a pu être établi que le stress du réticulum endoplasmique pendant l'hypoxie intermittente peut activer HIF-1 dans le myocarde.

L'équipe de G. Bourdier a étudié l'effet de l'exercice physique pratiqué à haute intensité sur le stress du réticulum endoplasmique induit par l'hypoxie intermittente et son impact sur la taille de l'infarctus du myocarde [136]. Cette étude a été menée sur des rats, qui ont été classés dans 4 groupes : dans le premier groupe, les rats étaient placés en condition de normoxie et aucun exercice ne leur était proposé, dans le deuxième, les rats étaient placés dans un environnement les soumettant à une hypoxie intermittente et aucun exercice ne leur était proposé, dans le troisième groupe, les rats étaient placés en condition de normoxie mais ils étaient soumis à de l'exercice physique de haute intensité, enfin le dernier groupe de rats était soumis à un environnement les soumettant à une hypoxie intermittente et à de l'exercice

physique. Finalement, en cas de sédentarité, l'hypoxie intermittente chronique augmente significativement la taille de l'infarctus du myocarde, ce qui peut être prévenu par l'exercice physique pratiqué à haute intensité. Elle a trouvé des quantités plus importantes des protéines membranaires du réticulum endoplasmique en combinaison avec les molécules chaperonnes du RE chez les rats sédentaires soumis à une hypoxie intermittente chronique, ce qui est le signe d'un stress du RE. La pratique de l'exercice de haute intensité prévient le stress du RE médié par l'HI chronique. En condition de normoxie, l'exercice à haute intensité n'a pas d'impact sur la taille de l'infarctus du myocarde. L'exercice à haute intensité a été préféré à celui à moyenne intensité pour ses effets plus rapides sur les performances physiques et sur les adaptations mitochondriales.

Le ciblage de l'axe ERO – HIF-1 – ET-1 semble être prometteur pour diminuer les lésions cardiaques créées par l'hypoxie intermittente chronique. Plusieurs potentiels agents pharmacologiques ont été identifiés. Il apparaît que le stress oxydatif est largement présent dans le SAHOS, alors, des molécules antioxydantes ont été étudiées pour tenter de limiter ces désordres créés par l'hypoxie intermittente chronique. Les larges effets bénéfiques antioxydants et anti-inflammatoires des statines nécessitent d'être confirmés dans des essais cliniques à grande échelle pour espérer pouvoir les utiliser en prévention ou en traitement des complications cardiovasculaires associées au syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil [100]. Récemment, un nouvel effecteur de lésions myocardiques en condition d'hypoxie intermittente chronique est apparu. En effet le stress du réticulum endoplasmique semble détenir une place importante dans la pathogénicité du SAHOS lors d'un infarctus du myocarde et retient l'attention des chercheurs qui s'intéressent au sujet.

THÈSE SOUTENUE PAR : Marie MONTJAUX

TITRE :

SYNDROME D'APNEES HYPOPNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL ET INFARCTUS DU MYOCARDE : REVUE DES MECANISMES MIS EN JEU; ETAT DES LIEUX DES THERAPEUTIQUES PREVENTIVES ET CURATIVES

CONCLUSION :

Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil touche entre 5 et 15% de la population générale, et encore trop peu de personnes présentant des symptômes évocateurs de cette pathologie suivent un traitement.

L'enjeu pour les scientifiques est de comprendre les nombreux mécanismes de ce désordre respiratoire nocturne afin d'anticiper et de limiter ses effets délétères. En effet le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil cause divers troubles : fragmentation du sommeil causée par les micro-éveils, changements de la pression intra-thoracique et hypoxie intermittente, qui est le pilier de cette pathologie en termes de répercussions cardiovasculaires et métaboliques. L'hypoxie intermittente induit une inflammation systémique, une activation sympathique et un stress oxydatif qui vont agir de concert pour provoquer de nombreux effets sur le système cardio-vasculaire. Ces changements désorganisent les équilibres cellulaires et moléculaires, et ont un impact qui peut être positif ou négatif selon la durée, la fréquence et la profondeur des signaux envoyés. Ceci peut être observé au niveau des cellules contractiles cardiaques : l'hypoxie intermittente peut être protectrice ou délétère lors d'une ischémie suivie d'une reperfusion du myocarde. A l'échelle humaine, cela interroge sur les effets du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil. En effet, à partir de quel stade ce syndrome est-il néfaste ? Peut-il être, dans sa forme légère, protecteur pour le myocarde ?

Il est admis que le SAHOS dans sa forme la plus sévère cause des dommages sur les cellules myocardiques lors d'un infarctus du myocarde. Afin de trouver des traitements complémentaires ou alternatifs au traitement actuel de référence (la pression positive continue qui ne résout pas tous les problèmes associés au SAHOS), les recherches se sont orientées vers les mécanismes mis en jeu par l'hypoxie intermittente tels que l'inflammation de bas grade, le stress oxydatif ou encore l'activation du système nerveux sympathique. Cependant à ce jour, aucun traitement ciblant ces mécanismes n'a montré d'effet plus bénéfique que la PPC. Concernant l'ischémie-reperfusion

myocardique, de nouveaux mécanismes pourraient représenter à ce jour des cibles thérapeutiques intéressantes. Il s'agit de l'activation du facteur de transcription induit par l'hypoxie et appelé hypoxia inducible factor-1 ou encore du stress du réticulum endoplasmique.

Le pharmacien est le professionnel de santé qui rencontre le plus fréquemment les patients ayant des pathologies chroniques. Son rôle est essentiel pour les aider à prendre en charge leurs diverses pathologies, en effet son implication dans le domaine de la santé publique et de l'éducation thérapeutique est largement souhaitée par les autorités sanitaires françaises. Il doit rester vigilant quant aux interactions qu'il peut y avoir entre certains médicaments et l'état de santé du patient, notamment la prise de benzodiazépines ou de médicaments dérivés opioïdes chez un patient qui présente un SAHOS et qui n'est pas traité, du fait du risque de dépression respiratoire engendrée par ces classes thérapeutiques. Au comptoir, toute demande spontanée de traitements pour le ronflement, la fatigue ou la somnolence diurne, doit amener à un questionnement plus approfondi du patient, d'autant plus lorsque cette demande est faite par une personne présentant des facteurs de risque du SAHOS. Le pharmacien peut garder en mémoire le questionnaire de Berlin qui permet d'évaluer le risque pour le patient d'avoir un SAHOS. En cas de doutes du pharmacien sur l'état de santé de son patient, il parait judicieux de le faire se rapprocher de son médecin traitant. Le pharmacien n'est pas là pour poser un diagnostic mais il doit pouvoir écarter tout risque de pathologie chronique chez son patient avant de lui proposer une prise en charge des symptômes qu'il présente. Des affiches qui ont été faites par la Fédération française de cardiologie [Annexe 5], peuvent être affichées dans les officines afin de sensibiliser les patients sur ce syndrome sous diagnostiqué en France. De la même manière, l'organisme Cespharm, entité de l'Ordre National des Pharmaciens, propose le téléchargement sur son site d'une brochure sur le SAHOS et les maladies cardiovasculaires. Celle-ci peut être proposée aux patients, afin de les sensibiliser sur le SAHOS et les répercussions qui en découlent lorsqu'aucun traitement n'est mis en place.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 28/11/2017

LE DOYEN

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Christophe RIBUOT

Bibliographie

[1] C. Fuhrman, «Le syndrome d'apnées du sommeil en France: un syndrome fréquent et sous-diagnostiqué.,» *BEH 44 - 45,* 12 Novembre 2012.

[2] T. Young, «The occurence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults.,» *The new england journal of medecine,* vol. 328, n° %117, pp. 1230 - 1235, 1993.

[3] P. Escourrou, «Quelle approche clinique et quelle procédure diagnostique pour le SAHOS?,» *Rev Mal Respir,* vol. 27, pp. 115-123, 2010.

[4] P. E. Peppard, «Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults.,» *American Journal of Epidemiology,* vol. 177, n° %19, pp. 1006-1014, 2013.

[5] J. Hung, «Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men,» *The Lancet,* vol. 336, pp. 261-264, 1990.

[6] R. S. Leung, «Sleep apnea and cardiovascular disease,» *Am J Respir Crit Care Med,* vol. 164, pp. 2147-2165, 2001.

[7] R. L. Drake, Gray's - Anatomie pour les étudiants, Elsevier Masson SAS, 2006.

[8] A. Pinto, «Revisiting cardiac cellular composition,» *Circ res,* vol. 118, n° %13, pp. 400-409, 2016.

[9] C. Kholer, «Université Médicale Virtuelle Francophone,» 2010-2011. [En ligne]. Available: http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie2/site/html/3.html. [Accès le 30 Mai 2017].

[10] Jean-Michel André et Jacques Poirier, «Faculté de médecine Pierre et Marie Curie - UPMC,» [En ligne]. Available: http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.9.4.3.html. [Accès le 4 Juin 2017].

[11] C. A. Walker, «The structure and fonction of the cardiac myocyte : a review of fundamental concepts,» *The journal of thoracic and cardiovascular surgery,* pp. 375-382, 1999.

[12] J. Lanner, «Ryanodine receptors : Structure, expression, molecular details, and function in calcium release,» *Cold Spring Harb Perspect Biol,* pp. 1-21, 2010.

[13] M. Michalak, «Endoplasmic and sarcoplasmic reticulum in the heart,» *Trends Cell Biol,* vol. 19, n° %16, pp. 253-259, 2009.

[14] G. Derrickson, Tortora B., Principles of Anatomy and Physiology, John Willey & Sons, 2006.

[15] A. Wagner, «Evolution de la maladie coronaire en France de 2000 à 2007,» *Bulletin épidémiologique hebdomadaire,* pp. 415-419, 8 Novembre 2011.

[16] J.-P. Bassand, «Les syndromes coronaires aigus (SCA),» *Haute Autorité de Santé,* pp. 1-11, 2007.

[17] European Society of Cardiology, «Third universal definition or myocardial infarction,» *European Herat Journal,* vol. 33, pp. 2551-2567, 2012.

[18] Inserm, «Atherosclérose,» Février 2014. [En ligne]. Available: https://inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/atherosclerose. [Accès le 1 Juin 2017].

[19] European Society of Cardiology, «ECS guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation,» *European Heart Journal,* vol. 32, pp. 2999-3054, 2011.

[20] P. Golstein, «Cell death by necrosis : towards a molecular definition,» *Trends in biochemical sciences,* vol. 32, n° %11, pp. 37-43, 2006.

[21] J. D. McCully, «Differential contribution of necrosis and apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury,» *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* vol. 286, pp. 1923-1935, 2004.

[22] R. Taylor, «Apoptosis : controlled demolition at the cellular level,» *Nature review - Molecular cell biology,* vol. 9, pp. 231-241, 2008.

[23] M. Ovize, «Postconditionning and protection from reperfusion injury : where do we stand?,» *Cardiovascular research,* vol. 87, pp. 406-423, 2010.

[24] B. Redfors, «Myocardial infarct size and area at risk assessment in mice,» *Exp Clin Cardiol,* vol. 17, n° %14, pp. 268-272, 2012.

[25] D. Glogar, «Definition and significance of the area at risk in myocardial infarct and the ischemic border zone in acute myocardial infarct,» *Acta med austriaca Suppl,* n° %136, pp. 1-40, 1986.

[26] C. Seiler, «The human coronary collateral circulation : development and clinical importance,» *European Heart Journal,* vol. 34, pp. 2674-2682, 2013.

[27] M. P. Maxwell, «Species variation in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischemia : a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction,» *Cardiovascular research,* vol. 21, pp. 737-746, 1987.

[28] K. A. Reimer, «The wavefront phenomenon of ischemic cell death,» *Circulation,* vol. 56, n° %15, pp. 786-794, 1977.

[29] School of health sciences , «The University of Nottingham,» [En ligne]. Available: http://www.nottingham.ac.uk/nursing/practice/resources/cardiology/acs/stelevated.php. [Accès le 1 Juin 2017].

[30] E. Braunwald, «The stunned myocardium : prolonged, postischemic ventricular dysfunction,» *Circulation,* vol. 66, pp. 1146-1149, 1982.

[31] D. Yellon, «Myocardial reperfusion injury,» *N Eng J Med,* vol. 357, n° %111, pp. 1121-1135, 2007.

[32] G. Morciano, «Mechanistic role of mPTP in Ischemia-Reperfusion injury,» *Adv Exp Med Biol,* vol. 982, pp. 169-189, 2017.

[33] D.-B. Zorov, «Regulation and pharmacology of the mitochondrial permeability transition pore,» *Cardiovascular research,* vol. 83, pp. 213-225, 2009.

[34] P. M. Kang, «Morphological and molecular characterization of adult cardiomyocytes apoptosis during hypoxia and reoxygenation,» *Circulation research,* vol. 87, pp. 118-125, 2000.

[35] B. Freud, «Apoptosis is initiated by myocardial ischemia and executed during reperfusion,» *J Mol Cell Cardiol,* vol. 32, pp. 197-208, 2000.

[36] P. Lévy, «Obstructive sleep apnoea syndrome,» *Na. Rev. Dis. Primers,* vol. 1, pp. 1-20, 2015.

[37] Haute Autorité de Santé, «Évaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux – Volet médico-technique,» HAS, Saint-Denis La Plaine, 2014.

[38] C. Arnaud, «HP2 Laboratoire,» [En ligne]. Available: http://hp2.ujf-grenoble.fr/lhypoxie/. [Accès le 21 Mai 2017].

[39] Y. Dauvilliers, «Quelle évaluation préthérapeutique d'un patient avec SAHOS nouvellement diagnostiqué?,» *Rev. Mal. Respir,* vol. 27, pp. 124-136, 2010.

[40] M. Destors, «Physiopathologie du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil et de ses conséquences cardio-métaboliques,» *Presse Med,* 2017.

[41] P. C. Deegan, «Pathophysiologiy of obstructive sleep apnea,» *Eur. Respir. J,* vol. 8, pp. 1161-1178, 1995.

[42] M.-F. Vecchierini, «Stratégie thérapeutique du SAHOS intégrant les traitements associés?,» *Rev Mal Respir,* vol. 27, pp. 166-178, 2010.

[43] P. Lévy, «Sleep apnoea and the heart,» *Eur Respir Rev,* vol. 22, pp. 333-352, 2013.

[44] J.-L. Pépin, «Obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome : put CPAP efficacy in a more realistic perspective,» *Thorax,* vol. 67, n° %112, pp. 1025-1027, 2012.

[45] D. Junquero, «Syndrome métabolique : Quelle définition pour quel(s) traitement(s) ?,» *M/S,* vol. 21, n° %112, pp. 1045-1053, 2005.

[46] N. S. Cherniack, «New mechanisms for the cardiovascular effects of sleep apnea,» *Am J Med,* vol. 109, pp. 592-594, 2000.

[47] T. Saito, «Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction,» *Critical Care Medecine,* vol. 19, n° %17, pp. 938-941, 1991.

[48] Y. Peker, «An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease,» *Eur Respir J,* vol. 13, pp. 179-184, 1999.

[49] H. Schäfer, «Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease,» *Cardiology,* vol. 92, pp. 79-84, 1999.

[50] T. Mooe, «Sleep-disordered breathing and coronary artery disease. Long term prognosis,» *Am J Respir Crit Care Med,* vol. 164, pp. 1910-1913, 2001.

[51] C.-H. Lee, «Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effet o microvascular perfusion,» *Chest,* pp. 1488-1495, 2009.

[52] E. Shahar, «Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the sleep heart health study,» *Am J Respir Crit Care Med,* vol. 163, pp. 19-25, 2001.

[53] S. Leão, «Effect of obstructive sleep apnea in acute coronary syndrome,» *Am J Cardiol,* pp. 1084-1087, 2016.

[54] J.-M. Marin, «Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure : an observational study,» *Lancet,* vol. 365, pp. 1046-1053, 2005.

[55] F. Garcia-Rio, «CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction,» *International Journal of Cardiology,* vol. 168, pp. 1328-1335, 2013.

[56] J. Xie, «Nocturnal hypoxemia due to obstructive sleep apnea is an independent predictor of poor prognosis after myocardial infarction,» *J Am Heart Assoc.,* pp. 1-8, 2016.

[57] M. Arzt, «Sleep-disordered breathing and coronary artery disease,» *Can J Cardiol,* vol. 7, pp. 909-917, 2015.

[58] M. Johns, «The Epworth Sleepiness Scale,» [En ligne]. Available: http://epworthsleepinessscale.com/. [Accès le 20 Mai 2017].

[59] F. Portier, «Traitement du SAHOS par ventilation en pression positive continue (PPC),» *Rev Mal Respir,* vol. 27, pp. 137-145, 2010.

[60] B. Fleury, «Traitement du SAHOS par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM),» *Rev Mal Respir,* vol. 27, pp. 146-156, 2010.

[61] *Vidal Tarex,* Issy les Moulineaux: Vidal France, 2016.

[62] M. Blumen, «Traitement chirurgical du SAHOS,» *Rev Mal Respir,* vol. 27, pp. 157-165, 2010.

[63] Agir à dom., «L'apnée du sommeil,» [En ligne]. Available: http://www.agiradom.com/nos-prestations/assistance-respiratoire/lapnee-du-sommeil/. [Accès le 25 Mai 2017].

[64] Ministère des solidarités et de la santé, «Les dispositifs médicaux,» 28 Avril 2016. [En ligne]. Available: http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux. [Accès le 25 Mai 2017].

[65] A. Lamouroux, «Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous?,» *Rev Mal Respir,* vol. 22, pp. 31-34, 2005.

[66] D. Sin, «Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. A population-based study,» *Chest,* vol. 121, pp. 430-435, 2002.

[67] E. Sabate, «Adherence to long-term therapies : Evidence for action,» World Health Organisation, Genève, 2003.

[68] T.-L. Giles, «Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults,» *The cochrane Database of Systematic Reviews,* 2006.

[69] N. McArdle, «Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome,» *Am J Respir Crit Care Med,* vol. 159, pp. 1108-1114, 1999.

[70] W. McNicholas, «Compliance with nasal CPAP therapy for obstructive sleep apnoea : how much in enough?,» *Eur Respir J,* vol. 10, pp. 969-970, 1997.

[71] F. Campos-Rodriguez, «Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. A cohort study,» *Ann Intern Med,* vol. 156, n° %12, pp. 115-122, 2012.

[72] N. Buchner, «Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk,» *Am J Respir Crit Care Med,* vol. 176, pp. 1274-1280, 2007.

[73] F. Garcia-Rio, «CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction,» *Internation Journal of Cardiology,* vol. 168, pp. 1328-1335, 2013.

[74] A. Cassar, «Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention,» *JACC,* vol. 50, n° %114, pp. 1310-1314, 2007.

[75] S. Saarelainen, «Circulating endothelin-1 in obstructive sleep apnea,» *Endothelium,* vol. 5, pp. 115-118, 1997.

[76] B. G. Phillips, «Effets of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure,» *Journal of hypertension,* vol. 17, n° %11, pp. 61-66, 1999.

[77] W. Jordan, «Obstructive sleep apnea: Plasma endothelin-1 precursor but not endothelin-1 levels are elevated and decline with nasal continuous positive airway pressure,» *Peptides,* vol. 26, pp. 1654-1660, 2005.

[78] S. Javaheri, «Sleep apnea,» *JACC,* vol. 69, n° %17, pp. 841-858, 2017.

[79] Organisation Mondiale de la Santé, «Organisation Mondiale de la Santé,» [En ligne]. Available: http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/fr/. [Accès le 28 Mai 2017].

[80] Organisation Mondiale de la Santé, «Organisation Mondiale de la Santé,» [En ligne]. Available: http://www.who.int/dietphysicalactivity/physical_activity_intensity/fr/. [Accès le 28 Mai 2017].

[81] X. Yang, «Effects of exercise-based cardiac rehabilitation in patients after percutaneous coronary intervention : A meta-analysis of randomized controlled trials,» 17 Mars 2017. [En ligne]. Available: https://www.nature.com/articles/srep44789. [Accès le 28 Mai 2017].

[82] M. Dematteis, «Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: contribution of animal models to understanding of the human disease,» *ILAR Journal,* vol. 50, n° %13, pp. 262-281, 2009.

[83] J. A. Neubauer, «Physiological and pathoshysiological responses to intermittent hypoxia,» *J Appl Physiol,* vol. 90, pp. 1593-1599, 2001.

[84] A.-M. Park, «Effects of intermittent hypoxia on the heart,» *Antioxidants & redox signaling,* vol. 9, n° %16, pp. 723-729, 2007.

[85] J.-F. Garvey, «Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome : the role of intermittent hypoxia and inflammation,» *Eur Respir J,* vol. 33, n° %15, pp. 1195-1205, 2009.

[86] P. C. Béguin, «Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia,» *J Appl Physiol,* vol. 99, pp. 1064-1069, 2005.

[87] P. Ferdinandy, «Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning,» *Pharmacol Rev,* vol. 59, n° %14, pp. 418-458, 2007.

[88] C. Murry, «Preconditioning with ischemia : a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium,» *Circulation,* vol. 74, n° %15, pp. 1124-1236, 1986.

[89] D. J. Hausenloy, «Preconditioning and postconditioning : underlying mechanisms and clinical application,» *Atherosclerosis,* vol. 204, pp. 334-341, 2009.

[90] P. Balkova, «N-acetylcysteine tractment prevents the up-regulation of MnSOD in chronically hypoxic rat hearts,» *Physiol Res,* vol. 60, pp. 467-474, 2011.

[91] F. Kolar, «Pole of oxidative stress in PKC-d upregulation and cardioprotection induced by chronic intermittent hypoxia,» *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* vol. 292, pp. 224-230, 2007.

[92] H.-J. Ma, «Chronic intermittent hypobaric hypoxia ameliorates ischemia/reperfusion-induced calcium overload in heart via Na+/Ca2+ exchanger in developing rats,» *Cell Physiol Biochem,* vol. 34, pp. 313-324, 2014.

[93] J. Neckar, «Effects of mitochondrial K-ATP modulators on cardioprotection induced by chronic high altitude hypoxia in rats,» *Cardiovascular research,* vol. 55, pp. 567-575, 2002.

[94] J. Neckar, «Increased expression and altered subcellular disctribution of PKC-d in chronically hypobaric rat myocardium : involvement in cardioprotection,» *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* vol. 288, pp. 1566-1572, 2005.

[95] J. Neckar, «Myocardial infarct size-limiting effect of chronic hypoxia persists for five weeks of normoxic recovery,» *Physiol Res,* vol. 53, pp. 621-628, 2004.

[96] H.-C. Wang, «Hypoxic postconditioning enhances the survival and inhibits apoptosis of cardiomyocytes following reoxygenation : role of peroxynitrite formation,» *Apoptosis,* vol. 11, pp. 1453-1460, 2006.

[97] G. Serviddio, «Brief hypoxia before normoxic reperfusion (postconditioning) protects the heart against ischemia-reperfusion injury by preventing mitochondria peroxyde production and glutathione depletion,» *FASEB J.,* vol. 19, pp. 354-361, 2005.

[98] H.-Y. Sun, «Hypoxic postconditioning reduces cardiomyocytes loss by inhibiting ROS generation and intracellular Ca2+ overload,» *Am J Physiol Circ Physiol,* vol. 288, pp. 1900-1908, 2005.

[99] S. Buchner, «Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction,» *European Heart Journal,* vol. 35, pp. 192-199, 2014.

[100] E. Belaidi, «Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications,» *Pharmacol Ther,* pp. 1-11, 2016.

[101] M. Joyeux-Faure, «Chronic intermittent hypoxia increases infarction in the isolated rat heart,» *J Appl Physiol,* vol. 98, pp. 1691-1696, 2005.

[102] A. Ramond, «Oxidative stress mediate cardiac infarction aggravation induced by intermittent hypoxia,» *Fundam Clin Pharmacol,* vol. 27, n° %13, pp. 252-261, 2013.

[103] H.-M. Yeung, «Cardioprotective effects of melatonin against myocardial injuries induced by chonic intermittent hypoxia in rats,» *J Pineal Res,* vol. 58, n° %11, pp. 12-25, 2015.

[104] L. Lavie, «Obstructive sleep apnoea syndrome - an oxidative stress disorder,» *Sleep Medicine Reviews,* vol. 7, n° %11, pp. 35-51, 2003.

[105] Rochette L. et Vergely C., «Forgotten Radicals in Biology,» *Int J Biomed Sci,* n° %14, pp. 255-259, 2008.

[106] L. L. &. P. Lavie, «Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS : the oxidative stress link,» *Eur Respir J,* vol. 33, n° %16, pp. 1467-1484, 2009.

[107] M. Yamauchi, «Oxidative stress in obstructive sleep apnea,» *Chest,* vol. 127, pp. 1674-1679, 2005.

[108] T. Kietzmann, «Reactive oxygen species in the control of hypoxia-inducible factor-mediated gene expression,» *Semin Cell Dev Biol,* vol. 16, pp. 474-486, 2005.

[109] Z. Chen, «Overexpression of MnSOD protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in transgenic mice,» *J Mol Cell Cardiol,* vol. 30, pp. 2281-2289, 1998.

[110] J. Duranteau, «Intracellular signaling by reactive oxygen species during hypoxia in cardiomyocytes,» *The Journal of biological chemistry,* vol. 273, n° %119, pp. 11619-11624, 1998.

[111] C. M. T. Brindeiro, «Reactive oxygen species contribute to sleep apnea-induced hypertension in rats,» *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* vol. 293, pp. 2971-2976, 2007.

[112] N. Natarajan, «Hypoxia inducible factor-1 activation by prolyl 4-Hydroxylase-2 gene silencing attenuates myocardial ischemia reperfusion injury,» *Circ. Res.,* vol. 98, pp. 133-140, 2006.

[113] P. Totoson, «Atorvastation protects against deleterious cardiovascular consequences induced by chronic intermittent hypoxia,» *Exp Biol Med,* vol. 238, pp. 223-232, 2013.

[114] G. L. Semenza, «A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation,» *Molecular and Cellular Biology,* vol. 12, n° %112, pp. 5447-5454, 1992.

[115] R. Weidemann, «Biology of HIF-1a,» *Cell death and Differentiation,* vol. 15, pp. 621-627, 2008.

[116] G. L. Semenza, «Regulation of oxygen homeostasis by Hypoxia-Inducible Factor 1,» *Physiology,* vol. 24, pp. 97-106, 2008.

[117] G. L. Semenza, «Hypoxia-Inducible Factor 1 (HIF-1) pathway,» *Sci STKE,* n° %1407, pp. 1-3, 2007.

[118] E. Belaidi, «Prevention of HIF-1 activation and iNOS gene targeting by low-dose cadmium results in loss of myocardial hypoxic preconditioning in the rat,» *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* vol. 294, pp. 901-908, 2008.

[119] S. &. Prabhakar, «HIF-1-Dependent respiratory, cardiovascular, and redox responses to chronic intermittent hypoxia,» *Antioxydants & Redox signaling,* vol. 9, n° %19, pp. 1391-1396, 2007.

[120] E. Belaidi, «Major role for hypoxia inducible factor-1 and the endothelin system in promoting myocardial infarction and hypertension in an animal model of obstructive sleep apnea,» *JACC,* vol. 53, n° %115, pp. 1309-1317, 2009.

[121] J. Pernow, «Endothelin in myocardial ischemia and reperfusion,» *Cardiovascular research,* vol. 33, pp. 518-526, 1997.

[122] A. Bouallegue, «Endothelin-1-induced signaling pathways in vascular smooth muscle cells,» *Current Vascular pharmacology,* vol. 5, pp. 45-52, 2007.

[123] S. Tamareille, «Endothelin-1 release during the early phase of reperfusion is a mediator of myocardial reperfusion injury,» *Cardiology,* vol. 125, pp. 242-249, 2013.

[124] J. Hu, «Hypoxia regulates expression of the endothelin-1 gene through a proximal Hypoxia-inducible Factor-1 binding site on the antisense strand,» *Biochemical and biophysical research communications,* vol. 245, n° %13, pp. 894-899, 1998.

[125] K. Yamashita, «Molecular regulation of the endothelin-1 gene by hypoxia,» *The journal of biological chemistry,* vol. 276, n° %116, pp. 12645-12653, 2001.

[126] I. Wieczorek, «Raised plasma endothelin in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction : relation to cardiovascular outcome,» *Br Heart J.,* vol. 72, pp. 436-441, 1994.

[127] T. Watanabe, «Contribution of endogenous endothelin to the extension of myocardial infarct size in rats,» *Circulation research,* vol. 69, pp. 370-377, 1991.

[128] X. T. Gan, «Increased endothelin-1 and endothelin receptor expression in myocytes exposed to ischemic conditions and its inhibition by nitric oxide generation,» *Can. J. Physiol. Pharmacol.,* vol. 81, pp. 105-113, 2003.

[129] C. Zamarron-Sanz, «Plasma levels of vascular endothelial markers in obstructive sleep apnea,» *Archives of medical research,* vol. 37, pp. 552-555, 2006.

[130] N. L. Kanagy, «Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension,» *Hypertension,* vol. 37, pp. 511-515, 2001.

[131] A. D et Singh, «Cardioprotective effects of bonsentan, a mixed endothelin type A and B receptor antagonist, during myocardial ischaemia and reperfusion in rats,» *Basic Clin Pharmacol Toxicol,* vol. 98, pp. 604-610, 2006.

[132] R. Ozdemir, «Selective endothelin a (ETa) receptor antagonist (BQ-123) reduces both myocardial infarct size and oxidant injury,» *Toxicology,* vol. 219, pp. 142-149, 2006.

[133] Z. Wang, «CPU213, a novel endothelin type A and type B receptor antagonist, protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats,» *Braz J Med Biol Res,* vol. 44, n° %111, pp. 1148-1155, 2011.

[134] E. Belaidi, «Endoplasmic reticulum stress as a novel inducer of hypoxia inducible factor-1 activity : its role in the susceptibility to myocardial ischemia-reperfusion induced by chronic intermittent hypoxia,» *Int. J. Cardiol,* vol. 210, pp. 45-53, 2016.

[135] J. Groenendyk, «Biology of Endoplasmic Reticulum Stress in the Heart,» *Circulation Research,* vol. 107, n° %110, 2010.

[136] G. Bourdier, «High-intensity training reduces intermittent hypoxia-induced ER stress and myocardial infarct size,» *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* vol. 310, pp. 279-289, 2016.

[137] Ordre National des Pharmaciens, «Cespharm,» [En ligne]. Available: http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/L-apnee-du-sommeil-brochure2. [Accès le 28 Mai 2017].

Annexes

Annexe 1 : Le questionnaire Berlin

Berlin Questionnaire
Sleep Apnea

Height (m) _____ Weight (kg) _____ Age _____ Male / Female

Please choose the correct response to each question.

Category 1

1. Do you snore?
□ a. Yes
□ b. No
□ c. Don't know

If you answered 'yes':

2. You snoring is:
□ a. Slightly louder than breathing
□ b. As loud as talking
□ c. Louder than talking

3. How often do you snore?
□ a. Almost every day
□ b. 3-4 times per week
□ c. 1-2 times per week
□ d. 1-2 times per month
□ e. Rarely or never

4. Has your snoring ever bothered other people?
□ a. Yes
□ b. No
□ c. Don't know

5. Has anyone noticed that you stop breathing during your sleep?
□ a. Almost every day
□ b. 3-4 times per week
□ c. 1-2 times per week
□ d. 1-2 times per month
□ □ e. Rarely or never

Category 2

6. How often do you feel tired or fatigued after your sleep?
□ a. Almost every day
□ b. 3-4 times per week
□ c. 1-2 times per week
□ d. 1-2 times per month
□ e. Rarely or never

7. During your waking time, do you feel tired, fatigued or not up to par?
□ a. Almost every day
□ b. 3-4 times per week
□ c. 1-2 times per week
□ d. 1-2 times per month
□ e. Rarely or never

8. Have you ever nodded off or fallen asleep while driving a vehicle?
□ a. Yes
□ b. No

If you answered 'yes':

9. How often does this occur?
□ a. Almost every day
□ b. 3-4 times per week
□ c. 1-2 times per week
□ d. 1-2 times per month
□ e. Rarely or never

Category 3

10. Do you have high blood pressure?
□ Yes
□ No
□ Don't know

Scoring Berlin Questionnaire

The questionnaire consists of 3 categories related to the risk of having sleep apnea. Patients can be classified into High Risk or Low Risk based on their responses to the individual items and their overall scores in the symptom categories.

Categories and Scoring:
Category 1: items 1, 2, 3, 4, and 5;
Item 1: if '**Yes**', assign **1 point**
Item 2: if '**c**' or '**d**' is the response, assign **1 point**
Item 3: if '**a**' or '**b**' is the response, assign **1 point**
Item 4: if '**a**' is the response, assign **1 point**
Item 5: if '**a**' or '**b**' is the response, assign **2 points**
Add points. *Category 1 is positive if the total score is 2 or more points.*

Category 2: items 6, 7, 8 (item 9 should be noted separately).
Item 6: if '**a**' or '**b**' is the response, assign **1 point**
Item 7: if '**a**' or '**b**' is the response, assign **1 point**
Item 8: if '**a**' is the response, assign **1 point**
Add points. *Category 2 is positive if the total score is 2 or more points.*

Category 3 is positive if the answer to item 10 is '**Yes**' or if the BMI of the patient is greater than 30kg/m2.
(BMI is defined as weight (kg) divided by height (m) squared, i.e.., kg/m2).

High Risk: if there are 2 or more categories where the score is positive.

Low Risk: if there is only 1 or no categories where the score is positive.

Additional Question: item 9 should be noted separately.

Annexe 2 : Score d'Epworth – Epworth Sleepiness Scale

Epworth Sleepiness Scale

Name: _____ Today's date: _____

Your age (Yrs): _____ Your sex (Male = M, Female = F): _____

How likely are you to doze off or fall asleep in the following situations, in contrast to feeling just tired?

This refers to your usual way of life in recent times.

Even if you haven't done some of these things recently try to work out how they would have affected you.

Use the following scale to choose the **most appropriate number** for each situation:

0 = would **never** doze
1 = **slight chance** of dozing
2 = **moderate chance** of dozing
3 = **high chance** of dozing

It is important that you answer each question as best you can.

Situation	**Chance of Dozing (0-3)**
Sitting and reading	
Watching TV	
Sitting, inactive in a public place (e.g. a theatre or a meeting)	
As a passenger in a car for an hour without a break	
Lying down to rest in the afternoon when circumstances permit	
Sitting and talking to someone	
Sitting quietly after a lunch without alcohol	
In a car, while stopped for a few minutes in the traffic	

THANK YOU FOR YOUR COOPERATION

© M.W. Johns 1990-97

SAMPLE COPY

Annexe 3 : Vidal Tarex – Edition 2016

Modalité de remboursement de l'OAM par l'assurance maladie

SECTION 6

ORTHÈSE D'AVANCÉE MANDIBULAIRE

La prise en charge de l'orthèse d'avancée mandibulaire O.R.M. est assurée pour le traitement du SAHOS sévère (index d'apnées/hypopnées IAH > 30 ou 5 ⩽ IAH ⩽ 30 associé à une somnolence diurne sévère) en deuxième intention après refus ou intolérance d'un traitement par pression positive continue (PPC).
La prise en charge est assurée après entente préalable remplie par le médecin prescripteur lors de la première prescription et à chaque renouvellement. La réponse de l'organisme de Sécurité sociale doit être adressée dans les délais prévus à l'article R. 165-23 du code de la Sécurité sociale.
L'orthèse d'avancée mandibulaire ORM est un dispositif sur mesure.

TAREX 2016

La prescription de cette orthèse nécessite la collaboration entre un spécialiste du sommeil (diagnostic, traitement, suivi) et un praticien ayant des connaissances à la fois sur le sommeil et sur l'appareil manducateur (examen dentaire, prise d'empreintes, ajustements et réglages) :
- le diagnostic d'apnée du sommeil devra être documenté par un examen clinique et polysomnographique (ou par une polygraphie ventilatoire) ;
- la prescription sera précédée d'un examen dentaire pour éliminer toute contre-indication dentaire ou articulaire.

L'efficacité de l'orthèse doit être contrôlée par une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie. Un suivi rigoureux doit être effectué au long cours par un spécialiste du sommeil.
Un suivi tous les 6 mois de l'appareil manducateur doit être effectué.
La prise en charge de l'orthèse ORM exclut la possibilité de prise en charge d'un traitement par pression positive continue (PPC). En cas d'échec objectivé du traitement par orthèse, un traitement par PPC pourra néanmoins être proposé.
L'orthèse est garantie 1 an.
Le renouvellement n'est autorisé qu'à l'issue d'une période de 2 ans après l'appareillage précédent et est conditionné :
- à la démonstration de l'efficacité (amélioration des symptômes et diminution d'au moins 50 % de l'IAH sur la polysomnographie de contrôle sous ORM) ;
- au respect du suivi odontologique.

Tout renouvellement anticipé nécessitera un argumentaire de la part du prescripteur.

CODE NOMENCL.	DÉSIGNATION	P CESSION	BASE REMB.	P PUB. UM.	CODE ACTE
2497884	Orthèse d'avancée mandibulaire, RESMED, NARVAL, ORM		339,00	339,00	PEX

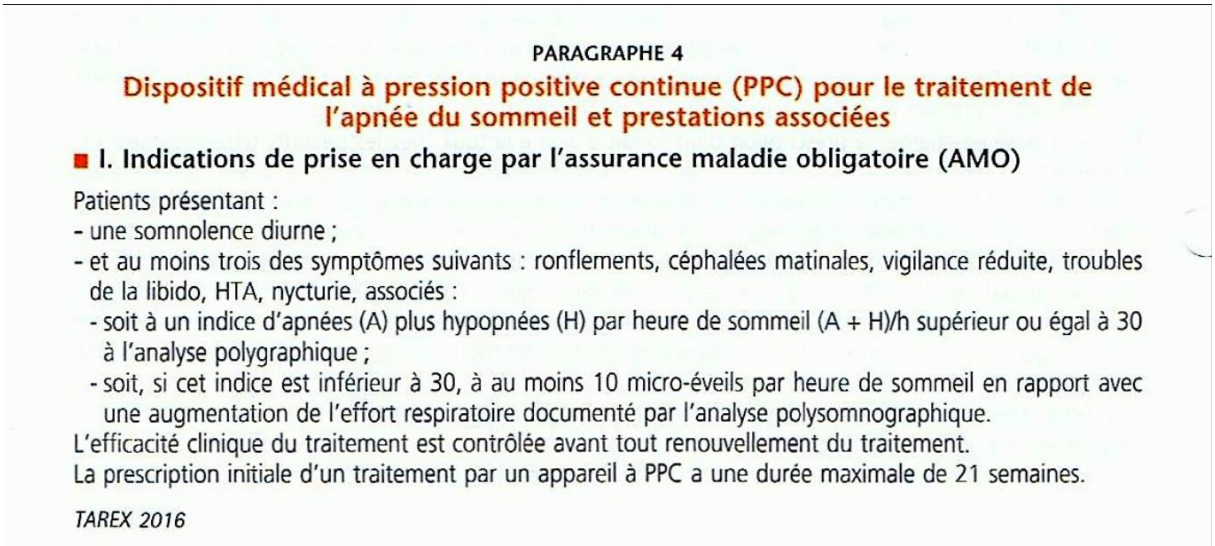
L'orthèse NARVAL ORM est réalisée sur mesure à partir de matériaux biocompatibles et ajustée par rapport à l'enregistrement de la denture du patient (moulage en plâtre). Les gouttières sont formées à partir de polyamide 12 (PA2200) et sont également reliées entre elles par des biellettes en polyamide 11 (Rilsan), au niveau des triangles insérés
La fabrication des orthèses NARVAL ORM est réalisée selon un procédé de fabrication standard ou de fabrication assistée par ordinateur (procédé Cadcam), en fonction du type de denture du patient (dents courtes, présence de prothèses dentaires, forme des dents...).

CODE NOMENCL.	DÉSIGNATION	P CESSION	BASE REMB.	P PUB. UM.	CODE ACTE
2451474	Orthèse d'avancée mandibulaire, SOMNOMED, AMO T01		339,00	339,00	PEX
2455325	Orthèse d'avancée mandibulaire, TALI SAS, TALI		289,00	289,00	PEX
2407378	Orthèse d'avancée mandibulaire, SOMNOMED, SOMNODENT		274,00	274,00	PEX
2462680	Orthèse d'avancée mandibulaire, FULCRUM, OHA		274,00	274,00	PEX
2412971	Orthèse d'avancée mandibulaire, 3J, OPM4J La prise en charge est assurée pour la référence OPM01		250,00	250,00	PEX

L'orthèse OPM4J est de type bibloc, constituée de 2 gouttières thermoformées en Duran de 2 mm d'épaisseur (copolyester), de deux éclisses (biellettes), de 4 supports d'éclisse en chromium-nickel et de quatre caoutchoucs alimentaires. Cette orthèse est fabriquée sur mesure à partir de matériaux biocompatibles. Des attaches antérieures peuvent être positionnées sur les gouttières pour la mise en place d'élastique dans le but de limiter l'ouverture buccale.
Le réglage de l'avancement (titration) s'effectue en changeant les paires d'éclisses fournies (6 tailles différentes : 25 à 30 mm de longueur). Le pas est de 1 mm.
Le réglage initial de la propulsion mandibulaire est fixé à 60 % environ de la propulsion individuelle maximale. L'amplitude d'avancée mandibulaire maximale est de 5 mm par rapport à la propulsion initiale.

Annexe 4 : Vidal Tarex – Edition 2016

Modalités de prise en charge par l'assurance maladie de la PPC



PARAGRAPHE 4

Dispositif médical à pression positive continue (PPC) pour le traitement de l'apnée du sommeil et prestations associées

I. Indications de prise en charge par l'assurance maladie obligatoire (AMO)

Patients présentant :
- une somnolence diurne ;
- et au moins trois des symptômes suivants : ronflements, céphalées matinales, vigilance réduite, troubles de la libido, HTA, nycturie, associés :
  - soit à un indice d'apnées (A) plus hypopnées (H) par heure de sommeil (A + H)/h supérieur ou égal à 30 à l'analyse polygraphique ;
  - soit, si cet indice est inférieur à 30, à au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil en rapport avec une augmentation de l'effort respiratoire documenté par l'analyse polysomnographique.

L'efficacité clinique du traitement est contrôlée avant tout renouvellement du traitement.
La prescription initiale d'un traitement par un appareil à PPC a une durée maximale de 21 semaines.

TAREX 2016

II. Description des forfaits

1. Chaque forfait couvre la fourniture :
   - d'un générateur de PPC avec un dispositif de contrôle de l'observance du traitement associant, au besoin, un dispositif de transmission automatique de l'observance ;
   - des consommables : raccords entre le masque et le générateur ;
   - de masques adaptés ou sur moulage à raison de deux ou trois unités par an ;
   - éventuellement, d'un humidificateur avec réchauffeur et circuit chauffant si nécessaire.
2. Chaque forfait couvre la fourniture de prestations techniques :
   La livraison des matériels, leur mise à disposition pour leur usage à domicile avec vérification technique à domicile, l'information technique correspondante, la reprise du matériel au domicile ;
   La désinfection du matériel (à l'exclusion des produits à usage unique) ;
   La maintenance technique comprenant le respect des exigences d'entretien du constructeur et la surveillance de l'état du matériel à domicile au moins une fois par an ;
   La réparation ou le remplacement du matériel dans un délai de 72 heures en cas de panne.
3. Chaque forfait couvre la fourniture de prestations administratives :
   La gestion du dossier administratif du patient.
4. Chaque forfait couvre la fourniture de prestations générales :
   Le conseil, l'éducation et la fourniture d'explications au patient et à ses proches à l'instauration du traitement, comprenant notamment des consignes visant le renforcement de la sécurité ;
   Le suivi et la coordination du traitement avec le médecin prescripteur, les auxiliaires médicaux et, à sa demande, le médecin traitant en charge du patient ;
   Le contrôle régulier de l'observance du traitement avec transmission d'un relevé d'observance au médecin prescripteur et, à sa demande, au médecin traitant.
5. Chaque forfait est une déclinaison technique ou tarifaire correspondant à la prescription d'un dispositif médical à PPC pour le traitement de l'apnée du sommeil. En conséquence, le transfert d'un forfait à l'autre n'implique pas obligatoirement une nouvelle prescription.

III. Contrôle de l'observance et modalités de prise en charge par l'AMO

1. **Définition de l'observance**
   L'observance s'apprécie par période de 28 jours consécutifs. Au cours de cette période, le patient doit utiliser effectivement son appareil à PPC pendant au moins 84 heures et avoir une utilisation effective de son appareil à PPC d'au moins 3 heures par 24 heures pendant au moins 20 jours.
2. **Contrôle de l'observance**
   2.1. Patients bénéficiant d'un dispositif de transmission automatique de l'observance
   Dans les cas où l'observance est inférieure aux critères énoncés ci-dessus, le prestataire doit :
   - mettre en œuvre toutes les actions nécessaires définies au paragraphe IV ci-après ;
   - envoyer au patient téléobservé, dans la semaine suivant la fin de la période de 28 jours où il n'a pas été observant, une information sur cette non-observance et les éventuelles conséquences en termes de santé et de prise en charge par l'AMO, suivant le modèle figurant en annexe I si la prise en charge par l'AMO demeure et suivant le modèle figurant en annexe II s'il y a arrêt de la prise en charge par l'AMO ; copie de cette information est transmise au médecin prescripteur et, sur sa demande, au médecin traitant.

   2.2. Patients ne bénéficiant pas d'un dispositif de transmission automatique de l'observance
   Une fois tous les six mois au minimum, le prestataire doit effectuer une visite au domicile du patient afin de procéder au relevé des données d'observance.
   Dans les cas où l'observance est inférieure aux critères énoncés ci-dessus, le prestataire doit effectuer des visites supplémentaires à domicile afin de corriger la non-observance et de réaliser un enregistrement de la durée quotidienne d'utilisation sur une période d'un mois.
3. **Modalités de prise en charge par l'AMO**
   3.1. Patient bénéficiant d'un dispositif de transmission automatique de l'observance
   Pour l'initiation du traitement, la prise en charge par l'AMO est assurée après accord préalable du médecin-conseil lors de la première prescription, conformément à l'article R. 165-23 du code de la Sécurité sociale, dans le cadre du forfait 9.1 (1113930) pendant au maximum 13 semaines. Toutefois, si le patient a été, au cours des 52 semaines qui précèdent le début du traitement, pris en charge par l'AMO au titre d'un forfait 9.1 (1113930), d'un forfait 9.2 (1100040) ou d'un forfait 9.3 (1185421), il ne pourra pas être pris en charge par l'AMO pendant plus de 13 semaines sur une période de 65 semaines.

Après cette période initiale, la prise en charge par l'AMO est transférée sur le forfait 9.2 (1100040). L'observance est décomptée par tranche de quatre semaines (28 jours) à compter du premier jour de la première prise en charge par l'AMO au titre du forfait 9.2 (1100040).

Si le patient pris en charge par l'AMO au titre de ce forfait 9.2 (1100040) n'a pas rempli les critères d'observance :

- pendant 8 semaines consécutives et s'il demeure non-observant pendant les 4 semaines consécutives suivantes, la prise en charge par l'AMO est transférée dès la première de ces 4 semaines sur le forfait 9.3 (1185421) ;
- pendant 16 semaines, soit quatre périodes de 28 jours consécutifs, au cours des 52 dernières semaines de traitement au titre de ce forfait et s'il demeure non observant pendant 4 semaines supplémentaires, la prise en charge par l'AMO est transférée dès la première de ces 4 semaines sur le forfait 9.3 (1185421).

La prise en charge par l'AMO du patient non-observant en relais du forfait 9.2 (1100040) dans les conditions décrites aux deux points précédents est limitée à 8 semaines consécutives et à 16 semaines, soit quatre périodes de 28 jours consécutifs, sur une période de 52 semaines consécutives.

Si le patient pris en charge par l'AMO au titre du forfait 9.3 (1185421) n'a pas rempli les critères d'observance :

- pendant 8 semaines consécutives prises en charge par l'AMO au titre de ce forfait 9.3 (1185421), s'il demeure non-observant, les 4 semaines consécutives suivantes ne sont pas facturées par le prestataire et la prise en charge par l'AMO cesse. A partir de la treizième semaine, le patient est redevable d'une indemnité d'immobilisation limitée à 20 € TTC par semaine (non prise en charge par l'AMO) versée au prestataire si l'appareil ne lui est pas restitué dans cette treizième semaine. Pour cela, le prestataire doit avoir, au préalable, dûment informé le patient et le médecin prescripteur sur les modalités d'arrêt de la prise en charge par l'AMO, sur cette indemnité et son montant ;
- pendant 16 semaines, soit quatre périodes de 28 jours consécutifs, sur une période de 52 semaines consécutives prises en charge par l'AMO au titre de ce forfait, s'il demeure non-observant, les 4 semaines consécutives suivantes ne sont pas facturées par le prestataire et la prise en charge par l'AMO cesse. Au-delà de ces 4 semaines, le patient est redevable d'une indemnité d'immobilisation limitée à 20 € TTC par semaine (non prise en charge par l'AMO) versée au prestataire si l'appareil ne lui est pas restitué Pour cela, le prestataire doit avoir, au préalable, dûment informé le patient et le médecin prescripteur sur les modalités d'arrêt de la prise en charge par l'AMO, sur cette indemnité et son montant.

Au-delà de 26 semaines consécutives sans prise en charge par l'AMO, le patient est pris en charge par l'AMO au titre du forfait 9.2 (1100040) à partir de la première des quatre premières semaines consécutives où il est observant. Le décompte de l'observance, par tranche de 28 jours consécutifs, est alors réinitié à partir du premier jour de cette première semaine.

3.2. Patient ne bénéficiant pas d'un dispositif de transmission automatique de l'observance

Pour l'initiation du traitement, la prise en charge par l'AMO est assurée après accord préalable du médecin-conseil lors de la première prescription, conformément à l'article R. 165-23 du code de la Sécurité sociale, au titre du forfait 9.4 (1188684) pour une période probatoire de 21 semaines puis une fois par an lors des renouvellements.

Le renouvellement, notamment à l'issue de la période probatoire, et le maintien de la prise en charge par l'AMO sont subordonnés à la constatation de l'observance du patient selon les critères définis au III-1 ci-dessus et de l'efficacité clinique du traitement.

Tout patient qui a été pris en charge par l'AMO au titre de l'un des forfaits 9.1 (1113930), 9.2 (1100040) ou 9.3 (1185421) ne peut plus être pris en charge par l'AMO au titre de ce forfait 9.4 (1188684).

Le patient pris en charge par l'AMO au titre du forfait 9.4 (1188684) qui bénéficie d'une mise à disposition d'un dispositif de transmission automatique de l'observance peut alors être pris en charge par l'AMO au titre du forfait 9.1 (1113930). Le prestataire informe le médecin prescripteur de la mise en place du dispositif de transmission automatique de l'observance. Par ailleurs, conformément au point II-5, ce transfert de forfait n'implique pas obligatoirement une nouvelle prescription.

A compter du 1er juin 2013, aucun nouveau patient auquel est prescrit un traitement par appareil à PPC ne peut être pris en charge par l'AMO au titre du forfait 9.4 (1188684). En cas de difficulté incontournable de transmission automatique des données de l'observance du patient, le prestataire informe le médecin-conseil de la solution adaptée à la situation qu'il met en œuvre.

3.3. Suspension de la prise en charge par l'AMO

La prise en charge par l'AMO est suspendue dans deux cas :
- de manière automatique si le patient est hospitalisé ;
- sur prescription médicale du médecin prescripteur ou du médecin traitant.

En cas de suspension de la prise en charge par l'AMO, pour le décompte de l'observance, la période de suspension est neutralisée.

■ IV. Information et accompagnement du patient

Lors de l'installation du dispositif de téléobservance automatique, le prestataire informe, par écrit, le patient téléobservé :
- du dispositif mis en place et de l'envoi régulier de ses données d'observance au prestataire, au médecin prescripteur et à l'AMO ;
- de la possibilité pour le patient, conformément aux articles 39 et 40 de la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978, modifiée en 2004, d'avoir communication à tout moment des données détaillées d'observance au traitement le concernant ;
- des critères d'observance du patient au traitement prévus au III-1 et des conséquences de son non-respect sur la prise en charge de son traitement par l'AMO ;
- de la possibilité de bénéficier, à sa demande et en lien, le cas échéant, avec son médecin prescripteur ou son médecin traitant, d'actions d'accompagnement relevant des dispositions de l'article L. 1161-3 du code de la Santé publique lui permettant de se conformer aux recommandations d'observance visées au III-1.

Lorsque l'observance du patient au traitement est inférieure aux critères prévus au III-1, le prestataire met en œuvre toutes actions nécessaires, et notamment des visites supplémentaires ainsi qu'une ou des actions d'accompagnement du patient relevant des dispositions de l'article L. 1161-3 du code de la Santé publique.

■ V. Caractéristiques techniques du dispositif de téléobservance automatique avec module de communication pour le traitement de l'apnée du sommeil

Le dispositif de téléobservance automatique fonctionne avec un module de communication dont le mode de communication doit être adapté pour garantir une transmission sécurisée et une couverture nationale.
Le module doit être conforme aux normes et directives applicables et à la compatibilité électromagnétique.
Le système doit assurer la transmission des données d'utilisation de l'appareil à PPC sur 24 heures de façon automatique et quotidienne du module vers le serveur du fabricant du dispositif de téléobservance automatique.
Le fabricant du dispositif de téléobservance automatique doit garantir que le dispositif de téléobservance automatique est compatible avec l'appareil à PPC utilisé et que les données transmises correspondent précisément aux durées d'utilisation effective par le patient enregistrées par l'appareil à PPC.

■ VI. Gestion et transmission des données issues du dispositif de téléobservance automatique

Les données transmises concernent le nombre d'heures (comptabilisées dès la première minute) d'utilisation effective par le patient de l'appareil à PPC par 24 heures.
Les données sont transmises selon les contraintes réglementaires en vigueur et sont hébergées sur un serveur conforme aux exigences réglementaires.
Le système d'hébergement doit pouvoir assurer la sécurité, la protection, la conservation et la restitution des données confiées dans le respect :
- du décret n° 2006-6 du 4 janvier 2006 relatif à l'hébergement de données de santé ;
- de la confidentialité des données conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978, modifiée en 2004.

Pour y parvenir le prestataire et/ou le fabricant du dispositif de téléobservance automatique s'engagent à mettre en œuvre tous les moyens nécessaires pour maintenir des procédures et des mesures de sécurité garantissant la protection des échanges contre, notamment, les risques d'accès non autorisé, de perte d'intégrité et de confidentialité, de destruction ou de perte des données stockées.
La conservation des données sur le serveur du fabricant du dispositif de téléobservance automatique ou sur celui de son tiers de confiance est d'une durée minimale de trois ans pour permettre des contrôles appropriés par les organismes compétents. L'archivage des données doit être réalisé dans des conditions de sécurité garantissant leur intégrité et leur confidentialité.
Le serveur enregistre les données d'observance sur la base d'un numéro machine auquel est associé le prestataire propriétaire de la machine. En aucun cas le fabricant du dispositif de téléobservance automatique ne peut avoir accès aux coordonnées précises du patient (nom, numéro de sécurité sociale, adresse...).

De son côté, le serveur du prestataire doit conserver également pendant une durée minimale de trois ans les données d'observance par patient pour permettre des contrôles appropriés par les organismes compétents. La conservation et l'archivage des données doivent être réalisés dans des conditions de sécurité garantissant leur intégrité et leur confidentialité.

A titre provisoire, dans l'attente de la mise en place d'une solution permettant l'accès de l'AMO aux données sur la durée d'utilisation de l'appareil à PPC par le patient, la transmission systématique des données de durée d'utilisation de l'appareil à PPC au service médical de l'AMO doit être assurée par le prestataire.

Cette transmission doit être mensuelle et correspondre aux données quotidiennes d'utilisation effective ayant servi au calcul de l'observance pour les forfaits hebdomadaires facturés dans le mois pour le patient considéré.

Cette transmission est réalisée au moyen d'un CD-Rom contenant les données, au format Excel©, de durée d'utilisation des patients téléobservés. Il est adressé mensuellement au service médical placé près de la caisse d'affiliation des bénéficiaires.

Dans le respect de la réglementation en vigueur, les prestataires qui le souhaitent peuvent substituer cette transmission par la mise à disposition des données relatives à la durée d'utilisation des patients téléobservés. Celle-ci est assurée via un accès sécurisé au service médical de l'AMO, directement sur le serveur du prestataire stockant ces durées d'utilisation, avec mention du régime et de la caisse d'affiliation des bénéficiaires.

Les données transmises par les prestataires doivent être :

- conformes aux données stockées sur les serveurs ;
- inaltérables ;
- le reflet précis de la durée d'utilisation effective de l'appareil à PPC par le patient, à savoir le nombre d'heures (comptabilisées dès la première minute) d'utilisation de l'appareil à PPC par 24 heures.

Chaque acteur s'engage à créer et à conserver la traçabilité des opérations.

Dans l'hypothèse où un prestataire souhaite que son fichier patients soit hébergé par le fabricant du dispositif de téléobservance automatique, ce dernier doit disposer de deux enregistrements différents et séparés, l'un accessible uniquement au fabricant du dispositif de téléobservance automatique sans les coordonnées précises du patient et l'autre accessible uniquement au prestataire avec les coordonnées du patient. Dans ce cas, le prestataire s'assure que le fabricant du dispositif de téléobservance automatique ou son tiers de confiance met tout en œuvre pour maintenir l'anonymat et l'intégrité des données.

Le dispositif de téléobservance automatique est fourni par son fabricant au prestataire et ne doit pas pouvoir être modifié par ce dernier. Il est équipé par son fabricant d'une carte SIM (GPRS) transmettant quotidiennement les données d'observance.

En outre, le fabricant du dispositif de téléobservance automatique met à disposition des prestataires un applicatif, conforme aux exigences réglementaires en vigueur, ou un rapport mensuel d'observance qui permet au prestataire de transmettre ses facturations aux organismes de l'AMO. Ce fabricant prend à sa charge les frais d'hébergement sur son serveur et les frais de télécommunication occasionnés.

Pour l'ensemble de ces fournitures et prestations décrites ci-dessus (hors réglage à distance des appareils et transmission de données supplémentaires), le fabricant du dispositif de téléobservance automatique reçoit une redevance hebdomadaire du prestataire.

La prise en charge par l'AMO est assurée pour les forfaits suivants :

CODE NOMENCL.	DÉSIGNATION	P. CESSION	BASE REMB.	P. PUB. UNI.	CODE ACTE
1113930	PPC, apnée du sommeil, patient téléobservé, phase initiale, forfait hebdomadaire 9.1 La prise en charge par l'AMO est assurée après accord préalable du médecin-conseil lors de la première prescription, conformément à l'article R. 165-23 du code de la sécurité sociale. Elle est limitée à 13 semaines. Toutefois, si le patient a été, au cours des 52 semaines qui précèdent le début du traitement, pris en charge par l'AMO au titre d'un forfait 9.1 (1113930), d'un forfait 9.2 (1100040) ou d'un forfait 9.3 (1185421), il ne pourra pas être pris en charge par l'AMO au titre du forfait 9.1 (1113930) pendant plus de 13 semaines sur une période de 65 semaines. A titre dérogatoire, la prise en charge par l'AMO du présent forfait est assurée, pendant une période maximale de 13 semaines, pour un patient préalablement pris en charge par l'AMO au titre du forfait 9.4 (1188684).		20,00	20,00	AAR

CODE NOMENCL.	DÉSIGNATION	P CESSION	BASE REMB.	P PUB. LIM.	CODE ACTE
1100040	PPC, apnée du sommeil, patient téléobservé, forfait hebdomadaire 9.2 La prise en charge par l'AMO est assurée pour un patient en relais du forfait 9.1 (1113930). La prise en charge par l'AMO est transférée sur le forfait 9.3 (1185421) dans les conditions prévues au III-3.1.		20,00	20,00	AAR
1185421	PPC, apnée du sommeil, patient téléobservé, forfait réduit, forfait hebdomadaire 9.3 La prise en charge par l'AMO est assurée pour un patient en relais du forfait 9.2 (1100040). Elle est limitée à 8 semaines consécutives et à 16 semaines sur une période de 52 semaines consécutives. Les modalités d'application sont précisées au III-3.1.		10,00	10,00	AAR
1188684	PPC, apnée du sommeil, patient non téléobservé, forfait hebdomadaire 9.4 La prise en charge par l'AMO est assurée après accord préalable du médecin-conseil, conformément à l'article R. 165-23 du code de la sécurité sociale, lors de la première prescription et à l'issue d'une période probatoire de 5 mois puis une fois par an lors des renouvellements. Les modalités d'application sont précisées au III-3.2. A compter du 1er juin 2013, aucun nouveau patient auquel est prescrit un traitement par appareil à PPC ne peut être pris en charge par l'AMO au titre du présent forfait.		17,77	17,77	AAR

Annexe 5 : Affiche « L'apnée du sommeil et les maladies cardiovasculaires » par la Fédération Française de Cardiologie



Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes



Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Marie MONTJAUX

SYNDROME D'APNÉES HYPOPNÉES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL ET INFARCTUS DU MYOCARDE : REVUE DES MÉCANISMES MIS EN JEU; ÉTAT DES LIEUX DES THÉRAPEUTIQUES PRÉVENTIVES ET CURATIVES

RÉSUMÉ :

Les coronaropathies, et plus particulièrement l'infarctus du myocarde, sont une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde. L'ischémie qui survient au niveau du myocarde entraîne la mort des cardiomyocytes si la circulation coronarienne n'est pas rétablie rapidement. Divers paramètres tels que la zone à risque d'ischémie, le débit des artères coronaires collatérales, la durée de l'ischémie et la restauration du flux sanguin jouent un rôle important sur la taille de la zone infarcie, déterminant majeur de la récupération post-ischémique et de la survie des patients. Par ailleurs, l'état de santé global du patient est également à prendre en compte. En effet, le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), connu pour être associé à des pathologies cardiovasculaires et métaboliques, semble avoir un impact sur la taille de l'infarctus du myocarde. Ce syndrome multifactoriel induit notamment des micro-éveils, des changements de pression intra-thoracique et une hypoxie intermittente qui est délétère lorsqu'elle devient chronique. L'hypoxie intermittente chronique promeut l'activation du système nerveux sympathique, l'inflammation systémique et le stress oxydatif. La recherche scientifique se dirige vers ces cibles potentielles afin de limiter les effets négatifs de l'hypoxie intermittente chronique sur les lésions cardiaques lors de l'infarctus du myocarde. L'observance des patients aux thérapeutiques existantes pour traiter le SAHOS reste limitée malgré de bons résultats. Ceci laisse une place au pharmacien d'officine quant à l'éducation thérapeutique des patients atteints de SAHOS et/ou à ceux ayant déclaré un infarctus du myocarde.

MOTS CLÉS : infarctus du myocarde, ischémie-reperfusion, taille de l'infarctus du myocarde, syndrome d'apnées du sommeil, stress oxydatif, hypoxie intermittente, pharmacien

FILIÈRE : OFFICINE