



FÉDÉRATION
ANTADIR

Congrès de la SFRMS

Marseille du 19 au 21 novembre 2009

Lors du congrès du sommeil de la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil (SFRMS) qui s'est déroulé à Marseille du 19 au 21 novembre 2009, l'ANTADIR a organisé un Symposium déjeunatoire en collaboration avec la structure locale ARARD autour d'une controverse sur le syndrome métabolique dans le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) avec le Pr. Jean-François MUIR Président de l'ANTADIR et le Pr. Daniel VERVLOET Président de l'ARARD et Présidents de séance.

Dr Dan Veale
Médecin Coordonateur
Antadir Association

Dans ce numéro :

INTERVENTIONS	
« Le syndrome métabolique existe-t-il ? » par le Pr. B. VIALETES	2
« Le traitement des apnées diminue le risque cardiovasculaire » par le Pr. F. GAGNADOUX	3
« Le traitement des apnées n'est pas suffisant pour diminuer le risque cardiovasculaire » par le Pr. J.L. PEPIN	4
« La narcolepsie : une maladie auto-immune » par A. COUILLARD	6

Intervention du Pr. Bernard VIALETES

Service de Nutrition

CHU Timone Marseille

**a présenté un exposé sur la thématique
« le syndrome métabolique existe-t-il ? »**

Le Pr. VIALETES a décrypté le syndrome métabolique et défini son utilité pour calculer les risques cardiovasculaires mais a dénoncé quelques petites défaillances dans le concept.

Ce syndrome métabolique est associé à une insulino-résistance dans le contexte d'une obésité à morphotype abdominal, conjuguée à une hypertension artérielle, une stéatose hépatique, une micro inflammation, un syndrome d'apnées du sommeil, une hyperuricémie, des anomalies de la fibrinolyse, des ovaires polykystiques et une hyperlipidémie (hypertriglycémie, HDL cholestérol bas, LDL petites et denses). La fréquence de ce syndrome métabolique et de ses anomalies croît avec l'âge. Ainsi, dans une population masculine française (Etude « DESIR») la prévalence du syndrome métabolique passait de 5% à l'âge de 30 ans à 17,5% à l'âge de 64 ans. Cette prévalence est supérieure en Amérique du Nord puisqu'elle culmine à près de 50% pour des hommes ayant dépassé la cinquantaine aux USA. Cependant pour utiliser le concept de syndrome métabolique comme un syndrome à part de ses composants, il est strictement nécessaire que le syndrome *per se* ait une supériorité sur la somme de ses entités constitutives pour prédire soit la pathologie cardio-vasculaire soit le diabète. Ceci pose certains problèmes. Le choix des paramètres

pour la définition est limité. Pour chacun de ces deux risques, on connaît d'autres paramètres et par conséquent se demander pourquoi cette sélectivité. On peut déplorer l'absence de facteurs de risque aussi importants que le tabac et l'hérédité pour la pathologie vasculaire et les antécédents obstétricaux et familiaux pour le diabète. Pour compliquer encore plus le problème, les différentes définitions, comme celle de l'OMS ou celle dite NCEP/ATP III., sont légèrement différentes dans les facteurs choisis et/ou dans les valeurs de référence. Ford¹ en 2003 a retrouvé seulement 80 à 82 % de concordance diagnostique dans une cohorte selon la classification utilisée. Par exemple, 7,6 % de la population étudiée présentait un syndrome métabolique selon la définition de l'ATP III mais sans l'être selon celle de l'OMS. A l'inverse, 10,5 % de la population était positive selon les critères de l'OMS mais négative selon ceux de l'ATP III.

Il existe aussi une certaine ambiguïté selon que le diabète est inclus ou exclus de la définition en sachant que l'insulino-résistance semble être le dénominateur commun du syndrome métabolique comme du diabète de type 2. Vis-à-vis du risque cardiovasculaire, l'inclusion du diabète domine les autres facteurs de risque. Church (Diabetes Care, 2009) a constaté un risque de mortalité accélérée pour le diabète supérieur à celui du syndrome métabolique. L'association d'un syndrome métabolique au diabète ne modifie que très peu le risque, en revanche l'association d'un diabète au syndrome métabolique l'alourdit significativement

Nous devons donc peut-être considérer le syndrome métabolique plus comme une constellation de facteurs de risque que comme un véritable syndrome. Les quatre éléments principaux (qui peuvent être individualisés eux aussi comme des syndromes) sont la résistance à l'insuline, l'obésité, l'hyperlipidémie et l'hypertension.

Malgré toutes ces critiques, l'utilité pratique de ce concept de syndrome métabolique demeure. Il permet d'identifier facilement l'obésité grave au niveau métabolique et vasculaire et sert de « pense-bête » pour le clinicien pour ne pas oublier d'évaluer et de prendre en charge tous les facteurs de risque caractéristiques de cette population.

Il n'y a pas de traitement univoque du syndrome métabolique même si nous disposons de molécules agissant respectivement sur l'insulino-résistance, l'hypertension ou les désordres lipidiques. La base de la prise en charge de ces patients à risque vasculaire et métabolique reste essentiellement le changement du mode de vie en privilégiant la lutte contre l'obésité et en promouvant l'exercice physique. La prise en compte de facteurs nutritionnels et surtout l'arrêt du tabagisme sont aussi requis.

¹Ford ES et al, Prevalence of the metabolic syndrome among US adults : findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002;287:356-359.

Intervention du Pr. Frédéric GAGNADOUX service de Pneumologie CHU d'Angers Sur « le traitement des apnées diminue le risque cardiovasculaire »

Le Pr. Frédéric GAGNADOUX a pris la parole pour défendre l'hypothèse que le traitement des apnées diminue le risque cardiovasculaire.

Il a décrit les mécanismes par lesquels un syndrome d'apnées du sommeil avec hypoxie intermittente et fragmentation du sommeil peut induire des problèmes cardiovasculaires ; à travers le stress oxydatif et l'inflammation induisant un dysfonctionnement endothélial et également l'excitation du système nerveux sympathique et le dérèglement métabolique, qui ont un impact direct sur le système cardiovasculaire.

En éliminant les apnées et hypopnées, le traitement par la pression positive continue (PPC) a des conséquences immédiates symptomatiques et métaboliques. Il diminue l'inflammation et l'excitation sympathique, ce qui a été démontré sur une vingtaine de patients non hypertendus avec une amélioration progressive sur un an.



Concernant les marqueurs biologiques comme le C-réactive protéine (CRP) ou l'interleukine 6 (IL-6) on constate une diminution de ces marqueurs chez les patients SAOS modérés et sévères après un mois de PPC.

Une diminution des espèces oxygénées activées sous PPC en comparaison avec une PPC placebo est observée dans cette étude. Il y a également une amélioration de la sensibilité à l'insuline à court et à moyen terme chez les patients non diabétiques avec un surpoids modéré sous PPC. Sur le plan clinique général chez les patients avec un syndrome d'apnées du sommeil sévère et observant la PPC, on voit une baisse de la pression artérielle d'autant plus importante que les patients sont hypertendus.

Dans une Etude publiée par Peled² en 1999, la PPC peut diminuer le nombre d'évènements ischémiques chez des patients atteints d'un syndrome d'apnées du sommeil associé à une cardiopathie ischémique.

Une Etude³ de 2009 de Martinez Garcia publiée dans une revue américaine fait ressortir une augmentation de la survie chez les patients atteints d'un syndrome d'apnées du sommeil après un accident vasculaire cérébral, acceptant la PPC en comparaison avec des patients intolérants à la PPC. On a constaté aussi une diminution de l'incidence des évènements cardiovasculaires mortels et non mortels sous PPC contrairement aux patients intolérants.

En conclusion, le traitement du syndrome d'apnées du sommeil par PPC peut :

- corriger les évènements respiratoires avec une conséquence immédiate au cours du sommeil ;
- améliorer les principaux facteurs impliqués dans la morbidité cardiovasculaire liée au syndrome d'apnées du sommeil et les marqueurs infracliniques d'athérome ;

- faire baisser la pression artérielle et est associée à une diminution de l'incidence des évènements cardiovasculaires mortels et non mortels.

²Peled, JACC 1999

³Martinez Garcia AJRCCM 2009

Intervention du Pr. Jean-Louis PEPIN

Laboratoire du sommeil

Université Joseph Fourier Grenoble

Sur « le traitement des apnées n'est pas suffisant pour diminuer le risque cardiovasculaire »

Le Pr. Jean-Louis PEPIN explique les mêmes mécanismes que le Pr. Frédéric GAGNADOUX sur les effets de l'hypoxie intermittente et les fragmentations du sommeil. Des effets multiples en face des profils multiples de patients dans des contextes différents qu'il faut prendre en compte pour des effets thérapeutiques. Le Pr. Jean-Louis PEPIN fait le lien entre obésité et syndrome d'apnées du sommeil. Chez les patients atteints d'apnée du sommeil, l'hypoxie est intermittente, et pour l'obésité avec hypoventilation, l'hypoxémie est plus constante. Dans ces deux cas, le mécanisme de stress oxydatif a des effets multiples au niveau moléculaire mais avec finalement inflammatoire avec toutes ses conséquences moléculaires :

- avec adhésion de molécules,
- augmentation du TNF- α , augmentation des taux circulants de leptines, effet sur des leucocytes, sur des plaquettes, sur des cellules endothéliales et sur des marqueurs d'inflammation systémiques CRP.

L'ensemble de tous ces mécanismes rend l'endothélium dysfonctionnel ce qui peut induire une morbidité cardiovasculaire.

Par la suite, le Pr. PEPIN décrit quelques Etudes sur la PPC et l'effet de la PPC sur des aspects moléculaires de ces hypoxies intermittentes, comme par exemple la CRP, augmentée selon le niveau de sévérité du syndrome d'apnées du sommeil et diminuée par la PPC. Mais ceci est moins évident lorsque l'on fait des Etudes randomisées comparant la PPC avec la PPC inefficace (PPC - placebo).

Il nous démontre les mises en évidence de l'importance des marqueurs cardiovasculaires infra-cliniques dans les apnées du sommeil, par exemple, l'épaississement de l'intima-media dans les vaisseaux qui est un marqueur de l'athérosclérose. Il montre que l'hypoxie intermittente chronique n'a pas le même effet selon un régime normal ou riche en cholestérol.

Aussi, lorsqu'on prend en compte des comorbidités de syndrome d'apnées du sommeil, l'indice de masse corporelle joue un rôle sur la production *in vivo* des CysLT / LTE₄. L'effet de la PPC sur ces marqueurs est aussi influencé par le niveau d'obésité.

Pour prendre le problème à l'envers, on peut regarder comment la PPC agit sur les différents paramètres du syndrome métabolique.

Le Pr. PEPIN souligne que la présence d'un syndrome d'apnées du sommeil est associé de façon indépendante avec une augmentation de la pression artérielle systolique ou diastolique, aussi bien avec le taux d'insuline émise à jeun, aussi bien que le taux de triglycéride et la baisse de cholestérol HDL avec ajustement pour l'âge pour l'indice de masse corporelle pour le tabagisme et pour l'alcool.

Une analyse multivariée⁴ montre que le syndrome métabolique a neuf fois plus de chance d'être présent au cours d'un SAS.

Il semble que le syndrome d'apnées du sommeil a un effet spécifique sur la distribution de la graisse viscérale favorisant l'obésité abdominale et ainsi le syndrome métabolique. Il est mis en évidence que la PPC n'a pas d'influence sur l'indice de masse corporelle, très peu d'influence sur les lipides dans des études randomisées (PPC efficace versus inefficace).

Par contre, la PPC a un effet sur la pression artérielle mais avec seulement une baisse de 1,69 mm de mercure sur la pression artérielle moyenne dès 24 heures. En fait, quand on compare l'effet de la PPC à celui des antihypertenseurs dans une étude comparant la PPC avec le valsartan en cross-over, on constate beaucoup plus d'effets avec le valsartan.

Quand on étudie l'évolution de l'index de sensibilité à l'insuline après trois mois de PPC, on voit l'amélioration uniquement si l'indice de masse corporelle est <30kg/m².

Toutes ces études posent la question : l'obésité a-t-elle un impact très supérieur au syndrome d'apnées du sommeil en terme de conséquence cardiovasculaire et métabolique ? Une étude dans le JAMA. en 2006 montre une importante différence selon le niveau d'obésité sur le taux d'hypertension et le taux de diabète. Par contre, une étude dans le European Respiratory Journal en 2007 (Coughlin SR et al) montre une efficacité sur l'hypertension en comparant PPC avec placebo mais pas sur le niveau de glycémie ni d'insuline ni de résistance à l'insuline.

Bien sûr, le problème majeur pour essayer d'améliorer le risque cardiovasculaire par la PPC est le niveau d'observance du traitement avec jusqu'à 15% de refus initiaux et 20 à 25% d'abandon secondaire, et ceci est mis en évidence par des études sur des marqueurs sériques et cardiovasculaires selon l'observance (Steinopoulos P et al. Chest 2007).

En conclusion, ce n'est pas seulement la PPC qui va diminuer le risque cardiovasculaire associé à un syndrome d'apnées du sommeil mais plutôt des changements d'hygiène et de style de vie, des médicaments en jonction avec la PPC misant beaucoup sur l'importance de perte de poids et l'exercice.

Tout ceci renforce l'argument que la prise en charge du syndrome d'apnées du sommeil est plus large que la simple application d'une machine ce qui implique une prise en charge plus globale des patients.

⁴ Coughlin et al European Heart Journal 2004;25:735-741

Résumé de Annabelle COUILLARD

Antadir Paris

Sur

« la narcolepsie : une maladie auto-immune »

Des gènes impliqués aux perspectives thérapeutiques

Cette séance, parrainée par la Société de Physiologie, fût dédiée à Jean Louis VALATX, homme de cœur et de sciences, reconnu pour ses travaux de recherche sur la régulation génétique du sommeil mais aussi pour son action passionnée en faveur de la défense des Droits de l'Homme.

Dans la lignée des premiers travaux publiés par Jean-Louis VALATX, l'un des conférenciers a fait un exposé des principales pistes génétiques actuellement explorées dans le domaine de la narcolepsie. Ainsi, M. Tafti a rappelé que l'une des avancées récentes les plus marquantes dans ce domaine est très probablement la mise en évidence du caractère auto-immun de la narcolepsie. Au regard des travaux scientifiques, il ne fait plus aucun doute que la narcolepsie peut dorénavant être considérée comme une maladie auto-immune, autosomale dominante. En effet, des études récentes ont démontré que cette maladie du sommeil présentait une association unique et forte avec le système HLA, et plus précisément une zone composée de 4 gènes dont l'allèle DQB10602. Les chiffres montrent que cet allèle se retrouve chez 90 à 99% des patients narcoleptiques et seulement 20 à 30% des sujets sains.

Les patients narcoleptiques présentent un déficit en hypocrétine/orexine, deux neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'état de vigilance. Jusqu'à présent, les experts n'avaient pas pu distinguer si ce déficit en orexine était dû à une anomalie de la production par les neurones ou une absence des neurones sécréteurs. Les données récentes ont permis de répondre à cette question : les patients narcoleptiques présentent une absence de ces neurones sécréteurs d'orexine. Cette absence serait la conséquence d'une destruction induite par une attaque auto-immune spécifique. A partir d'études sur le modèle animal, M. Tafti et son équipe ont identifié une vingtaine de gènes spécifiques de ces neurones sécréteurs d'orexine, puis isolé l'autoantigène antiTribb2. Par une méthodologie rigoureuse, basée sur la preuve - contre-preuve scientifique, cette équipe a aussi démontré que les anticorps antiTribb2 avaient spécifiquement pour cible les neurones sécréteurs d'orexine. Leur concentration est significativement plus importante chez les patients narcoleptiques avec ou sans cataplexie, comparativement à des sujets sains. Enfin, il a été montré que les taux d'anticorps antiTribb2 dans le sérum étaient étroitement corrélés à ceux du liquide céphalorachidien, ce qui permet d'envisager plus facilement la quantification biologique de ces marqueurs. Toutefois, il convient de souligner que les taux sériques des anticorps antiTribb2 ne sont pas constants dans le temps.

En effet, des études ont montré que les concentrations d'antiTribb2 étaient significativement augmentées les deux premières années de la maladie puis diminuaient dans la troisième année pour rester à un niveau plus modéré et constant dans le temps. C'est pourquoi, M. Tafti a insisté sur la nécessité d'une quantification précoce, le plus rapidement possible après l'apparition des premiers signes de la maladie. D'un point de vue clinique, la mise en évidence du caractère auto-immun de la narcolepsie ouvre de grandes perspectives thérapeutiques. Au regard de ces avancées scientifiques, l'immunothérapie serait particulièrement utile et pertinente dans le traitement de la maladie. M. Tafti a précisé que ce traitement serait d'autant plus efficace qu'il serait proposé dans les premières années du développement de la maladie : en phase de destruction des neurones sécréteurs d'orexine. L'avenir nous en dira probablement long sur le couple immunoglobulines-Orexine !

Liens utiles :

- www.antadir.com
- www.arard.asso.fr
- www.sfrms.org



Flash Info est publié par la Fédération ANTADIR - 66 Bd St Michel— 75006 Paris

Site internet : www.antadir.com

Directeur de la Publication : Pr Jean-François Muir

Comité de rédaction : A. Couillard, Pr. F. Gagnadoux, Pr. J.L. Pépin, Pr. B. Vialettes,

Dr D. Veale

Réalisation : Fédération ANTADIR

Coordination : Sylvie Niay, Annie Combal.

« Ce document est la propriété intellectuelle de l'Antadir qui en est l'auteur : toute reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement préalable de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (Article L122-4 du Code de la Propriété intellectuelle).