

Thèse
pour le
Diplôme d'État de Docteur en Médecine
Qualification en Cardiologie et Maladies vasculaires

**Troubles respiratoires du
sommeil et syndrome coronarien
aigu : du facteur de risque au
facteur pronostique**

Relation between sleep-disordered breathing at the acute phase of ST-elevation myocardial infarction and post-infarct cardiac damage

BÂ Mouhamed-Ali

Né le 1^{er} mars 1991 à Dakar

Sous la direction de Monsieur le Dr BIERE Loïc

Membres du jury

Monsieur le Pr FURBER		Président
Monsieur le Dr BIERE		Directeur
Monsieur le Pr PRUNIER		Membre
Monsieur le Pr TRZEPIZUR		Membre
Monsieur le Dr MATEUS		Membre

Soutenue publiquement le :
15 octobre 2020

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Mouhamed-Ali BÂ déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par Mouhamed-Ali BÂ le **21 / 09 / 2020**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce
Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine

DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine

LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine

TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTROT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck		Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie

LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine

TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
POIROUX Laurent	Soins Infirmiers	Médecine

ATER

BOUCHENAKI Hichem	Physiologie	Pharmacie
MESSAOUDI kHALED	Immunologie	Pharmacie
MOUHAJIR Abdelmounaim	Biotechnologie	Pharmacie

PLP

CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine
--------------	------------------	----------

AHU

IFRAH Amélie	Droit de la Santé	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Alain FURBER, pour me faire l'honneur de présider ce jury, pour votre enseignement tout au long de mon internat, soyez assuré de mon profond respect ;

À Monsieur le Professeur Fabrice PRUNIER, pour me faire l'honneur de votre présence dans ce jury, pour votre enseignement tout au long de mon internat, soyez assuré de mon profond respect ;

À Monsieur le Professeur Wojciech TRZEPIZUR, pour me faire l'honneur de votre présence dans ce jury, pour votre disponibilité et vos conseils avisés, soyez assuré de mon profond respect ;

À Monsieur le Professeur Frédéric GAGNADOUX, pour votre disponibilité et vos conseils avisés, soyez assuré de mon profond respect ;

À Monsieur le Docteur Victor MATEUS, pour me faire l'honneur de ta présence dans ce jury, pour ta disponibilité et ta bienveillance à mon égard, sois assuré de ma reconnaissance ;

À Monsieur le Docteur Loïc BIERE, pour avoir accepté de m'encadrer pour ce travail et pour tes précieux conseils. Je te remercie sincèrement de ton implication dans la formation des internes, de ta volonté de nous transmettre ta passion de l'imagerie cardiaque, de ta bonne humeur, de ta bienveillance envers nous et les patients. Sois assuré de ma profonde considération ;

REMERCIEMENTS

Aux médecins du service de Cardiologie du CHU d'Angers, pour votre accueil dans le service, pour avoir contribué à ma formation, je suis heureux de poursuivre l'aventure avec vous ;

Au Docteur Sophie Le Page, pour tes conseils avisés dès mon premier jour d'internat, pour ta bonne humeur, pour la rigueur et le cœur que tu mets dans la prise en charge des patients. Sois assurée de ma profonde considération ;

Aux médecins du service de Cardiologie du CH de Laval, pour votre accueil dans le service, pour avoir contribué à ma formation, je suis heureux de poursuivre l'aventure avec vous ;

Aux médecins du service de Chirurgie cardiaque du CHU d'Angers, pour votre accueil dans le service, pour avoir contribué à ma formation, c'est avec plaisir que je continuerai de travailler avec vous ;

Aux médecins du service de Réanimation médicale du CHU d'Angers, pour votre accueil dans le service, pour avoir contribué à ma formation, je vous en suis profondément reconnaissant ;

Au Docteur Tin-Hinan MEZDAD, pour ton investissement dans ma formation dans les services de cardiologie et de réanimation médicale, pour ta rigueur et ton humanité dans le soin des malades, pour ta bonne humeur. Sois assurée de ma profonde considération ;

Aux équipes des services de Médecine nucléaire et d'Explorations vasculaires du CHU d'Angers, pour votre accueil, pour avoir contribué à ma formation. J'ai pris plaisir à travailler avec vous ;

Aux équipes infirmières et aides-soignantes des services de cardiologie, de chirurgie cardiaque et de réanimation médicale. Merci infiniment pour le cœur que vous mettez dans le soin des malades, pour votre bienveillance à mon égard, pour ces moments de légèreté dans un quotidien parfois difficile, pour le partage de votre expérience, j'ai grandi à vos côtés au cours de ces dernières années ;

Aux secrétaires, pour votre patience dans mes longues dictées et votre aide au quotidien ;

Aux personnels « de l'ombre » des hôpitaux, merci de nous faciliter la vie au quotidien, vous avez mon profond respect ;

A mes co-internes et en premier lieu à Antoine, Camille et Thomas. Merci de votre soutien dans les moments difficiles, de votre bonté au quotidien. Soyez assurés de ma disponibilité à tout moment, de ma reconnaissance et de toute mon amitié. Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

A mes plus vieux co-internes de cardio (Audrey, Adrien, Romain, Youna, Céleste, Jean, Gabriel, Yoan, Camille, Claire, Flore, Floriane), merci pour votre accueil et votre transmission.

A mes plus jeunes co-internes de cardio (Alban, Eloi, Tatane, Lisette, Tom, Ivana, Tristan, Grégoire, Clémence, Anicet, Delphine, Garance, Nassim, Hélène). Que la solidarité entre internes perdure.

A mes co-internes de chirurgie cardiaque (Mourad et Ahmed), de cardiologie lavalaise (Daniel, Adeline, Soul, Maxime), de réanimation médicale, des capucins et des explos vasculaires. Merci pour votre aide et pour les bons moments partagés.

A tous ceux qui ont contribué à ma formation ;

REMERCIEMENTS

À mes parents pour l'amour et le soutien qu'ils nous ont apporté. A ma mère Christine pour sa générosité et son humanité. A mon père Abdoulaye pour son honnêteté et sa force de travail. Je tâcherai de rester digne de vos valeurs, ma réussite est avant tout la vôtre.

A mes sœurs Penda et Fatima ainsi qu'à mes frères Ibrahima et Omar, la vie n'a pas toujours été facile pour nous, je suis fier de chacun d'entre vous et vous aime profondément. Je serai toujours là pour vous et pour mes merveilleux neveux et nièces.

A mon grand frère Amadou, parti trop tôt, tu continues de vivre à chaque instant dans nos cœurs.

A mes courageux grands-pères aujourd'hui décédés, votre mémoire subsiste parmi nous.

A mes courageuses grands-mères, merci de votre amour.

A mes nombreux cousins et cousines, oncles et tantes, et en particulier à tonton Laye, je vous remercie de votre soutien et garde de beaux souvenirs de chacun d'entre vous.

A mes amis d'enfance, Thierry et Henry, malgré les années, un lien indéfectible nous unit.

A mes amis, Lionel, Annette, Serge, Elodie, Damien, Olga, Florian, Paul, Loïc, Jean-Pierre, Micka, David. En souvenir des bons moments partagés.

A ma belle-famille, merci pour votre accueil.

A mon épouse Halima, pour ta douceur, ta gentillesse, tes preuves d'amour au quotidien. Merci pour ton soutien quand ça ne va pas et pour ton sens si particulier de l'humour. Je t'aime du plus profond de mon âme.

A mon fils, Ismaël, tu es notre bonheur, nulle autre émotion n'équivaut à celle que j'ai pu ressentir à tes premiers instants de vie. Ta présence sublime mon existence.

Je dédie cette thèse

Liste des abréviations

ERO	Espèce réactive de l'oxygène
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FRS	Flux rétrograde systolique
IAH	Index d'apnée-hypopnée
IDO	Index de désaturation en oxygène
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
NO	Oxyde nitrique
NSTEMI	Infarctus du myocarde sans élévation du ST
PPC	Pression positive continue
RVFC	Réserve de vélocité du flux coronaire
SACS	Syndrome d'apnée centrale du sommeil
SAOS	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
SCA	Syndrome coronarien aigu
STEMI	Infarctus du myocarde avec élévation du ST
TNF	Tumor necrosis factor
TRS	Trouble respiratoire du sommeil
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Table des matières

I.	RESUME.....	14
II.	INTRODUCTION.....	15
A.	Coronaropathie, cardiopathie ischémique et syndrome coronarien aigu	15
B.	Troubles respiratoires du sommeil	15
III.	MECANISMES LIES AUX TROUBLES RESPIRATOIRES DU SOMMEIL MENANT AU DEVELOPPEMENT D'UNE CORONAROPATHIE.....	16
A.	Activation sympathique	17
B.	Stress oxydatif	17
C.	Inflammation chronique	17
D.	Dysfonction endothéliale	18
E.	Athérosclérose	18
F.	Agrégation plaquettaire et coagulabilité sanguine	19
G.	Ischémie myocardique chronique (« stable »).....	20
H.	Conditionnement à l'ischémie	21
IV.	LES TROUBLES RESPIRATOIRES DU SOMMEIL DANS LE CONTEXTE DU SCA	21
A.	Phase aiguë.....	21
B.	A distance de la phase aiguë.....	25
V.	RELATION BETWEEN SLEEP-DISORDERED BREATHING AT THE ACUTE PHASE OF ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION AND POST-INFARCT CARDIAC DAMAGE	28
VI.	CONCLUSION.....	38
VII.	BIBLIOGRAPHIE	38

I. Résumé

Les troubles respiratoires du sommeil (TRS) constituent un facteur de risque de coronaropathie et la prévalence du syndrome d'apnée du sommeil est élevée à la phase aiguë du syndrome coronarien aigu (SCA). Plusieurs études ont démontré que la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil à la phase aiguë du SCA est associée à des lésions tissulaires plus importantes et à une moins bonne récupération myocardique.

Devant l'hétérogénéité des populations et des méthodes d'analyse des lésions et de la fonction myocardique dans ces études, nous avons mené une étude dont l'objectif était d'analyser la relation entre la présence de TRS à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde avec élévation du ST (STEMI) et les lésions myocardiques initiales ainsi que le remodelage myocardique à 3 mois par le biais de l'IRM cardiaque.

Un total de 53 patients admis pour un premier STEMI traité avec succès par angioplastie coronaire dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes ont été inclus et ont subi une polygraphie ventilatoire nocturne à $J3 \pm 2$ et une IRM cardiaque à $J6 \pm 3$. Ces tests ont été répétés après 3 mois. L'index d'apnée hypopnée (IAH), la nature obstructive ou centrale de l'apnée, l'index de désaturation en oxygène (IDO), les volumes ventriculaires gauches, la taille de l'infarctus et la présence d'une obstruction microvasculaire ou d'un thrombus intracavitaire ont été recueillis.

La prévalence des TRS était de 60% dont 80% de syndromes d'apnée centraux du sommeil (SACS). La comparaison des patients avec et sans TRS n'a montré aucune différence significative concernant les paramètres IRM initiaux, à 3 mois et la variation de ces paramètres IRM au cours des 3 mois (volumes ventriculaires gauches télendiastolique et télésystolique indexés, FEVG et taille d'infarctus). Il y avait cependant une corrélation négative entre l'IAH et la FEVG à la phase aiguë ($r = -0,278$, $p = 0,050$). Il y avait également une corrélation négative entre l'IDO et la FEVG à la phase aiguë ($r = -0,424$; $p = 0,002$) et à 3 mois ($r = -0,322$; $p = 0,024$), et une corrélation positive entre l'IDO et la taille de l'infarctus à la phase aiguë ($r = 0,366$; $p = 0,010$) et à 3 mois ($r = 0,287$; $p = 0,048$). Dans l'analyse univariée, les TRS étaient prédicteurs de la survenue d'un thrombus intracardiaque à la phase aiguë (27% contre 5%, $p = 0,050$). Dans l'analyse multivariée, seule la FEVG était prédictive de la survenue d'un thrombus intracardiaque à la phase aiguë (OR 0,78, IC95% 0,63-0,97, $p = 0,026$), alors que les TRS ne l'étaient pas.

Les TRS, en particulier le SACS, sont fréquents à la phase aiguë du STEMI et leur prévalence diminue à distance de la phase aiguë avec notamment une diminution de la proportion de SACS. Ces TRS à la phase aiguë du STEMI, en particulier le SACS semblent être un marqueur de la dysfonction ventriculaire gauche aiguë liée à l'infarctus et s'améliorent au cours du suivi. Contrairement aux conclusions d'études antérieures, ces mêmes TRS ne semblent pas prédire une moins bonne récupération de la fonction myocardique.

II. Introduction

A. Coronaropathie, cardiopathie ischémique et syndrome coronarien aigu

La cardiopathie ischémique est la plus fréquente cause de mortalité dans le monde avec une prévalence en hausse. On constate néanmoins en Europe au cours des trois dernières décennies, une tendance générale à la réduction de la mortalité attribuée à la cardiopathie ischémique mais elle est toutefois toujours responsable de près de 1,8 million de décès par an, soit 20% de tous les décès en Europe avec de grandes variations entre les pays (1–4).

La coronaropathie est secondaire à des altérations anatomiques athérosclérotiques et/ou fonctionnelles stables des vaisseaux épicardiques et/ou de la microcirculation évoluant par des phases stables, symptomatiques ou asymptomatiques, qui peuvent être interrompues par un syndrome coronaire aigu (SCA). La présentation du SCA peut être sous la forme d'un angor instable, d'un infarctus du myocarde sans élévation du ST (NSTEMI) ou d'un infarctus du myocarde avec élévation du ST (STEMI) (1).

Le timing est crucial lors du traitement des événements coronariens aigus et l'intervention précoce joue un rôle central dans la récupération myocardique. Depuis l'introduction et la généralisation de l'utilisation des procédures de revascularisation percutanées et des thérapies pharmacologiques efficaces, le pronostic à long terme des patients atteints de SCA s'est nettement amélioré mais un risque résiduel demeure toutefois avec notamment un taux de mortalité qui reste élevé à 6,3% pour la période entre l'admission à l'hôpital et le suivi à 6 mois (5–8).

Au-delà de l'utilisation efficiente de ces procédures de revascularisation invasive et des thérapeutiques pharmacologiques cardiotropes, une des approches permettant d'améliorer le pronostic cardiovasculaire des patients coronariens est la recherche et la prise en charge de certaines comorbidités parmi lesquelles on retrouve les troubles respiratoires du sommeil (TRS) dont l'association épidémiologique à la coronaropathie a été démontrée par de très nombreuses publications. Il y a depuis quelques années maintenant un intérêt croissant pour l'évaluation du pronostic cardiovasculaire des patients associant une coronaropathie et un TRS (9–15).

B. Troubles respiratoires du sommeil

Les principaux TRS peuvent être résumés en trois entités (16,17) :

- Le syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil (SAOS) est le trouble le plus fréquent. Il se caractérise par la survenue, pendant le sommeil, d'épisodes répétés de collapsus complets (apnées) ou incomplets (hypopnées) des voies aériennes supérieures responsables d'épisodes de désaturation puis de resaturation rapides de l'oxymétrie avec le maintien d'un effort respiratoire continu pendant l'apnée.
- Le syndrome d'apnée centrale du sommeil (SACS) et la ventilation périodique qui sont dus à une instabilité de la commande ventilatoire au cours du sommeil, également responsables d'épisodes de désaturation puis de resaturation rapides de l'oxymétrie avec cette fois l'absence d'effort respiratoire continu pendant l'apnée.

- L'hypoventilation alvéolaire en sommeil paradoxal qui représente la majoration, au cours du sommeil, de l'hypoventilation alvéolaire observée à l'état de veille chez un insuffisant respiratoire chronique par atteinte de la pompe ou de la commande ventilatoire (maladies squelettiques, maladies neuromusculaires, syndrome obésité hypoventilation et BPCO sévère). Elle se manifeste à l'oxymétrie par des désaturations profondes et soutenues, le plus souvent contemporaines des périodes de sommeil paradoxal.

Les deux principaux TRS retrouvés chez les patients atteints de coronaropathie sont le SAOS et le SACS.

Des données épidémiologiques fournissent des preuves solides impliquant le SAOS comme un facteur de risque indépendant de morbidité et de mortalité cardiovasculaire (18–22). Le SAOS sévère est associé à une multiplication par 3 de la morbi-mortalité cardiovasculaire (23,24).

Concernant la coronaropathie, après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaires classiques, il a été démontré que la présence d'un SAOS chez les hommes âgés de ≤ 70 ans constitue un facteur prédictif de coronaropathie et que les hommes âgés de 40 à 70 ans souffrant d'un SAOS sévère ($IAH \geq 30/h$) étaient 68% plus susceptibles de développer une coronaropathie que ceux avec un $IAH < 5/h$. Cette même étude ne mettait en revanche pas en évidence d'association significative entre le SAOS et la coronaropathie chez les hommes de plus de 70 ans ni chez les femmes de tout âge (25).

Alors que le SAOS semble être un facteur de risque cardiovasculaire en soi, le SACS semble quant à lui plutôt être un marqueur de la gravité de l'insuffisance cardiaque et la probabilité qu'un patient porteur d'une cardiopathie présente un SACS augmente à mesure que l'étendue du dysfonctionnement cardiaque augmente (26,27). Plusieurs études (28,29) ont démontré une mortalité accrue chez les insuffisants cardiaque chroniques porteurs de TRS et le SACS en particulier est un prédicteur indépendant de mortalité en cas d'insuffisance cardiaque systolique stable ($FEVG \leq 45\%$) avec une médiane de survie deux fois plus courte (45 mois contre 90 mois en l'absence de SACS) (30).

Le SACS chez les patients présentant une insuffisance cardiaque est généralement lié à la congestion pulmonaire, à la sensibilité accrue au dioxyde de carbone (CO_2) et à l'hyperventilation chronique (31). Le SACS mais également le SAOS interfèrent avec les systèmes neuro-hormonaux et peuvent à leur tour aggraver l'insuffisance cardiaque en stimulant par exemple l'activité sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone.

III. Mécanismes liés aux troubles respiratoires du sommeil menant au développement d'une coronaropathie.

Plusieurs mécanismes induits par les TRS ont été proposés pour expliquer la morbi-mortalité cardiovasculaire accrue dans cette population. Leur point de départ est l'hypoxémie et l'hypercapnie intermittente (32) qui est responsable de l'activation chimioréflexe du système nerveux sympathique (33), d'un stress oxydatif, d'une inflammation chronique, d'une dysfonction endothéliale (32,34) et d'une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire (35).

A. Activation sympathique

L'hypercapnie, l'acidose respiratoire et les désaturations répétées liées aux apnées se concluent par une excitation du sommeil permettant l'ouverture des voies aériennes supérieures et la reprise d'une ventilation normale.

Ces réveils répétés entraînent une fragmentation du sommeil ainsi qu'une activation sympathique responsable d'une élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle(33). Les conséquences de l'activation sympathique prédominent la nuit et le matin mais il y a également un effet de report dans la journée (36,37).

B. Stress oxydatif

Le stress oxydatif est caractérisé par un déséquilibre entre le niveau des facteurs anti-oxydant et celui des espèces réactives de l'oxygène (ERO) en faveur de ces dernières.

Il a été montré *in vitro*, que par rapport aux cellules d'individus sans SAOS, les leucocytes de patients atteints d'un SAOS sévère libèrent plus d'ERO (38,39) tels que les anions superoxydes qui sont responsables d'une peroxydation lipidique accrue (40) et diminuent la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO) qui joue normalement une action vasodilatatrice via son effet sur l'endothélium vasculaire (41,42).

Il a par ailleurs été démontré que chez les patients atteints d'un SAOS, la vasodilatation médiée par le NO peut être augmentée par des substances antioxydantes telles que la vitamine C ou l'allopurinol (43–45). Cette vasodilatation médiée par le NO chez les patients atteints d'un SAOS sévère peut également être normalisée par un traitement efficace de l'apnée du sommeil par ventilation en pression positive continue (PPC) (46).

C. Inflammation chronique

Les voies inflammatoires déclenchées par l'hypoxie intermittente dans le SAOS peuvent également contribuer au développement et à la progression de l'athérosclérose.

Il a régulièrement été rapporté que les patients porteurs d'un SAOS présentent une augmentation des taux sériques de protéine C-réactive (CRP) (47–51) et qu'en outre ils ont une expression accrue des molécules d'adhésion CD15 et CD11c sur les leucocytes ainsi qu'une adhérence accrue des monocytes aux cellules endothéliales humaines en culture (39). Ces leucocytes activés libèrent ainsi diverses cytokines (TNF- α , interleukine-6) dont les propriétés proathérogènes sont bien connues (39,52–56) et qui conjointement aux ERO vont conduire à un dysfonctionnement endothérial et faciliter le processus athéromateux.

La encore, des études non contrôlées indiquent que le traitement par PPC peut réduire l'expression de molécules d'adhésion, l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales (39) et également réduire les taux sériques de CRP, TNF- α et IL-6. (52,57)

D. Dysfonction endothéliale

La dysfonction endothéliale est caractérisée par une altération de la physiologie endothéliale normale consistant en une réduction de la biodisponibilité des vasodilatateurs tels que le NO avec pour conséquence une altération de la vasodilatation dépendante de l'endothélium vasculaire. Elle est considérée comme l'une des premières expressions des facteurs de risque cardiovasculaire (58), comme un précurseur de l'hypertension artérielle et de l'artériosclérose et a une pertinence clinique soutenue par son association avec la survenue de maladies cardiovasculaires (59).

Il est établi que les patients atteints d'une coronaropathie présentent un dysfonctionnement de l'endothélium coronaire (60–62). Par ailleurs, chez les personnes ayant une coronaropathie connue, la persistante d'une dysfonction endothéliale malgré un traitement médical optimal a été décrite comme un puissant prédicteur indépendant de récidive d'événements cardiovasculaires (58).

Une des manifestations cliniques de la dysfonction endothéliale est la dysfonction érectile, qui est présente chez la majorité des patients porteurs d'un SAOS (69%) (63) avec par ailleurs, dans les suites d'un infarctus du myocarde, une prévalence significativement plus élevée chez les porteurs d'un SAOS (74% vs 41%) (64).

La dysfonction endothéliale peut être déclenchée par le stress oxydatif (65), l'inflammation systémique (66,67) et l'activation du système nerveux sympathique qui comme décrit précédemment sont favorisés par la présence de TRS et en particulier d'un SAOS.

Chez les patients atteints d'un SAOS, il a été démontré que la dysfonction endothéliale peut être observée avant la survenue d'un événement cardiovasculaire et plus particulièrement d'une sténose coronaire significative ou d'un dysfonctionnement endothérial coronaire (évalué sur le niveau de vasoconstriction lors d'une angiographie coronarienne) avec une corrélation avec la gravité du SAOS (34,68).

Seif et al. (69) ont démontré que les signes de déclin de la fonction endothéliale sont visibles à partir d'un index de désaturation en oxygène de 24,6. Cette relation entre le degré d'hypoxémie et l'altération de la fonction endothéliale concorde avec des travaux antérieurs, qui ont démontré que les taux de mortalité cardiovasculaire (70), d'accidents vasculaires cérébraux (71), de maladie coronarienne et d'insuffisance cardiaque (25) augmentent de manière plus importante à partir de niveaux modérément élevés d'IAH (20 à 30). Ces résultats suggèrent que le dysfonctionnement endothérial se manifeste à partir d'un niveau de gravité critique du SAOS où les mécanismes de protection sont perdus. En revanche, l'augmentation du potentiel thrombotique évaluée par le taux de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 et le taux du fibrinogène a été décrite dès une faible élévation de l'IAH (72).

E. Athérosclérose

La maladie athéromateuse chez les patients atteints d'un SAOS est associée à des troubles métaboliques spécifiquement exacerbés par l'apnée du sommeil.

En effet, le SAOS est associé à une hypercholestérolémie indépendante du niveau d'adiposité (73) et il a été montré que le traitement par PPC conduit à une diminution des taux de cholestérol total et de LDLc sans modification du poids corporel (53,54). Il a été également démontré chez la souris que

l'hypoxie intermittente induit une hypercholestérolémie en augmentant la sécrétion de lipoprotéines via la régulation positive d'une enzyme hépatique clé, la stéaroyl-coenzyme A désaturase-1 (SCD-1)(74).

Cette surproduction lipidique est importante à considérer car Savransky et al. (75) ont démontré sur un modèle murin que l'hypoxie intermittente chronique ne provoque des lésions athéromateuses qu'en présence d'une hyperlipidémie. Des souris mâles ont été nourries soit par un régime riche en cholestérol, soit par un régime alimentaire dit normal, et ont été soumises soit à une hypoxie intermittente chronique soit à une ventilation normoxique. Après 3 mois, seules les souris simultanément exposées à une hypoxie intermittente chronique et à un régime riche en cholestérol avaient développé des lésions athéromateuses aortiques alors que les souris uniquement exposées à un régime riche en cholestérol n'avaient seulement présenté qu'une augmentation des taux sériques de cholestérol total et de LDLc sans présence de lésions athéromateuses aortiques.

De plus, l'hypoxie intermittente du SAOS est associée à une peroxydation lipidique accrue avec des niveaux sériques élevés de LDL oxydé (41,76,77).

Par ailleurs, **le SAOS est associé aux conditions prédisposant à l'athérosclérose mais aussi directement à l'athérosclérose**. Alors que l'augmentation de l'épaisseur intima-média de l'artère carotide est un marqueur reconnu d'athérosclérose, de plus en plus de preuves suggèrent que **l'inflammation systémique et le stress oxydatif liés à l'hypoxie favorisent l'augmentation de l'épaisseur intima-média chez les patients atteints de SAOS sans présence des autres facteurs de risque connus d'athérosclérose** (56,66,67,78,79). L'inflammation facilite l'adhérence endothéiale et la pénétration dans l'espace sous-endothéial des molécules de LDL oxydées avec également une stimulation de la différenciation des monocytes en macrophages ainsi que leur développement en cellules spumeuses aboutissant à une formation accélérée de plaques athéromateuses (80). **L'augmentation de l'épaisseur intima-média est corrélée à la gravité de l'hypoxie nocturne** (81) et dans un petit essai contrôlé randomisé, un traitement efficace du SAOS était associé à une réduction significative de l'épaisseur intima-média en 6 mois (82).

Enfin, des études cas-témoins indiquent que le SAOS est associé à une charge accrue de plaques coronaires calcifiées documentées par coroscanner (83–85). Dans une étude de Weinreich et al., le doublement de l'IAH était associé à une augmentation de 19% du score calcique chez les hommes âgés de ≤ 65 ans et à une augmentation de 17% du même paramètre chez les femmes de tout âge (84).

F. Agrégation plaquetttaire et coagulabilité sanguine

Plusieurs études ont rapporté une augmentation de l'activité et de l'agrégation plaquetttaire pendant le sommeil et au réveil matinal chez les patients atteints d'un SAOS (86,87). Des études non contrôlées, ont montré que ces effets étaient réversibles après un traitement par PPC à court ou à long terme (1 nuit à 6 mois) (86,88,89).

De plus, il a été démontré chez les patients atteints d'un SAOS, que la concentration plasmatique en fibrinogène est augmentée et que la capacité fibrinolytique est réduite (72,90,91). De la même façon que l'activation plaquetttaire, il a été démontré que ces altérations sont également atténuées après un traitement par PPC (35,91,92).

G. Ischémie myocardique chronique (« stable »)

L'analyse des tracés électrocardiographiques nocturnes des patients porteurs d'une coronaropathie et d'un syndrome d'apnée du sommeil révèle une **fréquence significativement plus élevée de signes électrocardiographiques d'ischémie nocturne par rapport aux patients sans SAOS** (85% contre 30%). L'occurrence des écarts du segment ST est par ailleurs corrélée au temps de sommeil et donc au temps d'exposition aux apnées et hypopnées (93). La plupart des écarts du segment ST sont documentés pendant le sommeil paradoxal, lorsque le SAOS est responsable des désaturations en oxygène les plus profondes (94). Il a également été montré une réduction de l'occurrence des déviations nocturnes du segment ST chez les patients porteurs d'un SAOS après la mise en place d'un traitement par PPC (95).

Einvik et al. ont montré que **la sévérité du SAOS est indépendamment associée à la concentration sérique en troponine I ultrasensible dosée au réveil matinal** (96).

Cette ischémie est la manifestation d'une inadéquation de l'offre et de la demande en oxygène. Premièrement parce que les TRS s'accompagnent d'**augmentations répétées du travail myocardique** du fait de l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle survenant principalement dans la période post-apnéeique (95,97,98) qui représente une période à risque si le débit sanguin coronaire n'augmente pas suffisamment pour correspondre au travail myocardique. Deuxièmement parce que la dépression intrathoracique engendrée par l'effort inspiratoire contre l'occlusion des voies aériennes supérieures est responsable d'une augmentation du remplissage ventriculaire droit qui va augmenter la contrainte et donc le travail ventriculaire gauche (36,99). Il a été rapporté que les patients atteints d'un SAOS sans maladie cardiaque manifeste présentent une hypertrophie ventriculaire droite et des pressions artérielles pulmonaires plus élevées en comparaison à des patients obèses témoins sans SAOS (100), témoignant de l'augmentation chronique du remplissage des cavités droites.

Un élément important dans cette inadéquation de l'offre et de la demande en oxygène est le **découplage dans la relation entre le débit sanguin coronaire et le travail myocardique au cours des phases d'apnées avec le rôle pivot de la présence d'un dysfonctionnement endothérial coronaire**, mettant en avant l'importance d'une bonne fonction endothéliale dans la régulation du débit sanguin coronaire au cours du SAOS.

Hamilton et al. (101) ont évalué sur un modèle ovin, la relation entre le débit sanguin coronaire, le travail myocardique, l'hypoxie et l'excitation du sommeil lors d'apnées et d'hypopnées de gravité variable. Cette relation a été étudiée avant et après la création d'un dysfonctionnement endothérial médié par l'administration de lipopolysaccharides bactériens (LPS) (102). Il n'y avait pas de différence d'augmentation du débit sanguin coronaire face à l'obstruction des voies aériennes supérieures entre les conditions pré- et post-LPS mais dans ces 2 conditions on retrouvait une augmentation plus importante du débit coronaire en période post-apnéeique par rapport à la phase précoce de l'apnée (pertinent cliniquement puisqu'il a été montré dans le SAOS que l'ischémie nocturne survient principalement pendant la phase d'hyperventilation post-obstructive du cycle d'apnée). Avant la création d'un dysfonctionnement endothérial, les prédicteurs indépendants de l'augmentation du débit sanguin coronaire lors d'événements obstructifs étaient l'augmentation du travail myocardique, la SpO₂ minimale et la présence d'une excitation du sommeil alors qu'après l'administration de LPS, le seul prédicteur significatif d'augmentation du débit sanguin coronaire lors d'événements obstructifs n'était plus que l'ampleur de la désaturation en oxygène.

De plus, la vasodilatation induite par l'hypoxie est réduite en présence d'une artériosclérose (103,104). Par conséquent, **chez les patients atteints d'une coronaropathie et d'un SAS, les mécanismes de l'autorégulation du tonus vasculaire coronaire peuvent être insuffisants.**

H. Conditionnement à l'ischémie

De manière contradictoire, certaines études avancent que l'hypoxie intermittente liée aux TRS pourrait constituer un stimulus de conditionnement du myocarde permettant d'atténuer le dysfonctionnement endothérial et les lésions myocardiques occasionnées par l'ischémie (105,106).

Les données suggèrent que les patients atteints d'occlusion coronaire chronique et de SAOS ont plus de collatérales coronaires que les patients sans SAOS, ceci évalué sur la base d'un score permettant d'évaluer la circulation collatérale (score Rentrop) plus élevé (107).

Cette faculté à produire une circulation collatérale permettant de pallier l'ischémie est en outre étayée par le fait que les patients porteurs d'un SAOS et présentant un SCA, ont une circulation de cellules progénitrices endothéliales, de cellules T angiogéniques et de VEGF plus importante que ceux ne présentant pas de SAOS. De plus, l'hypoxie intermittente *in vitro* a eu des effets similaires sur les cellules progénitrices prélevées sur des individus en bonne santé (108).

IV. Les troubles respiratoires du sommeil dans le contexte du SCA

A. Phase aiguë

a) Épidémiologie

De nombreuses études (10,11,13,88,109–111) ont permis de documenter la **forte prévalence des TRS à la phase aiguë du SCA**. BaHammam et al. (9) ont retrouvé cette prévalence accrue des TRS à la phase aiguë du SCA avec 56% de patients ayant un IAH > 10/h et ont mis en évidence que ces patients ne présentaient pas significativement plus d'obésité ou de somnolence diurne excessive. Cette absence de taux d'obésité accru a également été observée dans l'étude de Nakashima et al. (112) avec cette fois la nécessité de prendre en considération le fait que la majorité des patients asiatiques atteints de SAOS ne sont pas obèses (113). En prenant un seuil d'IAH $\geq 5/h$, Morra et al. (114) ont retrouvé chez des patients sans signes de dysfonction systolique ventriculaire gauche, une prévalence des TRS estimée à 61,4%.

Gessner et al. (115) ont mis en évidence une fréquence encore plus élevée des TRS chez des patients atteints d'un SCA (86%) avec des proportions à peu près égales de SAOS et SACS (41% et 42%, respectivement, 3% de formes mixtes). Plus d'un tiers des patients (35%) souffraient d'apnée sévère du sommeil (IAH > 30/h), et il y avait une corrélation significative entre l'altération de la fonction ventriculaire gauche et la présence de TRS en général et avec la présence d'un SACS en particulier. Le haut nombre de patients atteints de TRS dans cette étude, avec une proportion de 50% de formes modérées à sévères, est en conformité avec les études menées par Arzt (116) et Oldenburg (26). La prévalence élevée du SACS à la phase aiguë du SCA a également été rapportée à des taux de 40 et 50% par BaHammam (9) et Hetzenegger (36).

b) Données physiopathologiques

L'hypoxie intermittente récurrente consécutive aux TRS semble être le facteur clé impliqué dans les conséquences cardiovasculaires aiguës et chroniques (117,118). Il a été décrit que l'exposition répétée à l'hypoxie intermittente peut altérer la tolérance myocardique à l'ischémie-reperfusion (119). Chez le rat, une exposition de 14 ou 35 jours à l'hypoxie intermittente modifie la tolérance à l'ischémie-reperfusion myocardique et augmente la taille de l'infarctus (120).

Déjà évoqué parmi les mécanismes responsables des lésions cardiovasculaires chroniques dans le cadre des TRS (121), le stress oxydatif a été proposé comme l'un des médiateurs potentiels des effets délétères myocardiques de l'hypoxie intermittente dans le cadre de l'ischémie-reperfusion au cours du SCA.

Ramond et al. (122) ont étudié le rôle du stress oxydatif dans l'aggravation de l'infarctus en présence de TRS, en soumettant des rats à une hypoxémie intermittente chronique ou à une normoxie pendant 14 jours. Après 14 jours, la pression artérielle moyenne et la taille d'infarctus mesurée sur des cœurs isolés après ischémie-reperfusion, étaient significativement plus élevées chez les rats soumis à l'hypoxémie intermittente. Par ailleurs, alors que le tempol et la mélatonine sont 2 molécules connues pour leur aptitude à prévenir les lésions induites par les ERO au cours de l'ischémie-reperfusion (123,124), leur administration au cours des 14 jours d'hypoxémie intermittente a empêché à la fois l'augmentation de la pression artérielle moyenne, l'aggravation de la taille d'infarctus induite par l'ischémie-reperfusion et le niveau de génération d'anions superoxyde dans les cœurs hypoxiques qui était comparable à celui dans le cœur de rats en condition normoxique. Ces molécules piègent les radicaux libres toxiques (125–127), inhibent l'activation d'enzymes clés de l'explosion oxydative (128), activent des enzymes antioxydantes (129,130) et inhibent l'ouverture des pores transmembranaires mitochondriaux qui est considérée comme un événement critique dans la constitution des lésions myocardiques liées à la reperfusion (131–133)).

D'autres études ont également démontré que la capacité antioxydante était altérée dans le SAOS : Christou et al (134) ont montré que la capacité antioxydante chez les patients atteints de SAOS était corrélée négativement à l'IAH; Faure et al (135) ont démontré une diminution des propriétés antioxydantes de l'albumine chez les patients atteints de SAOS par rapport aux sujets témoins; Barcelo et al (136) ont démontré que les concentrations plasmatiques des vitamines antioxydantes (vitamines A et E) étaient considérablement réduites chez les patients atteints de SAOS par rapport aux sujets témoins.

Ainsi, il est hautement probable que **dans un contexte de capacité antioxydante réduite, les événements de réoxygénéation hypoxique aggravent les lésions myocardiques via l'inflammation et le stress oxydatif, et entraînent des dommages vasculaires avec un dysfonctionnement de la microvascularisation coronaire responsable d'une hypoperfusion myocardique malgré la revascularisation invasive des gros troncs coronaires. La perfusion microvasculaire étant une condition nécessaire pour permettre la contractilité myocardique, l'hypoperfusion entraîne un état de sidération post-ischémique plus profond et prolongé avec une réduction de la contractilité et donc une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche.**

Par ailleurs, la dépression intrathoracique induite par les efforts inspiratoires au cours des événements obstructifs entraîne une augmentation du retour veineux qui va dilater la cavité ventriculaire droite et par conséquent perturber le remplissage du ventricule gauche. Cette réduction de la précharge ventriculaire gauche associée à l'augmentation aiguë de la postcharge notamment

en lien avec l'activation sympathique va également contribuer à l'altération de la fonction systolique ventriculaire gauche.

Enfin, contrairement à la théorie considérant l'hypoxie intermittente du syndrome d'apnée du sommeil comme un stimulus de préconditionnement du myocarde permettant d'atténuer les lésions induites par l'ischémie, Jelic et al. (66) ont démontré que la capacité de réparation endothéliale est réduite dans le SAOS avec un niveau réduit de circulation des cellules progénitrices endothéliales, augmentant ainsi la sensibilité aux effets délétères de l'ischémie - reperfusion.

c) Impact des troubles respiratoires du sommeil à la phase aiguë du SCA sur la sévérité clinique, le degré des lésions myocardiques, la dysfonction myocardique initiale et la récupération

(1) Sévérité clinique

Morra et al. (114) ont rapporté que **la présence d'un SAOS à la phase aiguë du SCA est associée à des manifestations cliniques et biologiques plus sévères du SCA** et à une fonction systolique ventriculaire gauche plus altérée. Par ailleurs, la sévérité du SCA évaluée par le score GRACE à l'admission est significativement plus élevée chez les porteurs d'un SAOS.

Barbé et al. ont rapporté dans une étude cas-témoins que les patients présentant un SAOS sévère à la phase aiguë d'un SCA ont des concentrations plasmatiques maximales de troponine significativement plus élevées (987 ng/L vs 831 ng/L ; p = 0,03), une plus grande prévalence de lésions coronaires tritronculaires (30,7% vs 18,4%, p = 0,02) et une durée de séjour plus longue en unité de soins intensifs cardiaques (2,6 ± 1,3 vs 2,3 ± 1,0 jours, p = 0,04) (137).

(2) Lésions microvasculaires

La dysfonction endothéliale vasculaire, le stress oxydatif et l'augmentation de l'activité nerveuse sympathique, ont des effets néfastes sur la microcirculation coronaire et peuvent altérer la fonction myocardique.

En 2011, Nakashima et al. (138) ont étudié l'hypothèse selon laquelle le SAOS pourrait altérer la microcirculation coronaire chez les patients présentant un STEMI. 100 patients admis pour un premier STEMI traité dans les délais recommandés par intervention coronaire percutanée, ont subi après la recanalisation une mesure de la vitesse d'écoulement du flux coronaire à l'aide d'un fil guide doppler à l'état basal et après induction d'une hyperémie par l'administration intracoronaire de papavérine. L'élévation totale du segment ST a été mesurée au départ et 30 minutes après la revascularisation, et tous les patients ont subi une polysomnographie après 14 jours à la recherche d'un SAOS. La réserve de vitesse du flux coronaire (RVFC) définie comme le rapport de la vitesse maximale à l'hyperémie et de la vitesse maximale à l'état basal, a été utilisée pour l'analyse quantitative de la perfusion du tissu myocardique. La présence d'un flux rétrograde systolique (FRS) et d'une résolution du sus-décalage du segment ST < 50% ont été utilisés comme un témoin des lésions microvasculaires (139–141).

Quarante-huit patients présentaient un SAOS. La RVFC était comparable entre les patients porteurs et non porteurs d'un SAOS. Chez les patients porteurs d'un SAOS ils retrouvaient une tendance à une élévation initiale du segment ST plus importante, une majoration du sus-décalage du segment ST après recanalisation significativement plus importante, une moins bonne résolution du sus-décalage

du segment ST < 50% (31% vs 60%, P = 0,003) ainsi qu'une incidence plus élevée de FRS (6% vs 31%, p = 0,005). De la même façon que la présence d'un diabète ou d'un infarctus antérieur, l'analyse multivariée a montré que le SAOS était un prédicteur de FRS et de résolution du sus-décalage du segment ST < 50% (OR = 4,46, p = 0,044; OR = 3,79, p = 0,010). La majoration plus importante du sus-décalage du segment ST immédiatement après la recanalisation chez les patients apnésiques est elle aussi le reflet du fait que le SAOS puisse induire des lésions microvasculaires plus sévères dans le contexte de l'ischémie-reperfusion.

Cette étude a donc démontré que chez les patients atteints d'un STEMI avec une recanalisation percutanée dans les délais recommandés, la SAOS est associé à des lésions microvasculaires plus importantes sans toutefois pouvoir établir le lien avec une altération de la perfusion myocardique initiale. Les auteurs ont alors évoqué l'intérêt de la réalisation d'une polysomnographie au cours de la prise en charge du SCA car il a été démontré que le traitement par PPC peut réduire le déséquilibre entre l'augmentation du stress oxydatif et l'altération de la capacité antioxydante et peut également réduire les lésions microvasculaires liées à l'ischémie – reperfusion (41,136).

(3) Dysfonction et récupération myocardique

En 2006, Nakashima et al. (112) ont émis l'hypothèse que le SAOS pouvait altérer la récupération de la fonction ventriculaire gauche chez les patients atteints d'un SCA malgré la procédure de revascularisation coronaire percutanée primaire. 86 patients admis pour un SCA, ayant bénéficié d'une revascularisation coronaire percutanée ont bénéficié d'une polysomnographie avec un diagnostic de SAOS retenu en cas d'IAH > 15/h avec plus de 50% d'événements obstructifs. Une ventriculographie gauche était réalisée immédiatement après la revascularisation puis à 21 jours afin d'évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), le volume télédiastolique ventriculaire gauche et la mobilité pariétale régionale (Regional Wall Motion, RWM) dans la zone de l'infarctus. A la phase aiguë, le SAOS a été observé chez 37 patients (43%), et les trois indices de la fonction ventriculaire gauche étaient comparables entre les patients porteurs et non porteurs d'un SAOS. Lors de la réévaluation 21 jours plus tard, les patients porteurs d'un SAOS à la phase initiale présentaient de manière significative, une moins bonne FEVG que les témoins ainsi qu'une moins bonne amélioration de la FEVG et de la mobilité pariétale régionale comparativement à l'évaluation initiale (delta FEVG : 20,3 vs 7,4 %, p=0,001; delta RWM : 0,26 vs 1,16, p=0,002). Une analyse en régression multivariée a montré que l'IAH était corrélé négativement à l'amélioration de la FEVG et du score de mobilité pariétale régionale. **Cette étude démontrait donc que le SAOS inhibe la récupération de la fonction systolique ventriculaire gauche chez les patients admis pour un SCA malgré la revascularisation percutanée mais a pour limite principale une évaluation de la FEVG par le biais de la ventriculographie** qui ne constitue pas le gold-standard de l'évaluation de la fonction myocardique. Par ailleurs, cette étude n'évaluait que le retentissement du SAOS sans évoquer la prévalence et les effets du SACS.

Autour de la zone infarcie, il existe une zone dite à risque, jouant un rôle clé dans le remodelage ventriculaire après un infarctus du myocarde aigu, car la guérison du myocarde se trouve principalement dans cette zone potentiellement récupérable (142). Cette zone à risque est soumise à des processus complexes et dynamiques comprenant le stress oxydatif, les changements hémodynamiques, l'activation neurohormonale et l'inflammation (143,144) qui comme évoqué précédemment peuvent être induits par les TRS (99,120,145).

En partant du concept de zone à risque, Buchner et al (146) ont également évalué l'hypothèse selon laquelle le syndrome d'apnée du sommeil serait associé à une moindre récupération myocardique et à une moindre réduction de la taille d'infarctus en utilisant contrairement à l'étude de Nakashima

(112), l'IRM cardiaque qui constitue un outil bien plus robuste pour évaluer les paramètres de la fonction myocardique et l'étendue de la zone infarcie à la phase aiguë puis à distance de l'infarctus. Cinquante-six patients présentant un infarctus du myocarde revascularisé par une intervention coronaire percutanée ont subi une IRM cardiaque entre le troisième et le cinquième jour post-infarctus puis à 3 mois afin de définir la taille de l'infarctus et la zone d'œdème initial qui constitue la zone à risque. Les patients ont été stratifiés en fonction de la présence ou non d'un syndrome d'apnée du sommeil ($IAH \geq 15/h$) par le biais d'une polysomnographie réalisée au départ et 29 patients (52%) en étaient porteurs. A l'IRM initiale, il n'y avait entre les deux groupes pas de différence de zone à risque ($40 \pm 12\%$ vs $40 \pm 14\%$, $p = 0,925$) ni de FEVG (49% vs 45%, $p = 0,060$) mais le volume d'infarctus était plus important en cas de syndrome d'apnée du sommeil (24% vs 18%, $p = 0,032$). L'IRM de contrôle à 3 mois retrouvait que les patients atteints d'un syndrome d'apnée du sommeil avaient une moins bonne récupération myocardique (indice de sauvetage myocardique 52% vs 77%, $p = 0,001$), une plus petite réduction de la taille de l'infarctus (0,3% vs 6,5%, $p = 0,001$), un volume final d'infarctus plus important (23% vs 12%, $p = 0,001$), et une moins bonne FEVG (48% vs 54%, $p = 0,023$). Le type de TRS (SAOS ou SACS) n'avait pas d'influence sur la récupération myocardique. **L'analyse multivariée comprenant les facteurs de risque établis pour une plus grande taille d'infarctus retrouvait l'IAH comme un critère indépendamment associé à un moindre sauvetage myocardique et à une plus grande taille d'infarctus 3 mois après la phase aiguë.**

La relation négative significative entre l'IAH et la FEVG chez les patients apnéiques est à double sens. Le dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche favorise une rétention hydrosodée qui peut entraîner une collapsibilité accrue des voies respiratoires supérieures. Cela pourrait expliquer pourquoi une fonction ventriculaire gauche plus altérée est associée à des événements respiratoires obstructifs plus graves.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, la prévalence du SACS dépend de la fonction cardiaque systolique et diastolique et semble être un marqueur de la gravité de l'insuffisance cardiaque (26). Une connexion similaire a été documentée pour le SACS à la phase aiguë du SCA dans l'étude de Gessner et al. (115) où **la présence d'un SACS était significativement associée à une FEVG plus faible avec une forte prévalence du SACS chez les patients avec une FEVG $\leq 45\%$ (56,8%).** De plus, alors que la taille moyenne de l'oreillette gauche est un marqueur connu d'insuffisance cardiaque, celle-ci était significativement plus grande chez les patients atteints d'un SACS par rapport à ceux qui présentaient un SAOS ou ne présentaient pas de syndrome d'apnée du sommeil.

B. A distance de la phase aiguë

a) Épidémiologie

Quelques études ont évalué l'évolution temporelle des TRS à la suite d'un premier accident vasculaire cérébral (147–149). Elles démontrent que les TRS s'améliorent au cours des 3 premiers mois suivant un AVC avec en particulier une diminution significative de l'IAH chez les patients ayant présenté un SACS alors que l'IAH des patients ayant présenté un SAOS ne diminuait pas de manière significative. Les événements obstructifs semblent alors être une condition antérieure à la maladie neurologique alors que les événements centraux semblent en être une conséquence.

BaHamman et al. (9) se sont intéressés à l'évolution temporelle des TRS à la suite d'un SCA et la réévaluation à 6 mois des patients ayant initialement un $IAH > 10/h$ ne retrouvait **pas de différence significative sur les paramètres de l'apnée entre les phases aiguë et stable chez les patients avec un SAOS alors que le taux de SACS et leur IAH moyen à 6 mois étaient plus faibles.** De plus, alors qu'à

la phase aiguë, 24% des patients avaient une respiration de Cheynes-Stockes durant plus de 10% du temps de sommeil total, plus aucun patient n'avait une telle respiration à 6 mois. Cette réduction de la prévalence de la respiration de Cheynes-Stockes peut refléter une amélioration de la fonction myocardique. Ces éléments laissent donc là encore envisager le fait que **les événements obstructifs semblent être une condition préalable à l'événement coronarien aigu alors que le SACS semble être pour sa part la conséquence d'une instabilité ventilatoire centrale ou du dysfonctionnement myocardique lié à l'événement aigu.**

Parce que l'hyperactivité sympathique est courante chez les patients atteints de SCA, il a été postulé que le tonus sympathique accru peut avoir un effet inhibiteur sur la commande ventilatoire chez ces patients (110), ce qui peut expliquer la réduction significative de l'IAH à distance de la phase aiguë après le retour à l'équilibre du système nerveux autonome. Cette inhibition de la commande ventilatoire par le tonus sympathique accru a été démontrée sur des chèvres après perfusion de catécholamines dans l'artère carotide (150).

b) Impact des troubles respiratoires du sommeil sur le pronostic cardiovasculaire à distance du SCA

Yumino et al. (151) ont émis l'hypothèse en 2007 que le SAOS pourrait affecter les résultats angiographiques coronaires à distance de la revascularisation percutanée au cours du SCA. 89 patients admis pour un SCA revascularisé avec succès par voie percutanée ont subi une polygraphie ventilatoire à la phase aiguë ainsi qu'une coronarographie de contrôle à 6 mois. La présence d'un SAOS (IAH > 10/h) à la phase aiguë du SCA concernait 51 patients (57%) sans différence dans les données démographiques de base entre les patients avec et sans SAOS sauf pour le taux de CRP plus élevé en cas de SAOS (0.59 vs 0.29 mg/dl, p = 0.019).

Lors de l'examen initial, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes concernant la longueur des lésions, le diamètre luminal minimal post-angioplastie et le degré de sténose résiduel. En revanche, **la coronarographie de contrôle à 6 mois retrouvait chez les patients porteurs d'un SAOS à la phase aiguë, un plus petit diamètre luminal minimal (1.54 vs 2.05mm ; p= 0.009), des sténoses de degré plus élevé (45% vs 28% ; p 0.003) et un taux de resténose plus élevé (36,5% vs 15,4% ; p= 0,026). En analyse multivariée, la présence d'un SAOS était un prédicteur de resténose angiographique ultérieure (OR 7,69 ; IC 95% 1,74 - 34,05 ; p= 0,007).**

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer le processus de resténose plus important chez les patients porteurs d'un SAOS. Premièrement, alors que conformément à une étude antérieure (47), Yumino et al (151) retrouvaient chez les patients apnésiques des taux plus élevés de CRP, il a été rapporté qu'un taux élevé de CRP après un succès angiographique d'angioplastie était prédictif d'un pire pronostic vasculaire coronaire en lien avec une activation supplémentaire du processus inflammatoire dans la plaque elle-même et en réponse aux lésions vasculaires induites pendant le stenting coronaire (152,153). Deuxièmement, de la même façon que l'hypertension artérielle et les dyslipidémies mal contrôlées constituent des facteurs de risque connus de resténose coronaire, l'hyperactivation sympathique et la surproduction lipidique induites par les TRS peuvent favoriser la néoprolifération intime.

Par ailleurs dans l'étude de Yumino (151), le suivi des patients sur une période moyenne de 227 jours a révélé une incidence significativement plus élevée (23,5% vs 5,3% ; p= 0,022) d'événements cardiaques majeurs indésirables (décès cardiaque, réinfarctus et nouvelle procédure de revascularisation coronaire sur le vaisseau coupable) chez les patients atteints d'un SAOS. **Par**

analyse multivariée, la présence d'un SAOS était un prédicteur indépendant de survenue d'un événement cardiaque indésirable majeur (OR 11,61 ; IC à 95% 2,17 - 62,24 ; p= 0,004).

De la même façon, Lee et al. (154) ont également mis en évidence que les patients présentant un SAOS sévère (IAH $\geq 30/h$) ont une incidence plus élevée d'événements cardiovasculaires majeurs indésirables par rapport aux patients avec un SAOS moins sévère ou non porteurs d'un SAOS.

Enfin, alors que dans l'insuffisance cardiaque chronique, les désaturations nocturnes sont associées à une moins bonne FEVG (155), que le temps passé à une saturation en oxygène $<90\%$ ($T<90\%$) a été identifié comme un prédicteur de mortalité toutes causes confondues chez les patients ayant une FEVG réduite et qu'un $T<90\%$ de 22 min a été identifié comme le seuil à partir duquel les patients ont un risque accru de mortalité (156), l'étude de Gessner et al. (115) retrouvait à la phase aiguë du SCA un $T<90\%$ moyen à 38 min. Sur la base de ces résultats, l'administration d'oxygène aurait pu être une approche de traitement pour réduire la mortalité à distance du SCA mais il a cependant été clairement démontré que l'administration en routine d'une oxygénothérapie chez les patients à la phase aiguë d'un SCA non compliqué peut augmenter les lésions myocardique avec une augmentation de la taille médiane d'infarctus à 6 mois et des pics médians de créatine kinase significativement plus élevés (157).

c) Effet du traitement des troubles respiratoires du sommeil sur le pronostic à distance du SCA

Dans le contexte de la coronaropathie stable, l'étude RICCADSA n'a pas montré de réduction des incidents cardiovasculaires suite à l'utilisation de la PPC chez les porteurs d'un SAOS (158). Dans une seconde étude (159) menée sur une cohorte beaucoup plus grande de patients atteints d'un SAOS modéré à sévère et d'une maladie cardiovasculaire établie, la PPC associé aux soins habituels n'a là encore pas réduit l'incidence des événements cardiovasculaires par rapport aux soins habituels seuls, malgré une réduction de la somnolence diurne, une amélioration de la qualité de vie et de l'humeur.

Le volume final de myocarde infarcti constituant un facteur prédictif de remodelage ventriculaire gauche accru, d'insuffisance cardiaque et d'événement cardiovasculaire majeur (160), les conclusions de l'étude de Buchner (146) soulèvent un questionnement sur l'intérêt d'un diagnostic et d'un traitement précoce des TRS après un infarctus du myocarde. Ceci d'autant plus que dans le cadre de la cardiomyopathie dilatée, il a été démontré que la PPC en réduisant la postcharge ventriculaire gauche est efficace dans l'amélioration de la FEVG chez les patients atteints d'un SAOS (161).

Une étude observationnelle (162) a suivi en post-infarctus, 63 patients non porteurs d'un SAOS (IAH $<5/h$), 52 patients porteurs d'un SAOS non traité (PPC refusée ou non prescrite) et 71 patients porteurs d'un SAOS traité par PPC (utilisation moyenne $> 3,5$ heures par nuit). Les résultats de cette étude ont montré que les patients porteurs d'un SAOS et recevant un traitement par PPC avaient un moindre risque de récidive d'infarctus du myocarde (OR 0,16 ; IC95% : 0,03-0,76 ; p= 0,021) et de nécessité d'une nouvelle revascularisation coronaire (OR 0,15 ; IC95% : 0,03- 0,79 ; p = 0,025).

Cependant, à travers un essai contrôlé randomisé multicentrique, l'étude ISAACC (163) **contrairement aux études antérieures, a démontré que la présence d'un SAOS à la prise en charge initiale du SCA n'était pas associée au cours du suivi à une augmentation de la prévalence des événements cardiovasculaires majeurs sur un suivi d'au moins un an (décès cardiovasculaire, infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour insuffisance cardiaque et nouvelles hospitalisations pour angor instable ou accident ischémique transitoire)** et

que par ailleurs le traitement par PPC ne réduisait pas significativement la prévalence de ces événements malgré une bonne observance. La prévalence des événements cardiovasculaires pendant le suivi était similaire parmi les porteurs de SAOS qu'ils soient traités par PPC ou seulement avec les soins habituels (16% vs 17% ; OR 0,89 avec IC 95% 0,68-1,17 ; p = 0,40) malgré un temps moyen d'observance du traitement par PPC de 2,78 heures par nuit. La prévalence des événements cardiovasculaires pendant le suivi était similaire entre les patients non porteurs d'un SAOS (15%) et ceux du groupe SAOS sous soins habituels seuls (17%) (OR 1,01 avec IC 95% 0,76-1,35 ; p = 0,93).

Un autre essai contrôlé randomisé multicentrique actuellement en cours (TEAM-ASV I, NCT02093377) vise à étudier si le traitement de l'apnée du sommeil par asservissement adaptatif tôt après un infarctus peut améliorer la récupération myocardique.

V. Relation between sleep-disordered breathing at the acute phase of ST-elevation myocardial infarction and post-infarct cardiac damage

Relation between sleep-disordered breathing at the acute phase of ST-elevation myocardial infarction and post-infarct cardiac damage

Ba M-A¹, Rousseau S², Trzepizur W², Garcia G¹, Furber A¹, Prunier F¹, Gagnadoux F², Bière L¹.

¹ MITOVASC Institute, Department of Cardiology, Angers University Hospital, CNRS UMR 6015
INSERM U1083, University of Angers, Angers 49100, France.

² Department of Respiratory and Sleep Medicine, Angers University Hospital, INSERM Unit 1063,
University of Angers, Angers 49100, France.

ABSTRACT

Context and objectives:

While sleep-disordered breathing (SDB) is associated with long term cardiovascular morbidity and mortality, concerns are raised about its impact when detected at the acute phase of myocardial infarction. We sought to analyze the relationships between SDB at the acute phase of ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) with myocardial damage and remodeling at 3 months (3-M).

Methods:

A total of 53 consecutive patients with a first STEMI successfully treated by coronary angioplasty within 12 hours following symptoms onset were prospectively included. They underwent overnight respiratory polygraphy at day 3±2 in the intensive care unit and cardiac magnetic resonance imaging (CMR) at day 6±3. These tests were repeated 3 months thereafter. Hourly respiratory events index (REI), obstructive or central nature of apnea, indices of oxygen desaturation, left ventricular volumes, infarct size and the presence of microvascular obstruction or intracavitory thrombus were collected.

Results:

The prevalence of SDB (REI≥15) was 60% with 80% of central sleep apnea (CSA). The comparison of patients with and without SDB showed no significant difference for baseline, follow-up and changes in CMR parameters (left ventricular end-diastolic and end-systolic volumes indexed, LVEF and infarct size). There was however a negative correlation between the REI and the LVEF at baseline ($r= -0.278$, $p=0.050$). There was also a negative correlation between the ODI and the LVEF at baseline ($r= -0.424$; $p=0.002$) and 3-M ($r= -0.322$; $p=0.024$), and a positive correlation between the ODI and the infarct size at baseline ($r= 0.366$; $p=0.010$) and 3-M ($r= 0.287$; $p=0.048$). In univariate analysis, SDB was predictive of the occurrence of an intracardiac thrombus at baseline (27% versus 5%, $p=0.050$). In multivariate analysis, only LVEF was predictive of the occurrence of an intracardiac thrombus at baseline (OR 0.78, IC95% 0.63-0.97, $p=0.026$), while SDB was not.

Conclusion:

Sleep-disordered breathing, particularly central apnea, frequently occurred at the acute phase of STEMI. At distance of the acute phase, SDB prevalence diminished with a decrease in proportion of CSA. SDB at the acute phase of STEMI appeared to be a marker of infarct-related LVEF impairment and occurrence of cardiac thrombus but did not predict cardiac remodeling.

Abbreviations used

CMR: Cardiac Magnetic Resonance

CSA: Central Sleep Apnea

3-M: 3 Month

LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction

LVT: Left Ventricular Thrombus

ODI: Oxygen Desaturation Index

OSA: Obstructive Sleep Apnea

REI: Respiratory Events Index

RP: Respiratory Polygraphy

SDB: Sleep-Disordered Breathing

STEMI: ST Elevation Myocardial Infarction

Introduction:

Sleep-disordered breathing (SDB) including obstructive (OSA) and central sleep apnea (CSA) is a highly prevalent condition in patients with coronary heart diseases (1–4). At the acute phase of myocardial infarction, up to 50% of patients have moderate-to-severe SDB as defined by a respiratory event index (REI) of at least 15 events per hour of recording on type 3 respiratory polygraphy (RP) (5–7).

It has been suggested that following myocardial infarction, SDB might be associated with greater infarct size, lower left ventricular ejection fraction (LVEF) and poor myocardial recovery (8–10). However, the pieces of evidence rely on monocentric studies with heterogeneous methods (echocardiography, ventriculography, cardiac magnetic resonance imaging) and population (no distinction between ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) and non-STEMI, nor between OSA and CSA when the latter are potentially a direct consequence of post-infarction myocardial dysfunction).

We sought to analyze the relationships between SDB detected at the acute phase of STEMI with myocardial damage and remodeling.

Methods:

Patients

The present study was nested within a prospectively constituted cohort of patients presenting a first STEMI treated successfully within the first 12 hours of the onset of chest pain, by primary angioplasty with stent implantation (REMOVE cohort, French governmental hospital-based clinical research program; PHRC, N° 2006/0070) (11). Patients with a history of myocardial infarction or myocardial revascularization, previously diagnosed SDB and contraindication to cardiac magnetic resonance imaging (CMR) were not included.

Study design

A total of 53 patients were prospectively included during their stay in cardiology intensive care unit. They underwent RP at day 3 ± 2 and CMR at day 6 ± 3 . 3 patients failed to undergo CMR due to claustrophobia. Patient evaluation was repeated at 3-month (3-M), that is day 98 ± 12 for CMR, and day 111 ± 35 for RP in patients with moderate-to severe SDB at baseline.

This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the hospital's ethics committee (University Hospital of Angers, France). All patients gave written informed consent.

Sleep recordings

RP were performed using a CID102L™ polygraph (CIDELEC, Sainte-Gemmes-sur-Loire, France). Recorded data included nasal-oral airflow (thermistor and nasal pressure cannula), chest and abdominal wall motion (respiratory inductance plethysmograph belts), and arterial oxygen saturation (pulse oximetry). Respiratory events were scored manually using recommended criteria (12).

Apnea was defined as an at least 90% decrease in the oronasal thermal sensor signal and hypopnea was defined as an at least 30% decrease in the nasal pressure signal combined with either $\geq 3\%$ arterial oxygen desaturation or an arousal, both lasting at least 10 seconds.

SDB was defined by a REI of at least 15 events per hour of recording. Apneas were defined as obstructive or central according to the persistence or absence of thoracic and abdominal respiratory movements for the duration of the apnea. Hypopneas were scored as central if none of the following criteria are met: 1-Snoring during the event; 2-Increased inspiratory flattening of the nasal pressure signal; 3. Associated thoraco-abdominal paradox occurs during the event. Patients with SDB and $\geq 50\%$ of central events were considered as CSA. Oxygen desaturation indices were also calculated.

CMR

The assessment of the left ventricular systolic function was carried out by means of short axis views on cine-CMR. The endocardial and epicardial limits were delimited manually at the end of diastole and systole, excluding trabeculations and papillary muscles. The volumes as well as the left ventricular mass were indexed to the body surface area.

Late gadolinium enhancement images were obtained 8 to 10 minutes after injection of gadoterate meglumine (DOTAREM®) at a dose of 0.2mmol/Kg by the means of an inversion recovery sequence. Infarct size, microvascular obstruction and left ventricular thrombus (LVT) were computed as previously described (13).

Analyses were performed blinded to the clinical situation.

Statistics

Results were given as means \pm standard deviations. The quantitative variables were compared by the means of non-parametric Mann-Whitney test; the qualitative variables were compared using Fischer's or Chi2 tests, when necessitated. Correlations were made with the Pearson test. Univariate and multivariate analysis were performed by linear regression. A $p < 0.05$ was considered significant.

Results:

Table 1 shows characteristics of patients with and without SDB. At baseline, 30 patients (60%) had SDB including 24 CSA and 6 OSA. There was no difference between SDB and no-SDB patients concerning cardiovascular risk factors (except on BMI which is higher in SDB patients) and anti-remodeling therapy at hospital discharge.

The comparison of patients with and without SDB showed no significant difference for baseline, follow-up and changes in CMR parameters (left ventricular end-diastolic and end-systolic volumes indexed, LVEF and infarct size).

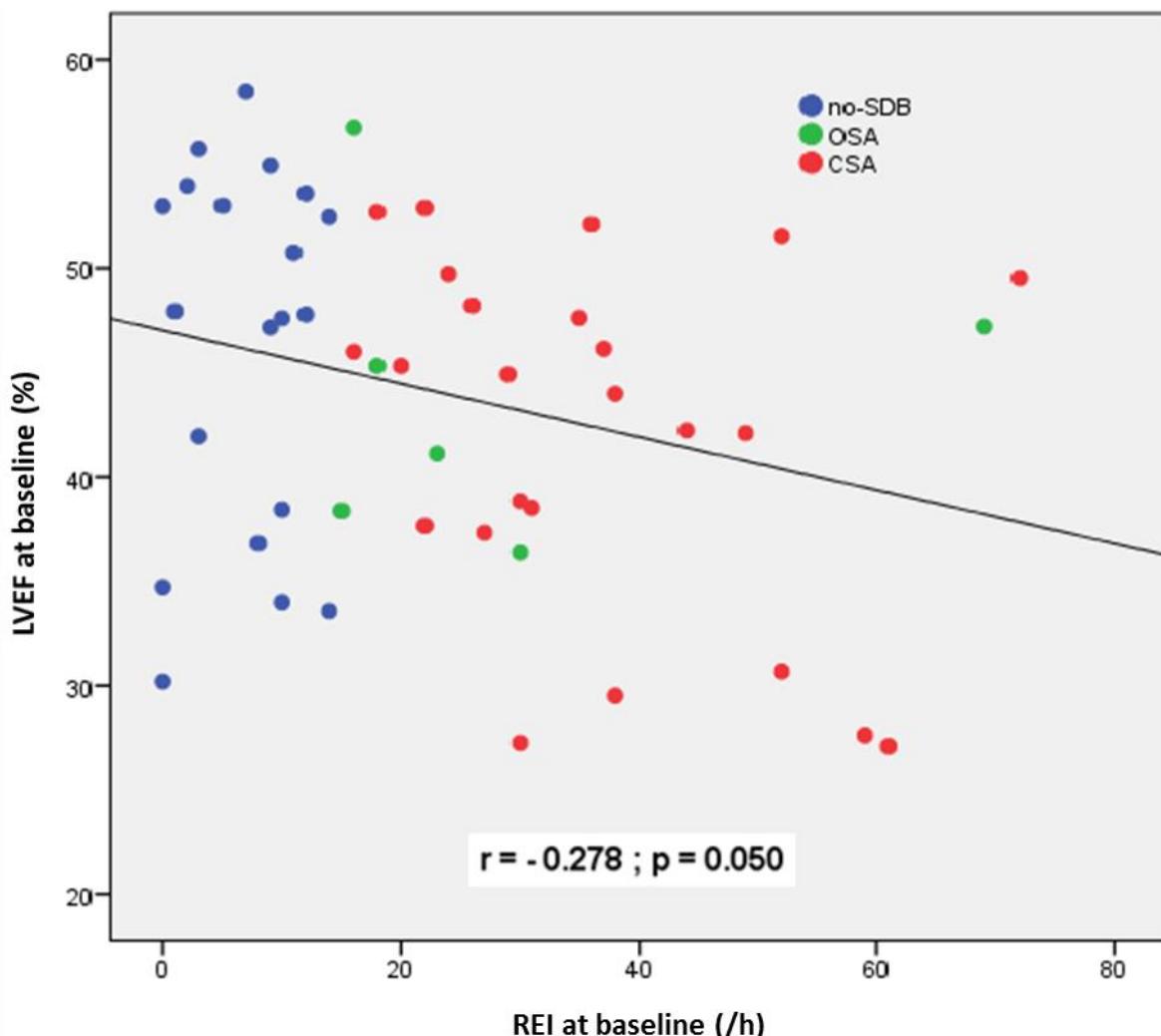
There was however a correlation between the REI and the LVEF at baseline ($r = -0.278$, $p = 0.050$) (figure 1).

Tableau 1 : Characteristics of patients with and without sleep-disordered breathing (SDB)

	Total (n=50)	SDB (n=30)	No SDB (n=20)	p value
Age (years)	55±11	57±12	52±9	0.14
Male (%)	82% (n=41)	87% (n=26)	75% (n=15)	0.29
Body mass index (kg/m ²)	26.6±4	27.6±4.2	25.1±3.3	0.030
Hypertension (%)	26% (n=13)	30% (n=9)	20% (n=4)	0.43
Dyslipidemia (%)	64% (n=32)	63.3% (n=19)	65% (n=13)	0.90
Diabetes (%)	6% (n=3)	6.7% (n=2)	5% (n=1)	0.81
Smoking (%)	58% (n=29)	56.7% (n=17)	60% (n=12)	0.51
Anterior infarction (%)	72% (n=36)	80% (n=24)	60% (n=12)	0.12
Heart failure during initial hospitalization (%)	12% (n=6)	17% (n=5)	5% (n=1)	0.21
Creatine kinase peak (UI/L)	3622±3578	3658±3082	3567±4300	0.93
Platelets at baseline (G/L)	251±53	246±49	257±60	0.52
REI at baseline (/H)	24±19	35±16	7±5	<0.001
ODI at baseline (/H)	27±19	35±17	15±14	<0.001
LVEF				
baseline (%)	44±9	42±8	46±9	0.12
3-month (%)	46±11	45±12	48±9	0.27
Change over time (%)	0.39±21.69	0.47±25.74	1.75±13.53	0.73
Infarct size				
baseline (%)	22±15	24±16	19±14	0.33
3-month (%)	16±10	17±10	14±9	0.42
Change over time (%)	17±33	14±33	21±34	0.61
Thrombus at baseline (%)	18% (n=9)	27% (n=8)	5% (n=1)	0.050
Thrombus at 3-month (%)	6% (n=3)	6.7% (n=2)	5% (n=1)	0.46
Beta-blocker at hospital discharge	92% (n=46)	90% (n=27)	95% (n=19)	0.52
ACE inhibitors at hospital discharge	74% (n=37)	80% (n=24)	65% (n=13)	0.24
Aldosterone receptor antagonists at hospital discharge	22% (n=11)	27% (n=8)	15% (n=3)	0.33

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; ODI: Oxygen Desaturation Index; REI: Respiratory Events Index

Figure 1: Correlation between REI and LVEF at baseline



ODI at baseline related with LVEF at baseline ($r = -0.424$; $p = 0.002$) and 3-M ($r = -0.322$; $p = 0.024$), so as with infarct size at baseline ($r = 0.366$; $p = 0.010$) and 3-M ($r = 0.287$; $p = 0.048$).

From the 30 patients with SDB at baseline, 28 underwent follow-up RP and SDB persisted in 18 patients (64%), including 12 CSA and 6 OSA. The decrease in REI between baseline and follow-up RP was more marked in patients with CSA (-13 ± 16 ; $p = 0.001$) compared to those with OSA (-7 ± 17 ; $p = 0.39$).

Nine LVT were diagnosed at the acute phase of STEMI, included 8 (27%) among SDB patients and 1 (5%) among no-SDB patients ($p = 0.050$). In multivariate analysis, only LVEF was predictive of the occurrence of an intracardiac thrombus (OR 0.78, IC95% 0.63-0.97, $p = 0.026$), while SDB was not (OR 14.39, IC95% 0.75-275.87, $p = 0.07$).

Discussion:

First, SDB affected 60% of patients in the acute phase of STEMI. The prevalence of SDB was much higher than in the general population and corresponded with the literature during acute coronary syndrome (5, 14, 15). While the cardiovascular comorbidities of our cohort are representative of

those usually reported in patients treated for a STEMI in France (16), we found a higher prevalence of CSA (80%) than in previous studies (9, 10).

Unlike the studies cited above (8-10) and despite the use of CMR to assess cardiac remodeling, we did not show any relation between SDB and infarct size, or any cardiac remodeling index. Nevertheless at baseline, we show a relation between SDB parameters with LVEF and infarct size, suggesting a pathophysiological process between myocardial dysfunction and the predominantly central SDB at the acute phase of STEMI.

At distance of the acute phase, SDB prevalence diminished with a larger resolution amongst CSA patients. Those results are in accordance with data from Buchner *et al.* and Greimel *et al.* (14, 17) showing that patients who improved their cardiac function within the first 12 weeks after myocardial infarction, shifted from moderate-to-severe SDB to no or mild SDB. In opposition to our findings, they found a significant reduction of obstructive events, while the reduction of central events was similar than in patients without improvement of cardiac function. They assume that patients who had improved LVEF may have less rostral fluid that may have contributed to the narrowing of the upper airways and OSA.

Our results are questioning the relationship between cardiac remodeling, SDB, and its treatment. In clinical practice, considering the high likelihood of resolution of SDB at follow-up, a re-assessment of SDB after improvement of cardiac function seems necessary in order to prevent unjustified long-term treatment.

So far, randomized controlled trials showed that CPAP did not prevent cardiovascular events in patients with established cardiovascular disease and moderate-to-severe OSA (18, 19). More specifically, the ISAAC study (20) showed similar conclusions among patients with acute coronary syndrome and OSA without previous history of SDB. Another ongoing trial is currently investigating whether treatment of SDB early after acute myocardial infarction has a beneficial effect on myocardial salvage and outcomes (TEAM ASV I study; NCT02093377).

Our study is the first to report a significant and relevant higher rate of LVT among SDB patients. We hypothesize that SDB-associated intermittent hypoxemia may lead to hypercoagulability with platelet activation (21-24) or for the least may be a confounding factor for extended infarction. Even though LVEF was the only independent correlate for LVT formation, SDB is easy to assess during hospitalization and may appear as a useful risk marker for LVT.

The main limitations of our study are the relatively small patient population resulting in a loss of statistical power. Yet we believe that the prospective essence of our cohort combined with the use of CMR compelling indexes empower our results.

Conclusion:

Sleep-disordered breathing, particularly central apnea, frequently occurred at the acute phase of STEMI. At distance of the acute phase, SDB prevalence diminished with a decrease in proportion of CSA. SDB at the acute phase of STEMI appeared to be a marker of infarct-related LVEF impairment and occurrence of cardiac thrombus but did not predict cardiac remodeling.

REFERENCES

- [1] Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea: types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Feb 21; 69(7): 841-58.
- [2] Feng J, Zhang D, Chen B. Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and breathing.* 2012 Jun; 16(2): 283-94.
- [3] Seif F, Patel SR, Walia H, Rueschman M, Bhatt DL, Gottlieb DJ, et al. Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction in an increased background of cardiovascular burden. *Journal of Sleep Research.* 2013 Aug; 22(4): 443-51.
- [4] Sanchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med.* 2013 Mar ; 1(1) : 61-72.
- [5] Morra S, Bughin F, Solecki K, Aboubadra M, Lattuca B, Gouzi F, et al. Prevalence of obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome: Routine screening in intensive coronary units. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2017 Sep; 66(4):223-9.
- [6] Arzt M, Hetzenecker A, Lévy P. Obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome: the invisible threat? *Eur Respir J.* 2017 Mar; 49(3).
- [7] Arzt M, Hetzenecker A, Steiner S, Buchner S. Sleep-Disordered Breathing and Coronary Artery Disease. *Can J Cardiol.* 2015;31(7):909-917
- [8] Nakashima H, Katayama T, Takagi C, Amenomori K, Ishizaki M, Honda Y, et al. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2006 Oct; 27(19):2317-22.
- [9] Buchner S, Satzl A, Debl K, et al. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014;35(3):192-199
- [10] Gessner V, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O, Fox H. Impact of sleep-disordered breathing in patients with acute myocardial infarction: a retrospective analysis. *J Sleep Res.* 2017;26(5):657-664.).
- [11] Clerfond G, Bière L, Mateus V, et al. End-systolic wall stress predicts post-discharge heart failure after acute myocardial infarction. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2015 May; 108(5):310-320.
- [12] Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8(5):597–619.

- [13]Bièvre L, Audonnet M, Clerfond G, et al. First pass perfusion imaging to improve the assessment of left ventricular thrombus following a myocardial infarction. *European Journal of Radiology*. 2016 Sep; 85(9):1532-1537.
- [14]Buchner S, Greimel T, Hetzenecker A, Luchner A, Hamer OW, Debl K, et al. Natural course of sleep-disordered breathing after acute myocardial infarction. *Eur Respir J*. 2012 Nov; 40(5):1173-9.
- [15]Aronson D, Nakhleh M, Zeidan-Shwiri T, Mutlak M, Lavie P, Lavie L. Clinical implications of sleep disordered breathing in acute myocardial infarction. *PLoS ONE*. 2014; 9(2):e88878.
- [16]Puymirat E, Cayla G, Cottin Y, et al. Twenty-year trends in profile, management and outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to use of reperfusion therapy: Data from the FAST-MI program 1995-2015. *Am Heart J*. 2019;214:97-106.
- [17]Greimel T, Buchner S, Arzt M. Recovery of left ventricular function and sleep apnoea after acute myocardial infarction. *European Respiratory Journal*. 2013 Jul; 42(1):293-4.
- [18]McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-931.
- [19]Peker Y, Balcan B. Cardiovascular outcomes of continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 34):S4262-S4279.
- [20]Sánchez-de-la-Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, et al. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):359-367. doi:10.1016/S2213-2600(19)30271-1
- [21]Garcia-Ortega A, Manas E, Lopez-Reyes R, Selam MJ, Garcia-Sanchez A, Oscullo G, et Al. Obstructive Sleep Apnea and venous thromboembolism: pathophysiological links and clinical implications. *Eur Respir J*. 2019 Feb; 53(2).
- [22]Gabryelska A, Lukasik ZM, Makowska JS, et al. Obstructive sleep apnea: from intermittent hypoxia to cardiovascular complications via blood platelets. *Frontiers in Neurology* 2018; 9:635.
- [23]Guardiola JJ, Matheson PJ, Clavijo LC, et al. Hypercoagulability in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2001; 2: 517-523.
- [24]Hong SN, Yun HC, Yoo JH, Lee SH. Association Between Hypercoagulability and Severe Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 143: 996-1002.

VI. Conclusion

Les TRS, en particulier le SACS, sont fréquents à la phase aiguë du STEMI et leur prévalence diminue à distance de la phase aiguë avec notamment une diminution de la proportion de SACS. A la lumière de nos données, et à l'image de l'évolution des TRS à la suite d'un accident vasculaire cérébral, les TRS à la phase aiguë du STEMI, en particulier le SACS semblent être un marqueur de la dysfonction ventriculaire gauche aiguë liée à l'infarctus et s'améliorent au cours du suivi. Contrairement aux conclusions d'études antérieures, ces mêmes TRS ne semblent pas prédire une moins bonne récupération myocardique.

VII. Bibliographie

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 07 2018;39(2):119-77.
2. Hartley A, Marshall DC, Salciccioli JD, Sikkel MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation.* 17 mai 2016;133(20):1916-26.
3. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 07 2016;37(42):3232-45.
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 27 janv 2015;131(4):e29-322.
5. Fox K, Garcia MAA, Ardissono D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* juin 2006;27(11):1341-81.
6. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* déc 2011;32(23):2999-3054.
7. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* oct 2012;33(20):2569-619.
8. Klempfner R, Elis A, Matezky S, Keren G, Roth A, Finkelstein A, et al. Temporal trends in management and outcome of diabetic and non-diabetic patients with acute coronary syndrome (ACS): residual risk of long-term mortality persists: Insights from the ACS Israeli Survey (ACSiS) 2000-2010. *Int J Cardiol.* 20 janv 2015;179:546-51.

9. BaHammam A, Al-Mobeireek A, Al-Nozha M, Al-Tahan A, Binsaeed A. Behaviour and time-course of sleep disordered breathing in patients with acute coronary syndromes. *Int J Clin Pract.* août 2005;59(8):874-80.
10. Buchner S, Greimel T, Hetzenecker A, Luchner A, Hamer OW, Debl K, et al. Natural course of sleep-disordered breathing after acute myocardial infarction. *Eur Respir J.* nov 2012;40(5):1173-9.
11. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet Lond Engl.* 4 août 1990;336(8710):261-4.
12. Ludka O, Stepanova R, Vyskocilova M, Galkova L, Mikolaskova M, Belehrad M, et al. Sleep apnea prevalence in acute myocardial infarction--the Sleep Apnea in Post-acute Myocardial Infarction Patients (SAPAMI) Study. *Int J Cardiol.* sept 2014;176(1):13-9.
13. Schiza SE, Simantirakis E, Bouloukaki I, Mermigkis C, Kallergis EM, Chrysostomakis S, et al. Sleep disordered breathing in patients with acute coronary syndromes. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 févr 2012;8(1):21-6.
14. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primer.* 25 2015;1:15015.
15. Arzt M, Hetzenecker A, Steiner S, Buchner S. Sleep-Disordered Breathing and Coronary Artery Disease. *Can J Cardiol.* juill 2015;31(7):909-17.
16. http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/item_108_SOMMEIL.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/item_108_SOMMEIL.pdf
17. M S, J A, Jp K, Sp P. Sleep and respiratory physiology in adults [Internet]. Vol. 35, *Clinics in chest medicine. Clin Chest Med;* 2014 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25156763/>
18. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2002;166(2):159-65.
19. Young T, Peppard P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep.* 15 juin 2000;23 Suppl 4:S122-126.
20. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 24 mars 2005;352(12):1206-14.
21. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PMA, Wilding JPH. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* mai 2004;25(9):735-41.
22. Milleron O, Pillière R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegeerter P, Jondeau G, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J.* mai 2004;25(9):728-34.

23. Kendzerska T, Mollayeva T, Gershon AS, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. *Sleep Med Rev*. févr 2014;18(1):49-59.
24. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet Lond Engl*. 19 mars 2005;365(9464):1046-53.
25. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 27 juill 2010;122(4):352-60.
26. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail*. mars 2007;9(3):251-7.
27. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, Corra U, Eleuteri E, Giannuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation*. 11 févr 2003;107(5):727-32.
28. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. janv 1996;153(1):272-6.
29. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*. 23 mars 1999;99(11):1435-40.
30. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 22 mai 2007;49(20):2028-34.
31. Arzt M, Harth M, Luchner A, Muders F, Holmer SR, Blumberg FC, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation*. 22 avr 2003;107(15):1998-2003.
32. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling : association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest*. avr 2001;119(4):1085-91.
33. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med*. déc 1976;85(6):714-9.
34. Carlson JT, Rångemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens*. mai 1996;14(5):577-84.
35. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 1996;153(6 Pt 1):1972-6.
36. Hetzenecker A, Buchner S, Greimel T, Satzl A, Luchner A, Debl K, et al. Cardiac workload in patients with sleep-disordered breathing early after acute myocardial infarction. *Chest*. mai 2013;143(5):1294-301.

37. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax*. sept 2000;55(9):736-40.
38. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. août 2000;162(2 Pt 1):566-70.
39. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2002;165(7):934-9.
40. Barceló A, Miralles C, Barbé F, Vila M, Pons S, Agustí AG. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J*. oct 2000;16(4):644-7.
41. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1 févr 2004;27(1):123-8.
42. Ip MSM, Tse H-F, Lam B, Tsang KWT, Lam W-K. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2004;169(3):348-53.
43. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure--possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. févr 2005;69(2):221-6.
44. Grebe M, Eisele HJ, Weissmann N, Schaefer C, Tillmanns H, Seeger W, et al. Antioxidant vitamin C improves endothelial function in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2006;173(8):897-901.
45. El Solh AA, Saliba R, Bosinski T, Grant BJB, Berbary E, Miller N. Allopurinol improves endothelial function in sleep apnoea: a randomised controlled study. *Eur Respir J*. mai 2006;27(5):997-1002.
46. Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, Lücke C, Mayer K, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax*. déc 2000;55(12):1046-51.
47. Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 28 mai 2002;105(21):2462-4.
48. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation*. 19 avr 2005;111(15):1978-84.
49. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep*. janv 2007;30(1):29-34.
50. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*. 15 déc 2004;27(8):1507-11.

51. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 18 févr 2004;43(4):678-83.
52. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation.* 25 oct 2005;112(17):2660-7.
53. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, Mishima M, Nakamura T, Miyasaka M, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med.* nov 2000;109(7):562-7.
54. Robinson GV, Pepperell JCT, Segal HC, Davies RJO, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax.* sept 2004;59(9):777-82.
55. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2000;85(3):1151-8.
56. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2005;172(5):625-30.
57. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation.* 4 mars 2003;107(8):1129-34.
58. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 16 janv 2002;39(2):257-65.
59. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* févr 2005;23(2):233-46.
60. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 7 mars 2000;101(9):948-54.
61. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 15 mars 1994;23(4):833-43.
62. Friedman PL, Brown EJ, Gunther S, Alexander RW, Barry WH, Mudge GH, et al. Coronary vasoconstrictor effect of indomethacin in patients with coronary-artery disease. *N Engl J Med.* 12 nov 1981;305(20):1171-5.
63. Budweiser S, Enderlein S, Jörres RA, Hitzl AP, Wieland WF, Pfeifer M, et al. Sleep apnea is an independent correlate of erectile and sexual dysfunction. *J Sex Med.* nov 2009;6(11):3147-57.

64. Szymanski FM, Filipiak KJ, Hrynkiewicz-Szymanska A, Grabowski M, Dabrowska-Kugacka A, Opolski G. The high risk of obstructive sleep apnea--an independent risk factor of erectile dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *J Sex Med.* mai 2011;8(5):1434-8.
65. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev.* avr 2015;20:27-45.
66. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 29 avr 2008;117(17):2270-8.
67. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation.* 2 mars 2010;121(8):1014-21.
68. Kadohira T, Kobayashi Y, Iwata Y, Kitahara H, Komuro I. Coronary artery endothelial dysfunction associated with sleep apnea. *Angiology.* juill 2011;62(5):397-400.
69. Seif F, Patel SR, Walia H, Rueschman M, Bhatt DL, Gottlieb DJ, et al. Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction in an increased background of cardiovascular burden. *J Sleep Res.* août 2013;22(4):443-51.
70. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* août 2009;6(8):e1000132.
71. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2010;182(2):269-77.
72. Mehra R, Xu F, Babineau DC, Tracy RP, Jenny NS, Patel SR, et al. Sleep-disordered breathing and prothrombotic biomarkers: cross-sectional results of the Cleveland Family Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2010;182(6):826-33.
73. McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2007;175(2):190-5.
74. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, Sun C-K, Schwartz AR, Smith PL, et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res.* 30 sept 2005;97(7):698-706.
75. Li J, Savransky V, Nanayakkara A, Smith PL, O'Donnell CP, Polotsky VY. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* févr 2007;102(2):557-63.
76. Tan KCB, Chow W-S, Lam JCM, Lam B, Wong W-K, Tam S, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis.* févr 2006;184(2):377-82.
77. Chen L, Einbinder E, Zhang Q, Hasday J, Balke CW, Scharf SM. Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 oct 2005;172(7):915-20.

78. Monneret D, Pepin J-L, Godin-Ribuot D, Ducros V, Baguet J-P, Levy P, et al. Association of urinary 15-F2t-isoprostane level with oxygen desaturation and carotid intima-media thickness in nonobese sleep apnea patients. *Free Radic Biol Med.* 15 févr 2010;48(4):619-25.
79. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2005;172(5):613-8.
80. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:152786.
81. Schulz R, Seeger W, Fegbeutel C, Hüskens H, Bödeker RH, Tillmanns H, et al. Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* janv 2005;25(1):69-74.
82. Hui DS, Shang Q, Ko FW, Ng SS, Szeto C-C, Ngai J, et al. A prospective cohort study of the long-term effects of CPAP on carotid artery intima-media thickness in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Res.* 16 mars 2012;13:22.
83. Sharma S, Gebregziabher M, Parker AT, Abro JA, Armstrong AM, Schoepf UJ. Independent association between obstructive sleep apnea and noncalcified coronary plaque demonstrated by noninvasive coronary computed tomography angiography. *Clin Cardiol.* oct 2012;35(10):641-5.
84. Weinreich G, Wessendorf TE, Erdmann T, Moebus S, Dragano N, Lehmann N, et al. Association of obstructive sleep apnoea with subclinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* déc 2013;231(2):191-7.
85. Kent BD, Garvey JF, Ryan S, Nolan G, Dodd JD, McNicholas WT. Severity of obstructive sleep apnoea predicts coronary artery plaque burden: a coronary computed tomographic angiography study. *Eur Respir J.* nov 2013;42(5):1263-70.
86. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. *Chest.* sept 1995;108(3):625-30.
87. Rahangdale S, Yeh SY, Novack V, Stevenson K, Barnard MR, Furman MI, et al. The influence of intermittent hypoxemia on platelet activation in obese patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 avr 2011;7(2):172-8.
88. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff C, Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* oct 2000;16(4):648-52.
89. Hui DS, Ko FW, Fok JP, Chan MC, Li TS, Tomlinson B, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* mai 2004;125(5):1768-75.
90. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* déc 2000;162(6):2039-42.
91. von Känel R, Loredo JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: Treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath Schaf Atm.* sept 2006;10(3):139-46.

92. De Torres-Alba F, Gemma D, Armada-Romero E, Rey-Blas JR, López-de-Sá E, López-Sendon JL. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease: from pathophysiology to clinical implications. *Pulm Med*. 2013;2013:768064.
93. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 1 juin 1993;71(15):1341-5.
94. Schäfer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest*. févr 1997;111(2):387-93.
95. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol*. 15 nov 1999;34(6):1744-9.
96. Einvik G, Røsjø H, Randby A, Namtvedt SK, Hrubos-Strøm H, Brynildsen J, et al. Severity of obstructive sleep apnea is associated with cardiac troponin I concentrations in a community-based sample: data from the Akershus Sleep Apnea Project. *Sleep*. 1 juin 2014;37(6):1111-6, 1116A-1116B.
97. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. oct 1995;96(4):1897-904.
98. Ringler J, Basner RC, Shannon R, Schwartzstein R, Manning H, Weinberger SE, et al. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J Appl Physiol* Bethesda Md 1985. déc 1990;69(6):2143-8.
99. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation*. 24 nov 1998;98(21):2269-75.
100. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, Rinkevich D, Verbraecken J, De Backer W, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol*. 4 avr 2006;47(7):1433-9.
101. Hamilton GS, Meredith IT, Walker AM, Solin P. Obstructive sleep apnea leads to transient uncoupling of coronary blood flow and myocardial work in humans. *Sleep*. févr 2009;32(2):263-70.
102. Hamilton GS, Edwards B, Solin P, Walker AM. A model of coronary artery endothelial dysfunction in the sleeping lamb. *Sleep Med*. oct 2006;7(7):573-9.
103. Hamilton GS, Solin P, Walker A. Coronary blood flow becomes uncoupled from myocardial work during obstructive sleep apnea in the presence of endothelial dysfunction. *Sleep*. juin 2008;31(6):809-16.
104. Arbab-Zadeh A, Levine BD, Trost JC, Lange RA, Keeley EC, Hillis LD, et al. The effect of acute hypoxemia on coronary arterial dimensions in patients with coronary artery disease. *Cardiology*. 2009;113(2):149-54.

105. Shah N, Redline S, Yaggi HK, Wu R, Zhao CG, Ostfeld R, et al. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? *Sleep Breath Schlaf Atm.* mai 2013;17(2):819-26.
106. Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative mortality in sleep apnea. *Med Hypotheses.* 2006;66(6):1069-73.
107. Steiner S, Schueler PO, Schulze V, Strauer BE. Occurrence of coronary collateral vessels in patients with sleep apnea and total coronary occlusion. *Chest.* mars 2010;137(3):516-20.
108. Berger S, Aronson D, Lavie P, Lavie L. Endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 janv 2013;187(1):90-8.
109. Saito T, Yoshikawa T, Sakamoto Y, Tanaka K, Inoue T, Ogawa R. Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* juill 1991;19(7):938-41.
110. Moruzzi P, Sarzi-Braga S, Rossi M, Contini M. Sleep apnoea in ischaemic heart disease: differences between acute and chronic coronary syndromes. *Heart Br Card Soc.* sept 1999;82(3):343-7.
111. Konecny T, Kuniyoshi FHS, Orban M, Pressman GS, Kara T, Gami A, et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 24 août 2010;56(9):742-3.
112. Nakashima H, Katayama T, Takagi C, Amenomori K, Ishizaki M, Honda Y, et al. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* oct 2006;27(19):2317-22.
113. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *The Laryngoscope.* oct 2000;110(10 Pt 1):1689-93.
114. Morra S, Bughin F, Solecki K, Aboubadra M, Lattuca B, Gouzi F, et al. Prevalence of obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome: Routine screening in intensive coronary care units. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* sept 2017;66(4):223-9.
115. Gessner V, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O, Fox H. Impact of sleep-disordered breathing in patients with acute myocardial infarction: a retrospective analysis. *J Sleep Res.* 2017;26(5):657-64.
116. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, Graml A, Suling A, Erdmann E, et al. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry. *JACC Heart Fail.* févr 2016;4(2):116-25.
117. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J.* juin 2009;33(6):1467-84.
118. Morgan BJ. Vascular consequences of intermittent hypoxia. *Adv Exp Med Biol.* 2007;618:69-84.
119. Belaïdi E, Joyeux-Faure M, Ribouot C, Launois SH, Levy P, Godin-Ribouot D. 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. *J Am Coll Cardiol.* 14 avr 2009;53(15):1309-17.
120. Joyeux-Faure M, Stanke-Labesque F, Lefebvre B, Béguin P, Godin-Ribuot D, Ribouot C, et al. Chronic intermittent hypoxia increases infarction in the isolated rat heart. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* mai 2005;98(5):1691-6.
 121. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* déc 2010;7(12):677-85.
 122. Ramond A, Godin-Ribuot D, Ribouot C, Totoson P, Koritchneva I, Cachot S, et al. Oxidative stress mediates cardiac infarction aggravation induced by intermittent hypoxia. *Fundam Clin Pharmacol.* juin 2013;27(3):252-61.
 123. McDonald MC, Zacharowski K, Bowes J, Cuzzocrea S, Thiemermann C. Tempol reduces infarct size in rodent models of regional myocardial ischemia and reperfusion. *Free Radic Biol Med.* sept 1999;27(5-6):493-503.
 124. Lagneux C, Joyeux M, Demenge P, Ribouot C, Godin-Ribuot D. Protective effects of melatonin against ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Life Sci.* 2000;66(6):503-9.
 125. Gilad E, Cuzzocrea S, Zingarelli B, Salzman AL, Szabó C. Melatonin is a scavenger of peroxynitrite. *Life Sci.* 1997;60(10):PL169-174.
 126. Cuzzocrea S, Zingarelli B, Gilad E, Hake P, Salzman AL, Szabó C. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced models of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *J Pineal Res.* sept 1997;23(2):106-16.
 127. Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F. Melatonin: a peroxyl radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci.* 1994;55(15):PL271-276.
 128. Duda M, Konior A, Klemenska E, Beresewicz A. Preconditioning protects endothelium by preventing ET-1-induced activation of NADPH oxidase and xanthine oxidase in post-ischemic heart. *J Mol Cell Cardiol.* févr 2007;42(2):400-10.
 129. Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Muñoz-Hoyos A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci.* 1997;60(25):2255-71.
 130. Antolín I, Rodríguez C, Saínz RM, Mayo JC, Uría H, Kotler ML, et al. Neurohormone melatonin prevents cell damage: effect on gene expression for antioxidant enzymes. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* juin 1996;10(8):882-90.
 131. Leon J, Acuña-Castroviejo D, Sainz RM, Mayo JC, Tan D-X, Reiter RJ. Melatonin and mitochondrial function. *Life Sci.* 2 juill 2004;75(7):765-90.
 132. Petrosillo G, Colantuono G, Moro N, Ruggiero FM, Tiravanti E, Di Venosa N, et al. Melatonin protects against heart ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* oct 2009;297(4):H1487-1493.
 133. Hausenloy DJ, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol.* avr 2003;35(4):339-41.

134. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulianis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med.* mai 2003;4(3):225-8.
135. Faure P, Tamisier R, Baguet J-P, Favier A, Halimi S, Lévy P, et al. Impairment of serum albumin antioxidant properties in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* mai 2008;31(5):1046-53.
136. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Vila M, Pérez G, Piérola J, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J.* avr 2006;27(4):756-60.
137. Barbé F, Sánchez-de-la-Torre A, Abad J, Durán-Cantolla J, Mediano O, Amilibia J, et al. Effect of obstructive sleep apnoea on severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome. *Eur Respir J.* févr 2015;45(2):419-27.
138. Nakashima H, Muto S, Amenomori K, Shiraishi Y, Nunohiro T, Suzuki S. Impact of obstructive sleep apnea on myocardial tissue perfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2011;75(4):890-6.
139. Yamamuro A, Akasaka T, Tamita K, Yamabe K, Katayama M, Takagi T, et al. Coronary flow velocity pattern immediately after percutaneous coronary intervention as a predictor of complications and in-hospital survival after acute myocardial infarction. *Circulation.* 10 déc 2002;106(24):3051-6.
140. Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, et al. Alteration in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation.* 15 sept 1996;94(6):1269-75.
141. Feldman LJ, Coste P, Furber A, Dupouy P, Slama MS, Monassier J-P, et al. Incomplete resolution of ST-segment elevation is a marker of transient microcirculatory dysfunction after stenting for acute myocardial infarction. *Circulation.* 3 juin 2003;107(21):2684-9.
142. Xiang F, Shi Z, Guo X, Qiu Z, Chen X, Huang F, et al. Proteomic analysis of myocardial tissue from the border zone during early stage post-infarct remodelling in rats. *Eur J Heart Fail.* mars 2011;13(3):254-63.
143. Ertl G, Frantz S. Healing after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1 avr 2005;66(1):22-32.
144. Holmes JW, Borg TK, Covell JW. Structure and mechanics of healing myocardial infarcts. *Annu Rev Biomed Eng.* 2005;7:223-53.
145. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Näslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet Lond Engl.* 29 avr 1995;345(8957):1085-7.
146. Buchner S, Satzl A, Debl K, Hetzenegger A, Luchner A, Husser O, et al. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* janv 2014;35(3):192-9.
147. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med.* févr 2000;161(2 Pt 1):375-80.

148. Harbison J, Ford GA, James OFW, Gibson GJ. Sleep-disordered breathing following acute stroke. *QJM Mon J Assoc Physicians*. nov 2002;95(11):741-7.
149. Lawrence E, Dundas R, Higgens S, Howard R, Rudd A, Wolfe C, et al. The natural history and associations of sleep disordered breathing in first ever stroke. *Int J Clin Pract*. nov 2001;55(9):584-8.
150. Pizarro J, Warner MM, Ryan M, Mitchell GS, Bisgard GE. Intracarotid norepinephrine infusions inhibit ventilation in goats. *Respir Physiol*. déc 1992;90(3):299-310.
151. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 1 janv 2007;99(1):26-30.
152. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuzzi AG, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1 nov 1999;34(5):1512-21.
153. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. mai 2000;35(6):1535-42.
154. Lee C-H, Khoo S-M, Chan MY, Wong H-B, Low AF, Phua Q-H, et al. Severe obstructive sleep apnea and outcomes following myocardial infarction. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 déc 2011;7(6):616-21.
155. Gellen B, Canouï-Poitrine F, Boyer L, Le Thuaut A, Covali-Noroc A, Guendouz S, et al. 0041 : Sleep disordered breathing in heart failure: nocturnal desaturation as a novel prognostic marker. A prospective cohort study on 376 patients. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 1 avr 2015;7(2):179-80.
156. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, Bitter T, Fox H, Thiem U, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J*. 01 2016;37(21):1695-703.
157. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 16 juin 2015;131(24):2143-50.
158. Peker Y, Glantz H, Thunström E, Kallryd A, Herlitz J, Ejdebäck J. Rationale and design of the Randomized Intervention with CPAP in Coronary Artery Disease and Sleep Apnoea--RICCADSA trial. *Scand Cardiovasc J SCJ*. févr 2009;43(1):24-31.
159. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 08 2016;375(10):919-31.
160. Roes SD, Kelle S, Kaandorp TAM, Kokociński T, Poldermans D, Lamb HJ, et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 15 sept 2007;100(6):930-6.

161. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 27 mars 2003;348(13):1233-41.
162. Garcia-Rio F, Alonso-Fernández A, Armada E, Mediano O, Lores V, Rojo B, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 30 sept 2013;168(2):1328-35.
163. Sánchez-de-la-Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, Abad J, Duran-Cantolla J, Cabriada V, et al. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):359-67.

Bâ Mouhamed-Ali

Troubles respiratoires du sommeil et syndrome coronarien aigu : du facteur de risque au facteur pronostique

Introduction : Les troubles respiratoires du sommeil (TRS) constituent un facteur de risque de coronaropathie et la prévalence du syndrome d'apnée du sommeil est élevée à la phase aiguë du syndrome coronarien aigu (SCA). Plusieurs études ont démontré que la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil à la phase aiguë du SCA est associée à des lésions tissulaires plus importantes et à une moins bonne récupération myocardique. Devant l'hétérogénéité des populations et des méthodes d'analyse des lésions et de la fonction myocardique dans ces études, nous avons mené une étude dont l'objectif était d'analyser la relation entre la présence de TRS à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde avec élévation du ST (STEMI) et les lésions myocardiques initiales ainsi que le remodelage myocardique à 3 mois par le biais de l'IRM cardiaque.

Méthodes : Un total de 53 patients admis pour un premier STEMI traité avec succès par angioplastie coronaire dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes ont été inclus et ont subi une polygraphie ventilatoire nocturne à J3 ± 2 et une IRM cardiaque à J6 ± 3. Ces tests ont été répétés après 3 mois. L'index d'apnée hypopnée (IAH), la nature obstructive ou centrale de l'apnée, l'index de désaturation en oxygène (IDO), les volumes ventriculaires gauches, la taille de l'infarctus et la présence d'une obstruction microvasculaire ou d'un thrombus intracavitaire ont été recueillis.

Résultats : La prévalence des TRS était de 60% dont 80% de syndromes d'apnée centraux du sommeil (SACS). La comparaison des patients avec et sans TRS n'a montré aucune différence significative concernant les paramètres IRM initiaux, à 3 mois et la variation de ces paramètres IRM au cours des 3 mois (volumes ventriculaires gauches téldiastolique et télésystolique indexés, FEVG et taille d'infarctus). Il y avait cependant une corrélation négative entre l'IAH et la FEVG à la phase aiguë ($r = -0,278$, $p = 0,050$). Il y avait également une corrélation négative entre l'IDO et la FEVG à la phase aiguë ($r = -0,424$; $p = 0,002$) et à 3 mois ($r = -0,322$; $p = 0,024$), et une corrélation positive entre l'IDO et la taille de l'infarctus à la phase aiguë ($r = 0,366$; $p = 0,010$) et à 3 mois ($r = 0,287$; $p = 0,048$). Dans l'analyse univariée, les TRS étaient prédicteurs de la survenue d'un thrombus intracardiaque à la phase aiguë (27% contre 5%, $p = 0,050$). Dans l'analyse multivariée, seule la FEVG était prédictive de la survenue d'un thrombus intracardiaque à la phase aiguë (OR 0,78, IC95% 0,63-0,97, $p = 0,026$), alors que les TRS ne l'étaient pas.

Conclusion : Les TRS, en particulier le SACS, sont fréquents à la phase aiguë du STEMI et leur prévalence diminue à distance de la phase aiguë avec notamment une diminution de la proportion de SACS. Ces TRS à la phase aiguë du STEMI, en particulier le SACS semblent être un marqueur de la dysfonction ventriculaire gauche aiguë liée à l'infarctus et s'améliorent au cours du suivi. Contrairement aux conclusions d'études antérieures, ces mêmes TRS ne semblent pas prédire une moins bonne récupération de la fonction myocardique.

Mots-clés : Troubles respiratoires du sommeil, syndrome coronarien aigu, remodelage myocardique, pronostic

Sleep-disordered breathing and acute coronary syndrome : from risk factor to prognostic factor

Introduction : Sleep-disordered breathing (SDB) is a highly prevalent condition in patients with coronary heart diseases. At the acute phase of myocardial infarction, up to 50% of patients have moderate-to-severe SDB. Several studies suggested that following myocardial infarction, SDB might be associated with greater myocardial damage and poorer myocardial recovery. Given the heterogeneity of populations and methods of analysis of myocardial lesions and function in these studies, we conducted a study whose objective was to analyze the relationship between the presence of SDB at the acute phase of ST elevated myocardial infarction (STEMI) and initial myocardial injury as well as myocardial remodeling at 3 months through CMR.

Methods : A total of 53 consecutive patients with a first STEMI successfully treated by coronary angioplasty within 12 hours following symptoms onset were prospectively included. They underwent overnight respiratory polygraphy at day 3±2 in the intensive care unit and cardiac magnetic resonance imaging (CMR) at day 6±3. These tests were repeated 3 months thereafter. Hourly respiratory events index (REI), obstructive or central nature of apnea, indices of oxygen desaturation, left ventricular volumes, infarct size and the presence of microvascular obstruction or intracavitory thrombus were collected.

Results : The prevalence of SDB (REI \geq 15) was 60% with 80% of central sleep apnea (CSA). The comparison of patients with and without SDB showed no significant difference for baseline, follow-up and changes in CMR parameters (left ventricular end-diastolic and end-systolic volumes indexed, LVEF and infarct size). There was however a negative correlation between the REI and the LVEF at baseline ($r = -0.278$, $p = 0.050$). There was also a negative correlation between the ODI and the LVEF at baseline ($r = -0.424$; $p = 0.002$) and 3-M ($r = -0.322$; $p = 0.024$), and a positive correlation between the ODI and the infarct size at baseline ($r = 0.366$; $p = 0.010$) and 3-M ($r = 0.287$; $p = 0.048$). In univariate analysis, SDB was predictive of the occurrence of an intracardiac thrombus at baseline (27% versus 5%, $p = 0.050$). In multivariate analysis, only LVEF was predictive of the occurrence of an intracardiac thrombus at baseline (OR 0.78, IC95% 0.63-0.97, $p = 0.026$), while SDB was not.

Conclusion : SDB, particularly CSA, frequently occurred at the acute phase of STEMI. At distance of the acute phase, SDB prevalence diminished with a decrease in proportion of CSA. SDB at the acute phase of STEMI, particularly CSA, appeared to be a marker of infarct-related LVEF impairment and improve with follow-up. Unlike previous studies SDB do not predict poorer myocardial recovery.

Keywords : sleep-disordered breathing, acute coronary syndrome, myocardial remodeling, prognostic

