

BRÈVES

Apnée du sommeil et traitement anti-VEGF

SCHAAL S, SHERMAN M, NESMITH B, BARAK Y. Untreated obstructive sleep apnea hinders response to bevacizumab in age related macular degeneration. *Retina*, 2016;36:791-797.

L'apnée obstructive du sommeil (AS) survient lorsque les voies respiratoires supérieures se bloquent durant le sommeil. En général, le blocage survient lorsque les tissus mous en arrière du pharynx réduisent le passage de l'air (hypopnée), ou s'affaissent et se referment complètement durant le sommeil (apnée) (**fig. 1**) [1]. Une fois la respiration arrêtée, le sujet se réveille pour reprendre sa respiration. Ce cycle se répète plusieurs fois durant la nuit (parfois entre 50-100 fois par heure). À l'éveil, les sujets sont somnolents et fatigués. Il semblerait que l'AS perturbe le sommeil de près de 25 % des Américains et de 10 % des Américaines [2, 3].

L'AS semble largement sous-diagnostiquée parce que les symptômes sont surtout remarqués par les partenaires, et parce que les patients ne reportent pas spontanément ces symptômes au médecin traitant. L'AS a pourtant été impliquée dans une série de pathologies systémiques et ophtalmologiques. L'augmentation de l'index de masse corporelle, l'âge sont des facteurs de risque d'apnée du sommeil.

L'obstruction intermittente, répétée des voies aériennes supérieures implique des hypoxies transitoires qui majorent le tonus sympathique, ce qui provoque une augmentation de la pression artérielle. Au niveau tissulaire, ces épisodes d'hypoxie transitoire peuvent être responsables d'ischémie-reperfusion avec initiation de phénomènes inflammatoires et lésions de l'endothélium vasculaire. L'extension de ces phénomènes est susceptible de produire des altérations vasculaires systémiques, et l'AS a été associée à une majoration du risque de mortalité cardiovasculaire [4], d'AVC [5], de diabète de type II et d'insuffisance rénale [6].

Pour l'ophtalmologie, le *floppy eyelid syndrome* (FES) est le premier effet oculaire de l'AS qui a été décrit, correspondant

à une irritation mécanique des paupières lors du sommeil sur le dos [7]. Plus récemment, des auteurs ont montré l'implication de l'AS dans les neuropathies optiques ischémiques. Plusieurs auteurs ont aussi envisagé d'impliquer l'AS dans la pathogénie de certains glaucomes. Plusieurs séries d'effectifs variables ont montré des résultats un peu mitigés. En 2014, une étude rétrospective, réalisée sur un effectif important par l'équipe de F. Aptel à Grenoble, n'a pas montré de lien positif entre l'AS et le glaucome [8]. Une autre équipe française a illustré la possibilité d'une apnée du sommeil révélée par une occlusion vasculaire rétinienne [9].

Le rôle de l'AS dans la rétinopathie diabétique est mieux démontré. Le diabète de type 2 et l'AS ont en commun plusieurs facteurs de risques. Néanmoins, des études ont montré que l'AS était un facteur de risque indépendant favorisant la progression de la rétinopathie diabétique [10]. Des travaux plus récents suggèrent que l'AS n'est pas seulement un facteur de risque supplémentaire pour le développement de certaines pathologies mais qu'elle est aussi susceptible de diminuer l'effet thérapeutique des anti-VEGF. Certains patients traités pour un œdème maculaire du diabétique (OMD) ont une faible réponse thérapeutique, souvent attribuée à de multiples facteurs : une tachyphylaxie, des facteurs génétiques, des variations anatomiques entre les lésions néovasculaires. Il y a un an, l'équipe de Nesmith à Louisville dans le Kentucky suggérait une corrélation entre les non répondeurs aux anti-VEGF et la présence d'une apnée du sommeil [11]. Ces auteurs montraient que les faibles réponses aux anti-VEGF chez les patients traités pour OMD sont corrélées à la présence de symptômes d'AS. De la même manière, les patients traités pour une DMLA exsudative avec la persistance de fluides en OCT ont davantage de symptômes d'AS que ceux traités avec succès. Cependant, dans cette étude, le diagnostic d'AS reposait sur l'interrogatoire des patients et non sur une polysomnographie.

Les mêmes auteurs ont réalisé une étude publiée dans le dernier numéro de *Retina*. L'étude repose sur le suivi d'une cohorte de 38 patients présentant des néovaisseaux choroï-

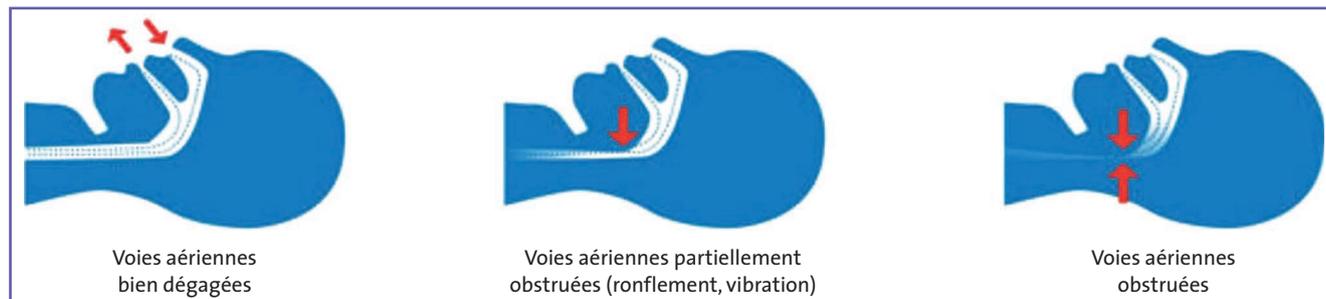


Fig. 1: Mécanismes de l'hypopnée et de l'apnée au cours du sommeil [1].

diens de la DMLA et suivis pendant au moins 100 semaines. Tous les patients présentaient une AS. Un traitement par ventilation en pression positive nocturne (VPP) était prescrit chez tous les patients, mais seuls 18 d'entre eux ont accepté les contraintes de ce traitement.

Le groupe des patients traités pour l'AS a reçu un total de 8 ± 7 injections intravitréennes (IVT) de bevacizumab, alors que le groupe non traité a reçu 16 ± 4 IVT ($p < 0,05$). L'amélioration de l'acuité visuelle était significativement plus importante dans le groupe traité (LogMAR $0,3 \pm 0,24$; 20/40) que dans le groupe non traité pour l'AS (LogMAR $0,7 \pm 0,41$) ($p < 0,05$). Enfin, la diminution de l'épaisseur rétinienne centrale était plus importante dans le groupe traité pour l'AS que dans le groupe non traité.

Les auteurs concluent que, dans cette série traitée pour l'œdème maculaire diabétique, l'apnée du sommeil non prise en charge diminuait la réponse au bevacizumab administré en intravitréen. Au contraire, la prise en charge de l'AS par une VPP permettait une meilleure réponse anatomique et fonctionnelle au traitement. Elle permettait aussi de réduire le nombre d'injection d'anti-VEGF nécessaire à la résolution de l'œdème.

Les mécanismes impliqués dans ces phénomènes restent mal définis. Les hypoxies transitoires pourraient majorer l'expression du VEGF tissulaire.

La majoration de la pression artérielle par le biais d'une hypertension du système sympathique est susceptible de favoriser l'œdème maculaire, tout particulièrement chez un patient diabétique [12].

L'étude incite à interroger les patients sur la qualité de leur sommeil, l'éventualité d'un ronflement, en particulier lorsque la réponse aux anti-VEGF est jugée insuffisante chez un sujet en surpoids avec une tendance à la fatigue ou à la somnolence diurne. Dans ces cas, le diagnostic d'apnée du sommeil peut être confirmé par une polysomnographie (**fig. 2**), et un traitement par VPP pourrait améliorer la qualité du sommeil et l'état cardiovasculaire du patient ainsi que la réponse aux anti-VEGF.

Cette étude intéressante permet tout au moins d'envisager la prise en charge de l'œdème maculaire du diabétique de manière encore plus globale qu'elle n'est réalisée actuellement par les ophtalmologistes, avec l'interrogatoire sur l'équilibre métabolique et le chiffre de la pression artérielle. Elle gagnera bien sûr en validité si elle est confirmée par d'autres travaux sur de plus grands effectifs.



FIG. 2 : Polysomnographie (d'après [1]).

Bibliographie

1. Site Canadien "Apnée Santé" : <http://www.apneesante.com/home.html> accédé en mai 2016.
2. PEPPARD PE, YOUNG T, BARNET JH *et al.* Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*, 2013;177:1006-1114.
3. FRANKLIN KA, LINDBERG E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*, 2015;7:1311-1322.
4. MARIN JM, CARRIZO SJ, VICENTE E *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea – hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*, 2005;365:1046-1053.
5. WANG X, OUYANG Y, WANG Z *et al.* Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*, 2013;169:207-214.
6. HANLY PJ, AHMED SB. Sleep apnea and the kidney: Is sleep apnea a risk factor for chronic kidney disease? *Chest*, 2014;146:1114-1122.
7. CULBERTSON WW, OSTLER HB. The floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol*, 1981;92:568-575.
8. APTEL F, CHIQUET C, TAMISIER R *et al.* Association between glaucoma and sleep apnea in a large French multicenter prospective cohort. *Sleep Med*, 2014;15:576-581.
9. MALCLÈS A, DE BATS F, KODJIKIAN L *et al.* Occlusion mixte de l'artère cilio-rétinienne et de la veine centrale de la rétine révélant un syndrome d'apnée du sommeil. *J Fr Ophtalmol*, 2015;38:83-84.
10. RUDRAPPA S, WARREN G, IDRIS I. Obstructive sleep apnoea is associated with the development and progression of diabetic retinopathy, independent of conventional risk factors and novel biomarkers for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 2012;96:1535.
11. NESMITH BLW, IHNEN M, SCHAAL S. Poor responders to bevacizumab pharmacotherapy in age-related macular degeneration and in diabetic macular edema demonstrate increased risk for obstructive sleep apnea. *Retina*, 2014;34:2423-2430.
12. FRANK L, BRODIE. How Was Your Sleep? New Implications for Obstructive Sleep Apnea in Retinal Disease. *Retina*, 2016;36:657-659.

T. DESMETTRE

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.