

L'uricémie dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil : Quelles particularités chez les patients en fibrillation auriculaire ?

Uricemia in obstructive sleep apnea syndrome: What are the special features in patients with atrial fibrillation?

Ben Halima M^{1,2}, Sammoud K^{1,2}, Boudiche S^{1,2}, Guermazi O^{1,2}, Ben Ammar J^{1,3}, Mghaieth F^{1,2}, Larbi N^{1,2}, Aouina H^{1,3}, Ouali S^{1,2}, Mourali MS^{1,2}

1-Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis

2-Service des explorations fonctionnelles et de réanimation cardiologiques. Hôpital la Rabta

3-Service de Pneumologie. Hôpital Charles Nicolle

Résumé

Introduction : Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est responsable de l'initiation de la fibrillation auriculaire (FA). L'acide urique a récemment émergé comme un marqueur de morbi-mortalité cardiovasculaire, mais il existe peu de données concernant son association avec le SAOS chez les patients en FA.

Objectif : Déterminer la relation du taux d'acide urique sérique avec la sévérité du SAOS chez les patients ayant une FA.

Méthodes : Etude transversale réalisée dans le service de cardiologie de l'hôpital La Rabta qui a inclus 80 patients en FA non valvulaire. Les critères de non inclusion étaient: antécédents de goutte, maladie pulmonaire chronique, insuffisance cardiaque et insuffisance rénale avancée. Tous les patients ont eu une polygraphie nocturne et un dosage d'acide urique.

Résultats : L'âge moyen était de 66.1 ± 9.9 ans. Le diagnostic de SAOS a été retenu chez 88.8% des patients: Il était sévère dans 33.8% des cas. Une hyperuricémie a été retrouvée chez 26 patients. Cinquante pour cent des patients ayant une hyperuricémie avaient un SAOS sévère. Nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre le diagnostic positif de SAOS et l'acide urique sérique ($p = 0.43$). En revanche l'uricémie était significativement corrélée avec l'IAH ($p = 0.002$) et il y avait une association statistiquement significative entre l'hyperuricémie et le SAOS sévère ($p = 0.006$).

La valeur seuil de l'acide urique pour prédire un SAOS sévère était de 71.5 mg/l pour les hommes et de 50.5 mg/l pour les femmes avec des sensibilités respectives de 66.7% et de 60% et des spécificités respectives de 72% et de 75%.

Conclusion : Nous avons démontré une corrélation significative entre l'hyperuricémie et la sévérité du SAOS chez les patients en FA. Il semble intéressant chez les patients atteints de FA et d'hyperuricémie de proposer un dépistage systématique du SAOS, dont l'objectif est de détecter les formes sévères.

Mots-clés

Fibrillation auriculaire, Syndrome d'apnées obstructives du sommeil, acide urique, inflammation, facteur de risque

Summary

Background : Obstructive sleep apnea (OSA) is involved in initiation of atrial fibrillation (AF). Uric acid has emerged as an independent marker of morbidity and mortality in several cardiovascular pathologies. But there are few data addressing the association of uric acid levels and OSA in AF patients.

Aim : Investigate whether the levels of serum uric acid were correlated with OSA severity in patients having AF.

Methods : It was a cross sectional study performed in the Cardiology department at the Rabta Hospital which included 80 patients followed for non valvular AF. Non inclusion criteria were: gout, chronic lung disease, heart failure and severe kidney disease. All patients underwent overnight polygraphy and fasting blood samples to dose serum uric acid.

Results : The mean age was of 66.1 ± 9.9 years. OSA's diagnosis was retained in 88.8 % of patients: It was severe in 33.8% of cases. Fifty per cent of patients diagnosed as having hyperuricemia, had severe OSA. We didn't find significant correlation between OSA's positive diagnosis, and uric acid levels ($p=0.43$). But serum uric acid values were significantly correlated with AHI ($p = 0.002$) and there was a statistically significant association between hyperuricemia and severe OSA ($p = 0.006$). The cut-off value of serum uric acid for predicting severe OSA, was about 71.5 mg/l for men with a sensitivity of 66.7% and specificity of 72%. The cut off value for women was 50.5 mg/l with a sensitivity of 60% and a specificity of 75%.

Conclusion: We have demonstrated a significant correlation between the increased levels of serum uric acid and severe OSA in patients followed for AF. It seems to be interesting to propose in patients having AF and hyperuricemia a routine screening of OSA, whose main goal is to detect severe forms.

Keywords

Atrial fibrillation, Obstructive sleep apnea, uric acid, inflammation, risk factor

Correspondance

Manel Ben Halima

Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis,

Service des explorations fonctionnelles et de réanimation cardiologiques. Hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie.

Email : manel.benhalima@yahoo.fr

INTRODUCTION

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est une affection fréquente touchant 4 à 5% de la population adulte(1).

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie la plus fréquente en pratique clinique, et il est de plus en plus reconnu qu'il existe une forte association entre SAOS et FA atteignant selon les études les plus récentes les 85 % (2-4). Par ailleurs il est actuellement admis que la coexistence du SAOS et de la FA influence l'évolutivité et le pronostic des deux pathologies, renseignant sur l'importance du dépistage de ce trouble ventilatoire du sommeil dans cette population.

L'acide urique a émergé comme un marqueur biologique de plusieurs pathologies cardiovasculaires(5) dont le SAOS. Mais peu d'études se sont intéressées à l'évaluation du rôle de l'acide urique dans la détection et le dépistage du SAOS chez les patients en FA.

L'objectif de notre étude était d'investiguer si les taux sériques d'acide urique étaient corrélés au diagnostic et à la sévérité du SAOS.

MÉTHODES

Population de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale descriptive mono centrique incluant 80 patients suivis en ambulatoire pour FA au service des explorations fonctionnelles et réanimation cardiologique de l'hôpital La Rabta et qui ont été classés selon la présence et la sévérité d'un SAOS. Le recrutement s'est étalé sur 10 mois de Janvier 2017 à octobre 2017.

Les patients inclus dans notre étude devaient avoir un âge > 18 ans, et un diagnostic de FA documenté par un électrocardiogramme selon les recommandations de l'ESC 2012(6).

Les critères de non inclusion : les patients ayant une valvulopathie significative, des antécédents de cardiomyopathies primitives, de maladie pulmonaire obstructive ou restrictive (patients recevant un traitement de fond ou ayant une exploration fonctionnelle respiratoire en faveur de telles maladies), d'insuffisance rénale chronique avec une clairance de créatinine < 30 ml/min, d'insuffisance cardiaque congestive. Par ailleurs, les patients aux antécédents de goutte ou de prise de médicaments interférant avec le métabolisme de l'acide urique comme l'allopurinol n'ont pas été inclus.

Pour chaque patient nous avons procédé à un interrogatoire précisant l'âge, les facteurs de risque cardiovasculaire, les comorbidités, l'ancienneté et la classe de la FA.

La polygraphie de sommeil :

La polygraphie a été réalisée à domicile pour tous les patients. Le tracé polygraphique comprend un enregistrement continu du flux aérien naso-buccal par thermistance, des mouvements thoraciques et abdominaux et de la position du sujet (côté gauche, droit, décubitus dorsal), par sangles thoraciques et abdominales, de la saturation en oxygène par un oxymètre trans-cutané au doigt et de la fréquence cardiaque.

Définition du Syndrome d'apnées obstructives du sommeil :

Le SAHOS est défini à partir des critères de l'American academy of sleepmedicine(7) avec comme critère polygraphique principal : : Apnées + Hypopnées ≥ 5 par heure de sommeil (index d'apnées Hypopnées [IAH] ≥ 5). Une hypopnée est définie par une diminution du flux respiratoire de plus de 50% ou de moins de 50% mais accompagnée d'une désaturation supérieur à 3% durant plus de dix secondes. Une apnée est dite obstructive lorsqu'il ya un arrêt complet du flux respiratoire avec persistance des mouvements thoraco-abdominaux. Lorsque ces derniers disparaissent, l'apnée est dite centrale.

Le SAOS est jugé léger quand l'IAH est compris entre 5 et 15 évènements par heure et modéré quand l'IAH est compris entre 15 et 30 évènements par heure. Le caractère sévère est retenu à partir d'un IAH au-delà de 30 évènements par heure.

Prélèvements sanguins et analyse biologique :

Des prélèvements sanguins de routine ont été obtenus chez tous les patients le matin à jeun afin de doser les taux sériques de glycémie, de créatinine, du cholestérol total, du HDL cholestérol et des triglycérides. Une numération formule sanguine et un dosage de CRP ont été réalisés chez tous les patients. La concentration plasmatique de l'acide urique en utilisant le test enzymatique standard à l'uricase a été également pratiqué chez tous nos patients avec des taux normaux selon les normes du laboratoire entre 35 et 70 mg/l.

Analyse statistique :

A l'aide du logiciel informatique SPSS, version 23, ont été calculés : des fréquences simples et des fréquences relatives (pourcentage) pour les variables qualitatives, ainsi que des moyennes, des écarts types et des médianes pour les variables quantitatives. Les comparaisons de 2 moyennes sur séries indépendantes ont été effectuées par le test non paramétrique de Mann et Whitney. Les liaisons entre 2 variables quantitatives ont été étudiées par le coefficient de corrélation de Pearson. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

Considérations éthiques :

Cette étude n'a pas posé de problèmes éthiques.

RÉSULTATS**Caractéristiques générales de la population d'étude :**

L'âge moyen de la population était de $66,1 \pm 9,9$ ans avec un sex ratio de 1. L'hypertension artérielle était le facteur de risque cardiovasculaire le plus retrouvé avec une prévalence de 72,5%. Le diabète a été constaté chez 24 patients (30%) et la dyslipidémie chez 38 patients (47,5%). Seulement 23 patients (28,7%) étaient tabagiques. L'indice de masse corporelle avait une valeur moyenne de $29 \pm 4,9$ Kg/m² indiquant ainsi une tendance vers le surpoids dans la population étudiée. La FA était permanente dans 70% des cas et paroxystique dans 22,5% des cas. Les patients qui avaient une FA persistante représentaient 7,5%.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population d'étude

Caractéristiques	Population en FA non valvulaire (n=80 patients)
Age (ans)	66.1 ± 9.9
Homme/Femme	40/40
Hypertension artérielle	58 (72.5%)
Diabète	24 (30%)
Tabac	23 (28.7%)
Dyslipidémie	38 (47.5%)
Insuffisance coronaire	31 (38.7%)
Accident vasculaire cérébral	18 (22.5%)
Indice de masse corporelle (IMC : kg/m ²)	29 ± 4.9
Bilan biologique	
Glycémie (g/l)	1.3 ± 0.5
Créatinine (mg/l)	10.4 ± 4.2
Acide urique (mg/l)	61 ± 18
CRP (mg/l)	7 ± 5.7
Cholestérol total (g/l)	1.83 ± 0.38
HDL cholestérol (g/l)	0.39 ± 0.09
Triglycéride (g/l)	1.51 ± 0.75
Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG :%)	52 ± 13
Polygraphie	
IAH (événements/h)	22.3 ± 13.9
Index de désaturation nocturne	18.8 ± 13.4
Saturation en oxygène (SaO ₂) (%)	93.7 ± 2.4
Fréquence cardiaque (bpm)	67 ± 11
Traitements	
Acénocoumarol	78 (97.5)
Acide acétyl salicylique	2 (2.5)
Bêta-bloquants	56 (70%)
Amiodarone	22 (27.5%)
Flécaïnide	2 (2.5%)
Bloqueurs du système rénine/angiotensine	60 (75%)
Diurétiques	46 (57.5%)
Inhibiteurs calciques (dihydropyridiques)	17 (21%)

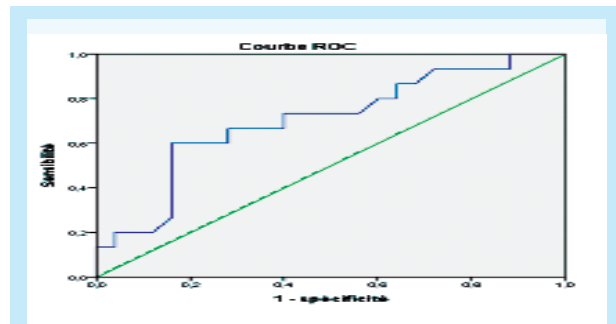
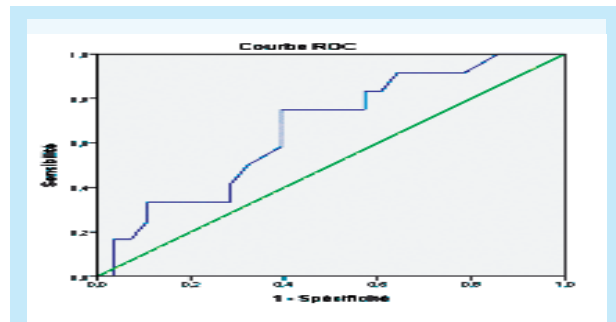
L'étude polygraphique a révélé que 71 patients (88,8%) avaient un diagnostic positif de SAOS. Ce trouble ventilatoire était léger chez 24 patients (30%), modéré chez 20 patients (25%) et sévère chez 27 patients (33,8%). L'index d'apnées hypopnées (IAH) moyen était de $22,3 \pm 13,9$ événement/heure.

Le taux sérique moyen d'acide urique dans l'ensemble de la population était de $68 \pm 19,9$ mg/l chez les hommes et de $54,5 \pm 16,6$ mg/l chez les femmes. L'hyperuricémie a été notée chez 26 patients (32,5%).

L'ensemble des caractéristiques générales de notre population est résumé dans le tableau 1

Corrélation entre acide urique et SAOS :

Le taux d'acide urique était significativement corrélé à l'IAH ($p=0,002$). La concentration sérique en acide urique n'était pas corrélée au diagnostic positif de SAOS ($r=-0,088$; $p=0,43$), mais par contre, elle était fortement associée au diagnostic de SAOS sévère ($r=-0,3$; $p=0,006$). Après analyse des courbes ROC, la valeur seuil du taux d'acide urique pour prédire un SAOS sévère chez les hommes était de 71,5 mg/l avec une spécificité de 72% et une sensibilité de 66,7% (figure 1). Pour les femmes, la valeur seuil de l'uricémie qui prédisait un SAOS sévère était de 50,5 mg/l avec une spécificité de 60% et une sensibilité de 75% (figure 2).

**Figure 1 : Courbe ROC illustrant la relation entre le taux d'acide urique et le diagnostic de SAOS sévère chez le sexe masculin****Figure 2 : Courbe ROC illustrant la relation entre le taux d'acide urique et le diagnostic de SAOS sévère chez le sexe féminin**

DISCUSSION

Dans notre série, le taux sérique d'acide urique était significativement corrélé à l'IAH et au diagnostic de SAOS sévère mais n'était pas associé au diagnostic positif de SAOS.

En se basant sur des études expérimentales, épidémiologiques et cliniques, l'acide urique a été récemment reconnu comme un potentiel facteur de risque cardiovasculaire (5). Plusieurs études longitudinales bien conçues ont trouvé un rôle de l'acide urique dans la prédiction de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Bien que de nombreuses études cliniques concernant l'association FA et SAOS ont été publiées, il y a peu de données qui ont étudié l'association entre les niveaux d'acide urique et le SAOS chez les patients en FA.

Dans la littérature, plusieurs études suggèrent que le taux sérique d'acide urique augmente chez les patients ayant des troubles ventilatoires nocturnes (8-11).

Zhang et al (12) ont mené une étude comportant 9865 patients dont 20% avaient un SAOS, et ont trouvé que le SAOS était un facteur indépendant associé à un risque accru de survenue de goutte.

Une étude incluant 436 patients réalisée par Kanbay A et al. (13) avait démontré que le taux sérique d'acide urique était corrélé avec l'IAH et qu'il y avait des taux significativement plus élevés dans le groupe ayant un SAOS sévère comparé au reste de la population ayant un IAH < 30. Dans une autre étude faite par Drager et al (14) comportant 152 patients, on a constaté qu'un SAOS modéré à sévère (IAHe ≥ 15) était indépendamment associé à des taux plus élevés d'acide urique sérique par rapport au groupe contrôle. Par ailleurs l'IAH et la saturation minimale d'oxygène pendant le sommeil étaient des facteurs indépendants corrélés aux taux d'acide urique.

L'un des mécanismes potentiels pouvant expliquer ce phénomène est la désaturation nocturne répétée au cours des épisodes d'apnées (15) conduisant à une ischémie des tissus. Cela entraîne une dégradation accrue de l'ATP et par conséquent une augmentation significative de la production d'acide urique par la xanthine déshydrogénase (16,17) et la xanthine oxydase (18). Par ailleurs, l'acide lactique généré pendant l'hypoxie entraîne l'excrétion urinaire du lactate, qui elle augmente l'absorption de l'urate dans le tubule proximal (19). L'une des preuves indirectes que l'accumulation d'acide urique soit secondaire à l'hypoxie provient des études ayant évalué le traitement du SAOS. Le soulagement des épisodes hypoxiques avec le traitement par pression positive continue (PCC) a conduit à une diminution significative de l'acide urique sérique chez les patients ayant un SAOS.

Notre observation qui a montré que les niveaux sériques

d'acide urique étaient significativement corrélés avec le degré de sévérité de l'OSA était également cohérente avec ces observations.

D'autres études ont également évalué l'association entre acide urique et FA chez les patients ayant un SAOS. Wan et al (20) qui a inclus 516 patients ayant un SAOS confirmé, a conclu que le dosage d'acide urique était un outil utile et un facteur indépendant pour prédire la survenue de FA. Plusieurs mécanismes physiopathogéniques ont été évoqués impliquant le rôle de l'acide urique dans la genèse de FA via le remodelage atrial, la dysfonction endothéliale, l'activation locale du système rénine-angiotensine et l'inflammation.

Limites de l'étude : Quelques limites de notre étude méritent d'être mentionnées : D'abord, la taille relativement petite de notre échantillon représente la principale limite de notre travail. D'autre part, comme inhérent à la conception de notre travail, nous ne pouvons pas tirer de conclusions causales entre les taux élevés d'acide urique et la sévérité du SAOS. Néanmoins, les corrélations constatées dans notre série devraient motiver les cliniciens à avoir plus d'attention dans le dépistage de SAOS sévère.

CONCLUSION

Notre étude a conclu que chez les sujets ayant une FA, un taux élevé d'acide urique pouvait renseigner sur la présence d'un SAOS sévère avec une bonne spécificité et une bonne sensibilité. Il semble ainsi que l'acide urique soit un moyen biologique adapté pour guider le dépistage des formes sévères du SAOS.

REFERENCES

1. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J ThoracDis.* 2015;7(5):920-9.
2. Abumuamar AM, Dorian P, Newman D, Shapiro CM. The prevalence of obstructive sleepapnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2018;41(5):601-7.
3. Braga B, Poyares D, Cintra F, Guilleminault C, Cirenza C, Horbach S, et al. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Med.* 2009;10(2):212-6.
4. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J.* 2008;29(13):1662-9.
5. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric Acid and CardiovascularRisk. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1811-21.
6. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-47.
7. Lemarié É, Valeyre D, Housset B, Godard P. Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte : des recommandations pour la pratique clinique. *Rev Mal Respir.* 2010;27:804-5.
8. Verhulst SL, Van Hoeck K, Schrauwen N, Haentjens D, Rooman R, Van Gaal L, et al. Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. *Chest.* 2007;132(1):76-80.
9. Abrams B. High prevalence of gout with sleep apnea. *Med Hypotheses.* 2012;78(2):349.
10. Pływaczewski R, Bednarek M, Jonczak L, Górecka D, Sliwiński P. Hyperuricaemia in males with obstructive sleep apnea (osa). *Pneumonol Alergol Pol.* 2005;73(3):254-9.
11. Ruiz García A, Sánchez Armengol A, Luque Crespo E, García Aguilar D, Romero Falcón A, Carmona Bernal C, et al. Blood uric acid levels in patients with sleep-disordered breathing. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(10):492-500.
12. Zhang Y, Peloquin CE, Dubreuil M, Roddy E, Lu N, Neogi T, et al. Sleep Apnea and the Risk of Incident Gout: A Population-Based, Body Mass Index-Matched Cohort Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2015;67(12):3298-302.
13. Kanbay A, Inonu H, Solak Y, Erden A, Uslu E, Yuksel SA, et al. Uric acid as a potential mediator of cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med.* 2014;25(5):471-6.
14. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJNN, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One.* 2010;5(8):e12065.
15. Xiao Y, Zhong X, Huang R, Sun G-Q. The evaluation of the severity of nocturnal oxygen desaturation of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *ZhonghuaNeiKeZaZhi.* 2007;46(6):458-61.
16. Huff RD, Hsu AC-Y, Nichol KS, Jones B, Knight DA, Wark PAB, et al. Regulation of xanthine dehydrogenase gene expression and uric acid production in human air way epithelial cells. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184260.
17. Nakamura M, Fujita K, Toyoda Y, Takada T, Hasegawa H, Ichida K. Investigation of the transport of xanthine dehydrogenase inhibitors by the urate transporter ABCG2. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2018;33(1):77-81.
18. Qin Z, Wang S, Lin Y, Zhao Y, Yang S, Song J, et al. Antihyperuricemic effect of mangiferin aglycon derivative J99745 by inhibiting xanthine oxidase activity and urate transporter 1 expression in mice. *Acta Pharm Sin B.* 2018;8(2):306-15.
19. Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitricoxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. *J Mol Neurosci MN.* 2003;21(1):57-63.
20. Wan YF, Zheng YL, Niu HY, Xu CQ, He YQ, Wang Y, et al. Uric acid levels in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation. *Arch Med Res.* 2014;45(2):132-7.