

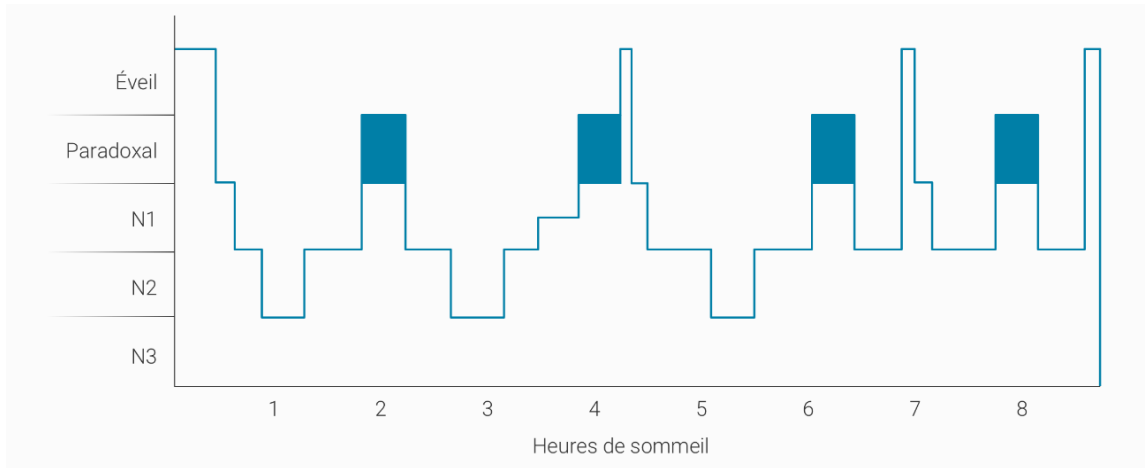
30 mars 2023

Qualité du sommeil des patients atteints de mucoviscidose

Laurianne COUTIER

MCU PH, service de pneumologie pédiatrique, Lyon
laurianne.coutier@chu-lyon.fr

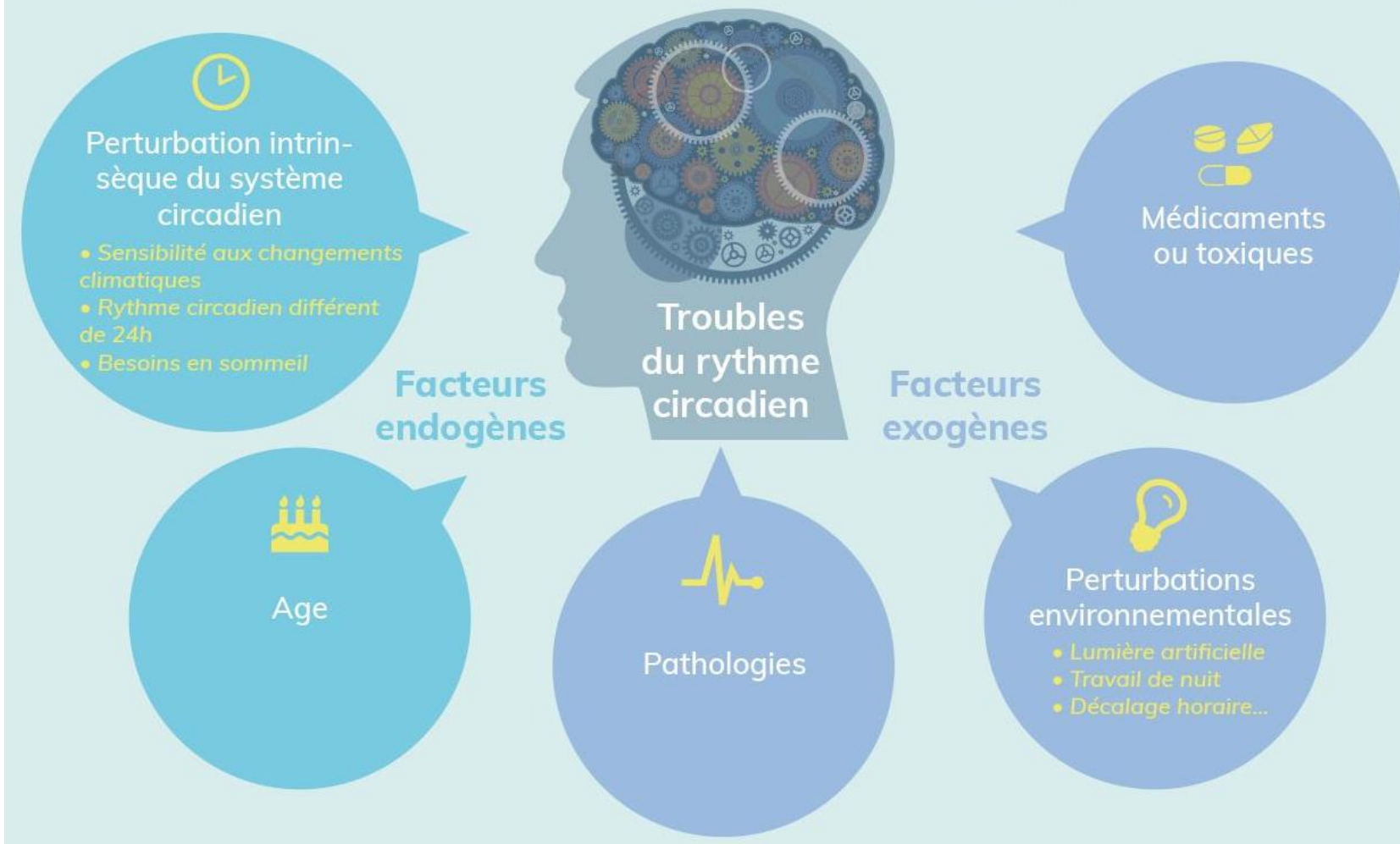
Qualité du sommeil : de quoi parle-t-on ?



Quel besoin à quel âge ?

- ▶ **Temps de sommeil total : variable avec l'âge et d'un individu à l'autre**
 - ▶ Latence d'endormissement < 20 minutes
 - ▶ L'éveil intra sommeil WASO 20 – 80 minutes
 - ▶ Efficacité > 85 % : % de temps à dormir / % de temps passé au lit
- ▶ **Composition du sommeil**
 - ▶ Sommeil lent profond 10 - 20% + sommeil lent paradoxal 15 - 25%
- ▶ **Chronotype du matin ou chronotype du soir**

Les facteurs de troubles du rythme biologique



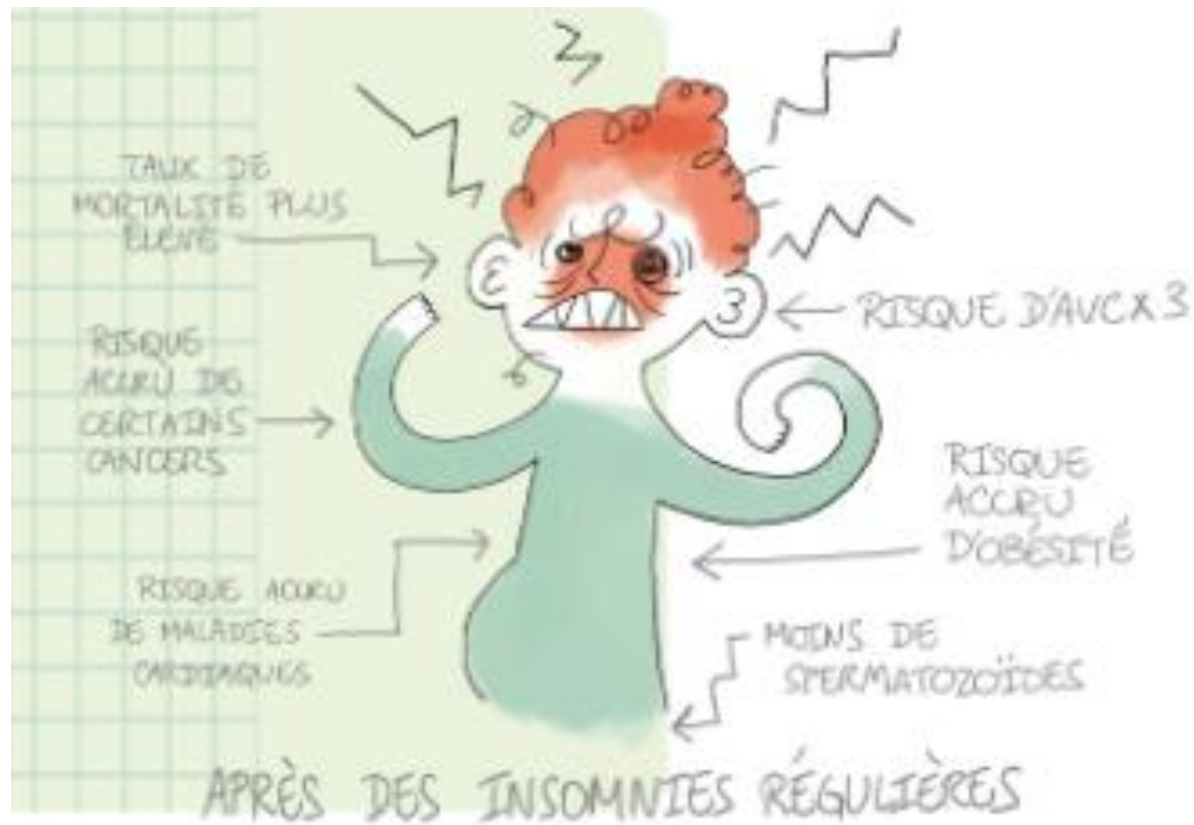
Besoins physiologiques variables dans le temps et influencés par de multiples phénomènes endogènes et exogènes

Classification internationale des troubles du sommeil

Troubles du sommeil proprement dit	Insomnies Hypersomnies Troubles du rythme circadien
Troubles respiratoires pendant le sommeil	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil SAOS Syndrome de haute résistance voies aériennes SHRVA Syndrome d'apnée centrale du sommeil SACS Syndrome d'hypoventilation alvéolaire
Troubles moteurs liés au sommeil	Syndrome des jambes sans repos Syndrome des mouvements périodiques du sommeil Crampes, bruxisme
Parasomnies	En REM En non REM

Présence d'un ou plusieurs troubles du sommeil ?

Conséquences d'un sommeil de mauvaise qualité en population générale



Conséquences des troubles du sommeil chez les patients CF

- ▶ Perturbations multiples : fonctions immunitaires avec risque infectieux avéré, risque augmenté de troubles métaboliques, fonctions neurocognitives, troubles de l'humeur exacerbés
- ▶ Impact majeur sur la maladie chronique
- ▶ Moitié des réveils nocturnes non explicitée *Vandeleur 2017*
- ▶ Qualité de vie des parents perturbée *Biggs 2011, Beebe 2011, Ziaian 2006*
- ▶ Même avec fonction respiratoire normale, difficultés de sommeil existantes *Amin 2005*
- ▶ Causes multifactorielles et non parfaitement comprises

Dépistage et traitement précoces pour éviter les complications

Méthodes d'explorations du sommeil en 2023



Interrogatoire
Agenda du sommeil
Questionnaires
Poly(somno)graphie



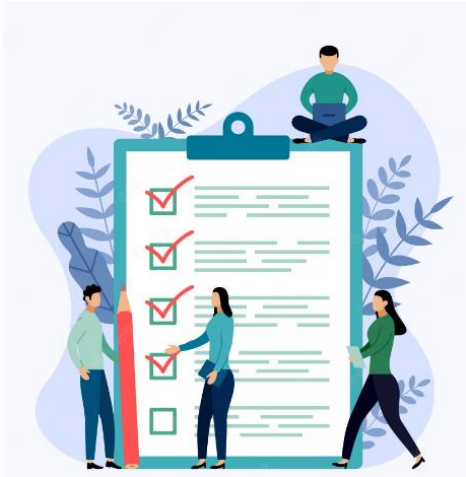
Interrogatoire
Questionnaires
Oxymétrie, capnographie
Poly(somno)graphie



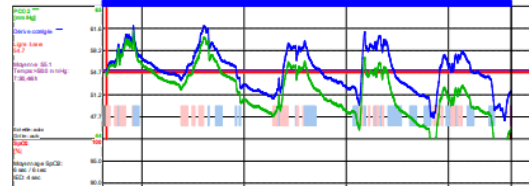
Interrogatoire
Questionnaires
Actimétrie
Dosage de mélatonine urinaire

Méthodes d'explorations du sommeil en 2023

Questionnaires sommeil



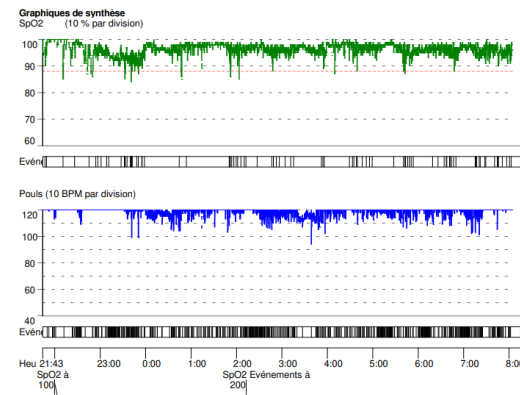
Capnographie



Actimétrie 7 à 14 jours



Oxymétrie



Gaz du sang

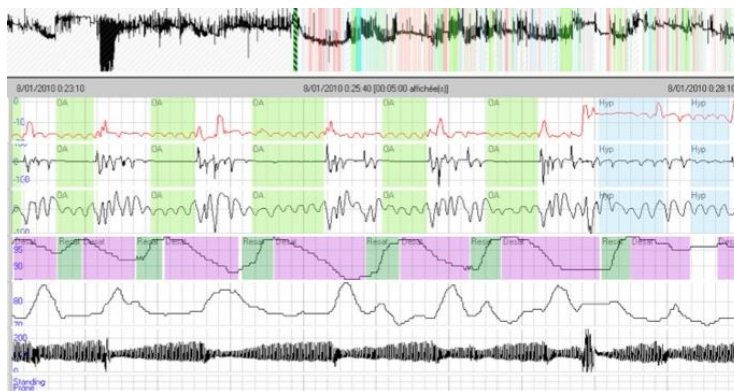


Mélatonine urinaire

Polysomnographie



Polygraphie



Insomnies chez l'enfant et l'adolescent

Quality of life and mood in children with cystic fibrosis: Associations with sleep quality

Moya Vandeleur ^{a,c}, Lisa M. Walter ^a, David S. Armstrong ^{a,b}, Philip Robinson ^c,
Gillian M. Nixon ^{a,b,d,1}, Rosemary S.C. Horne ^{a,*,1}

2018, Australie

Journal of **Cystic
Fibrosis**
www.elsevier.com/locate/jcf

- ▶ Enfants 7-12 ans et adolescents 13-18 ans : 87 CF et 55 témoins
- ▶ Oxymétrie, actimétrie, questionnaires humeur, qualité de vie, échelle de somnolence
- ▶ Enfants CF versus témoins :
 - ▶ Qualité de sommeil perturbée, plus somnolents, humeur perturbée
 - ▶ Corrélation entre humeur perturbée et qualité de sommeil
- ▶ Adolescents CF versus témoins :
 - ▶ Qualité de sommeil perturbée, plus somnolents mais humeur similaire
 - ▶ Qualité de sommeil perturbée corrélée à des scores de qualité de vie faibles
 - ▶ Adolescents contrôle : absence de corrélation sommeil, humeur et qualité de vie



Enfants, adolescents CF : qualité de sommeil perturbée associée à une humeur perturbée et qualité de vie diminuée



Insomnies chez l'enfant et le jeune adulte

Review

Actigraphic and patient and family reported sleep outcomes in children and youth with cystic fibrosis: A systematic review

Jordana McMurray^{a,*}, Kimberley Widger^{a,b}, Anne L. Stephenson^{c,d}, Robyn Stremmler^{a,b}

2022, Canada

Journal of **Cystic
Fibrosis**
www.elsevier.com/locate/jcf

- ▶ Troubles du sommeil communs chez l'enfant et chez l'adulte CF
- ▶ Comprendre le sommeil des enfants et des jeunes adultes < 25 ans
- ▶ Identifier les troubles et développer des stratégies
- ▶ Review systématique : actigraphies, évaluation du sommeil, facteurs associés : 31 articles
- ▶ Efficacité du sommeil diminuée, nombre de réveils nocturnes augmenté, scores de qualité du sommeil des jeunes et des parents diminués
- ▶ **Corrélation entre temps de sommeil total, nombre de réveils nocturnes, durée de sommeil**
- ▶ **13 facteurs incriminés**



13 facteurs incriminés

Exacerbations respiratoires

Troubles du sommeil entre 50 et 80%

Vandeleur 2017

VEMS

Meilleur VEMS, meilleur efficacité

Amin 2005, Vandeleur 2017

Toux nocturne

Fréquence élevée corrélée réveils nocturnes

Vandeleur 2017

Comorbidités

Asthme, infections
Pseudomonas, déficit en fer,
RGO, sinusite chronique

Vandeleur 2017

BMI

BMI élevé corrélé à durée sommeil diminuée

De Castro Silva 2010

Douleur

Intensité augmentée avec insomnie

Tomaszek 2018

Troubles du comportement

Corrélation efficacité sommeil et TDAH

Cavanaugh 2016

Oxygénation

SaO₂ < 90%, SpO₂ moyenne corrélées à efficacité diminuée

Vandeleur 2017

Troubles métaboliques

TST élevé associé à sensibilité insuline augmentée

Vandeleur 2017

Qualité de vie

Qualité de vie corrélée à troubles du sommeil

Vandeleur 2017

Anxiété, dépression

Insomnie associée aux 2 états

Cepuch 2018

Environnement

Exposition tabac, troubles de l'humeur chez un des parents, fratrie, écrans

Vandeleur 2017, Sheehan 2012

Durée totale de sommeil avec ou sans comorbidités

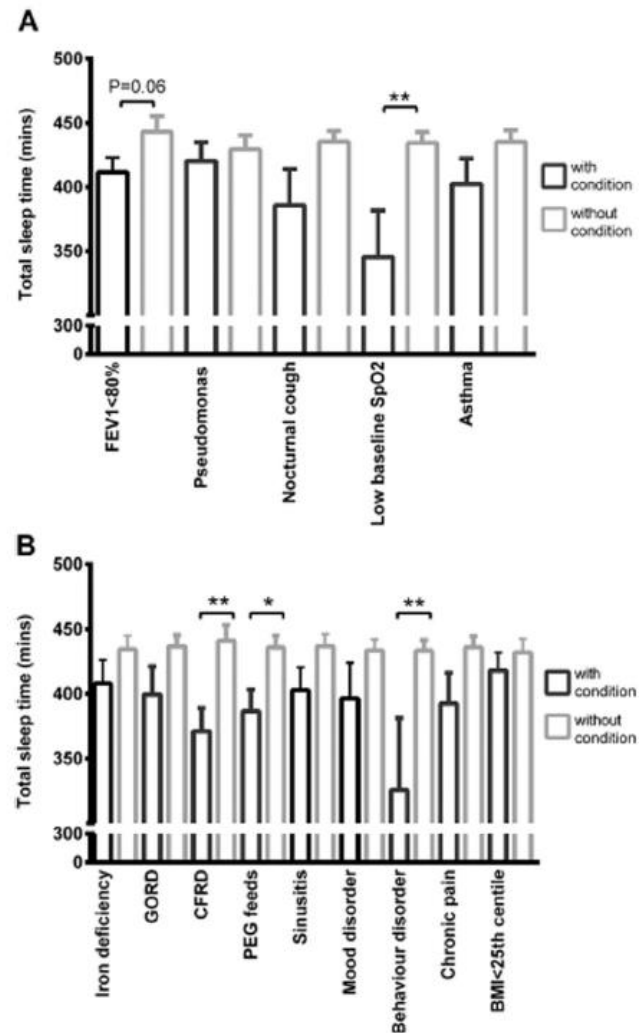


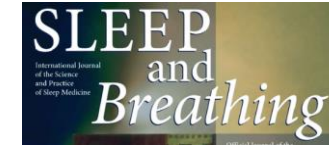
Fig. 3. Total sleep time of children with CF, with and without (A) respiratory co-morbidities or (B) non-respiratory co-morbidities. Data presented as mean $\pm$ SEM * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$. Reprinted from Journal of Cystic Fibrosis, 16 (6), Vandeleur M, Walter LM, Armstrong DS, Robinson P, Nixon GM, Horne RSC, What keeps children with cystic fibrosis awake at night?, 719–726, Copyright (2017), with permission from Elsevier.

Efficiency du sommeil chez l'enfant et le jeune adulte

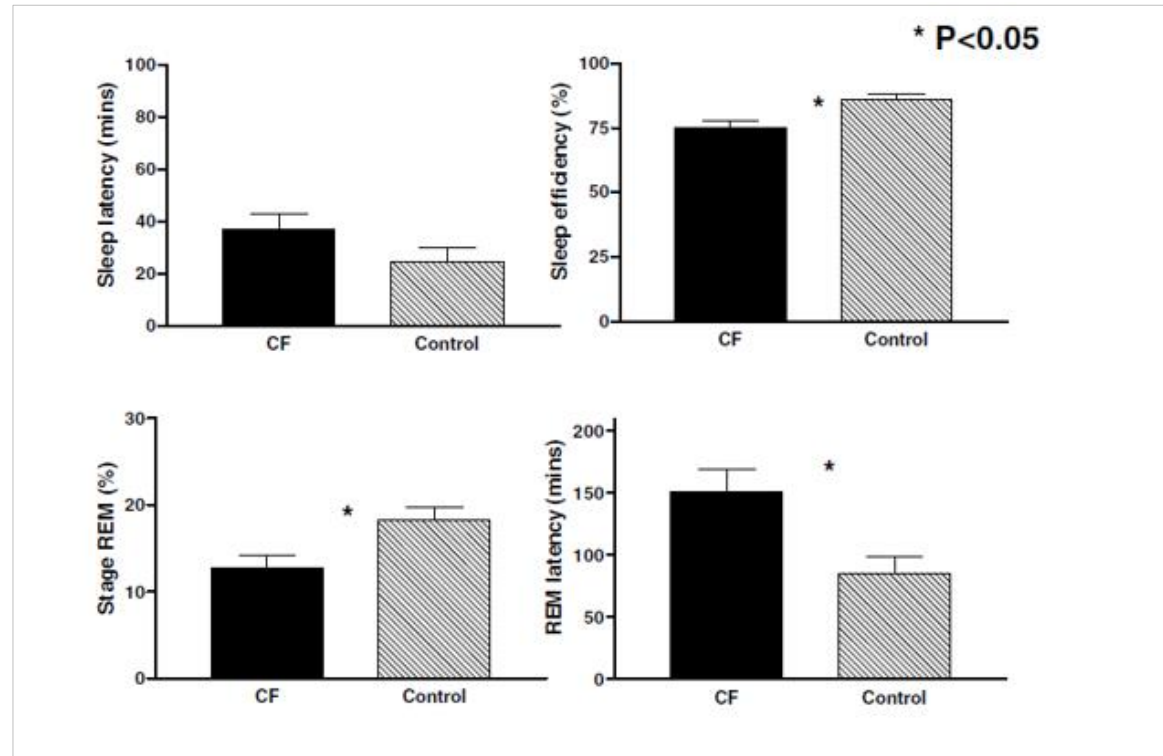
Sleep architecture in children and adolescents with cystic fibrosis and the association with severity of lung disease

[S. Kamal Naqvi](#), [Carlos Sotelo](#), [Lisa Murry](#) & [Narong Simakajornboon](#) ✉

2007, USA



- ▶ Enfants et adolescents
- ▶ 24 et 14 contrôles
- ▶ Questionnaires + PSG



43% difficultés d'endormissement, efficacité diminuée à 75%, moins de REM, 73% somnolence

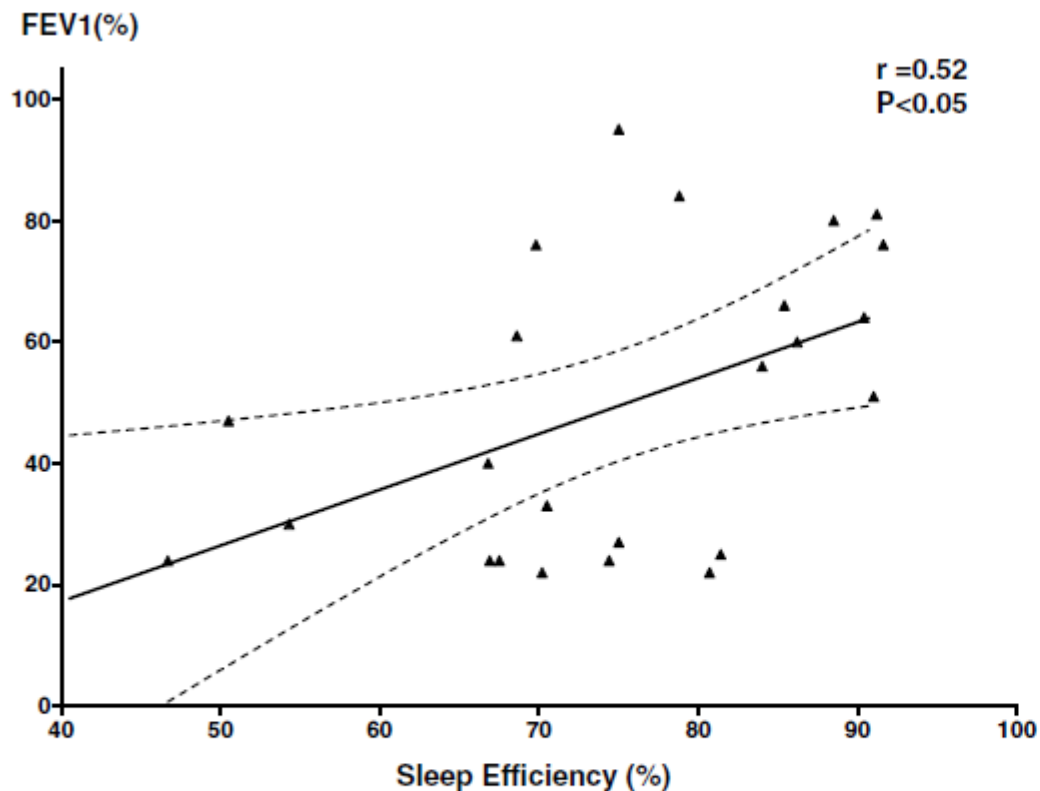


Fig. 4 Scatter plot of FEV₁ (%) obtained from pulmonary function test and corresponding sleep efficiency (%) obtained from PSG in children and adolescents with CF. Linear regression analysis revealed a significant correlation coefficient ($r = 0.49$, $P < 0.05$)

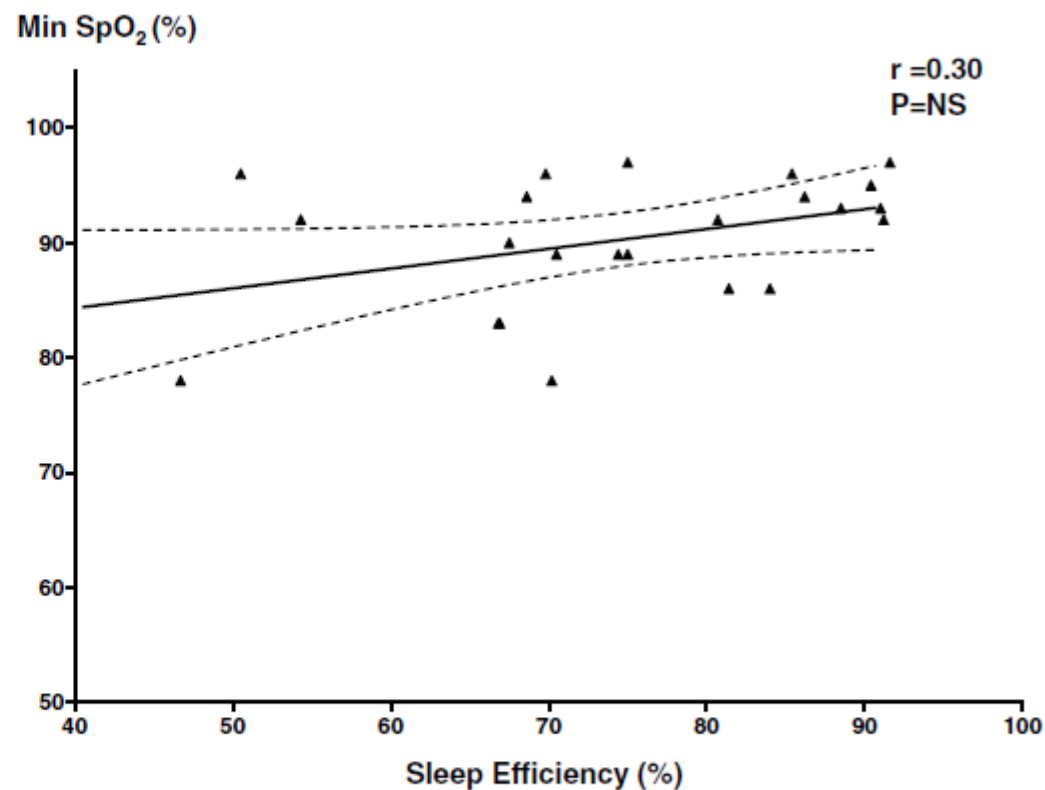


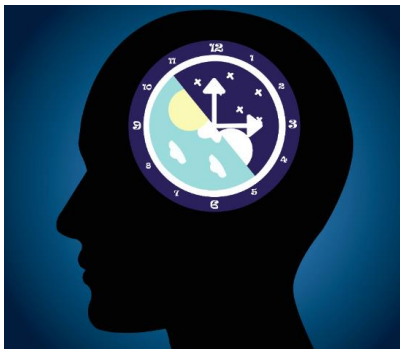
Fig. 5 Scatter plot of minimal SpO₂ (%) and corresponding sleep efficiency (%) obtained from PSG in children and adolescents with CF. Linear regression analysis failed to reveal a significant correlation

Corrélation avec sévérité de l'atteinte respiratoire mais pas de lien direct hypoxémie, hypercapnie

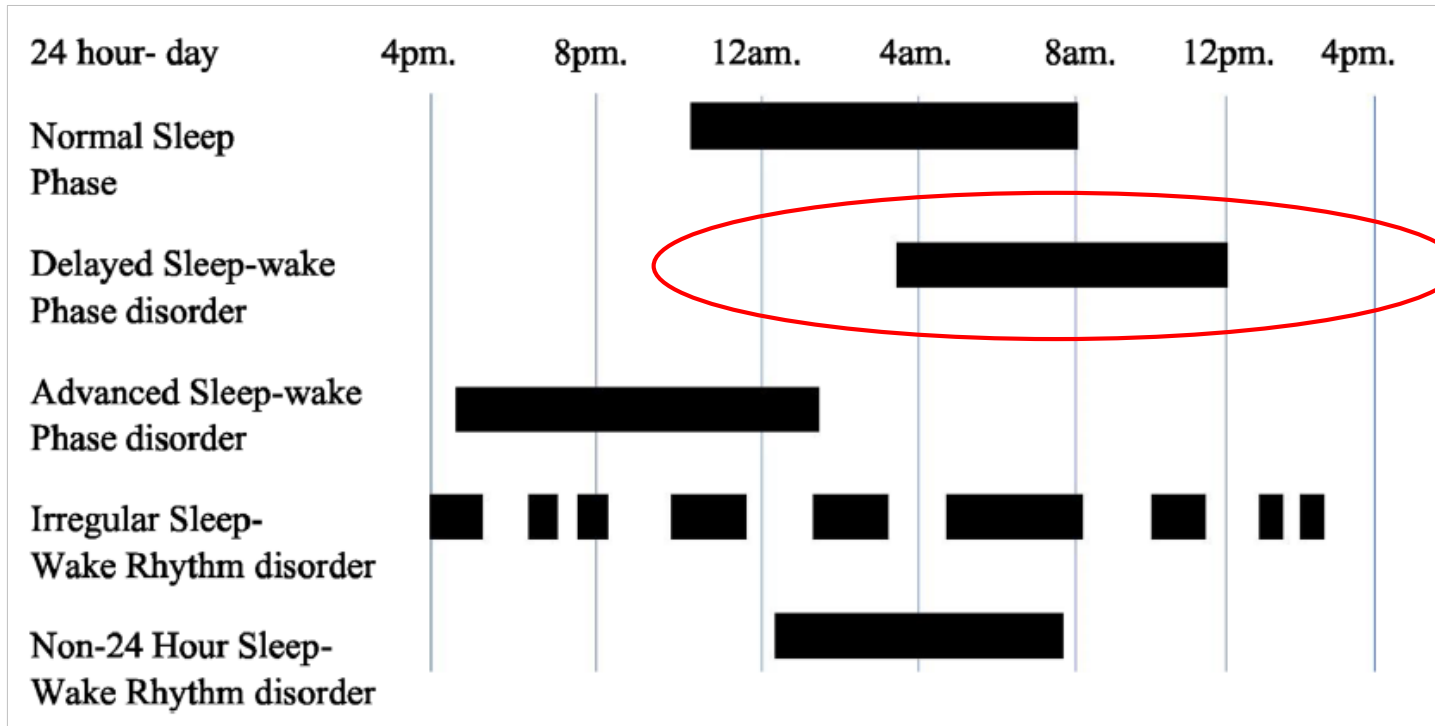


Efficiency and insomnia : en synthèse

- Troubles du sommeil fréquents 80%
- Multifactoriel
- Qualité du sommeil médiocre : difficultés d'endormissement 43%, réveils fréquents 40%
- Efficacité du sommeil diminuée, latences d'endormissement augmentées même si état respiratoire stable
- Efficacité diminuée corrélée à des troubles de l'humeur et impact sur la qualité de vie

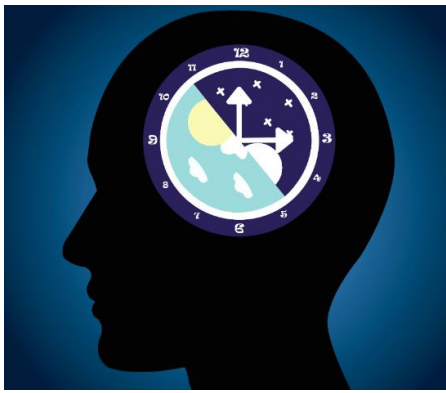


Troubles du rythme circadien



Retard de phase =
pic de sécrétion de mélatonine retardé

Types d'anomalies du rythme circadien



Troubles du rythme circadien à type de retard de phase

REVIEW

Cystic Fibrosis and Sleep Circadian Rhythms

Mariam Louis · Peter Staiano · Lavender Micalo · Nauman Chaudary

2022, USA

Pulmonary Therapy

- ▶ Existence de retard de phase suggérée chez les patients CF sans donnée chiffrée
- ▶ Potentiel rôle de la dysfonction de la protéine CFTR évoquée : dysfonction de la protéine au niveau de la rétine et de l'hypothalamus antérieur



Troubles du rythme circadien à type de retard de phase

RESEARCH ARTICLE

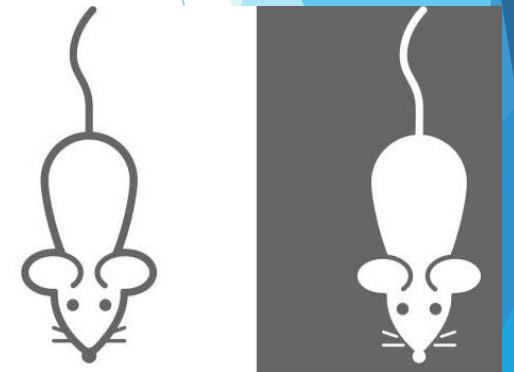
Dysregulation of Circadian Rhythm Gene Expression in Cystic Fibrosis Mice

Eric Barbato*, Hannah Mianzo†, Paul Litman* and Rebecca Darrah*

2019, USA

 JOURNAL OF
CIRCADIAN RHYTHMS

- ▶ Etude de l'expression des gènes de l'horloge chez des souris CF et des souris témoins
- ▶ 2 sous groupes dans chaque groupe :
 - > souris sommeil classique
 - > souris en privation de sommeil de 6h
- ▶ Expression des différents gènes étudiée entre les 4 groupes par collection tissus
- ▶ Différences entre souris CF et témoins / souris CF en privation de sommeil : expression très dérégulée



Troubles du sommeil en contexte de mucoviscidose liés à la dérégulation de base du rythme circadien > anomalie CFTR, facteur causal de dysrégulation ?

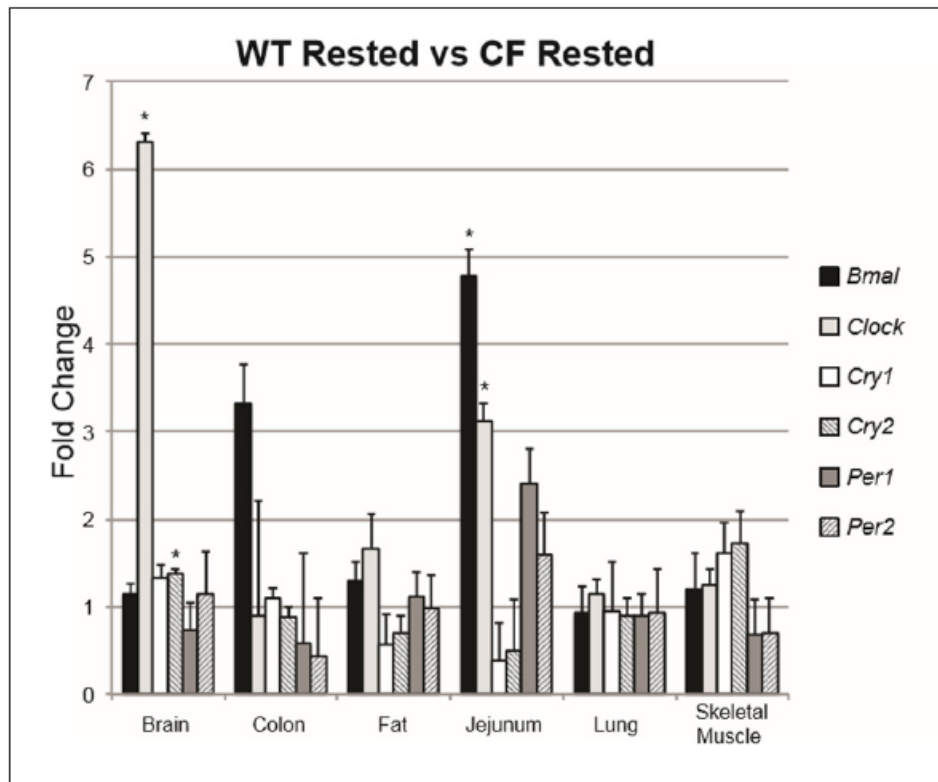


Figure 1: Fold change of the WT rested group vs. the CF rested group in each measured transcript grouped by tissue. Bars represent gene expression of the CF rested group, whereas the WT rested group is represented by 1 on the Y axis. Asterisks indicate statistical significance ($p \leq 0.008$).

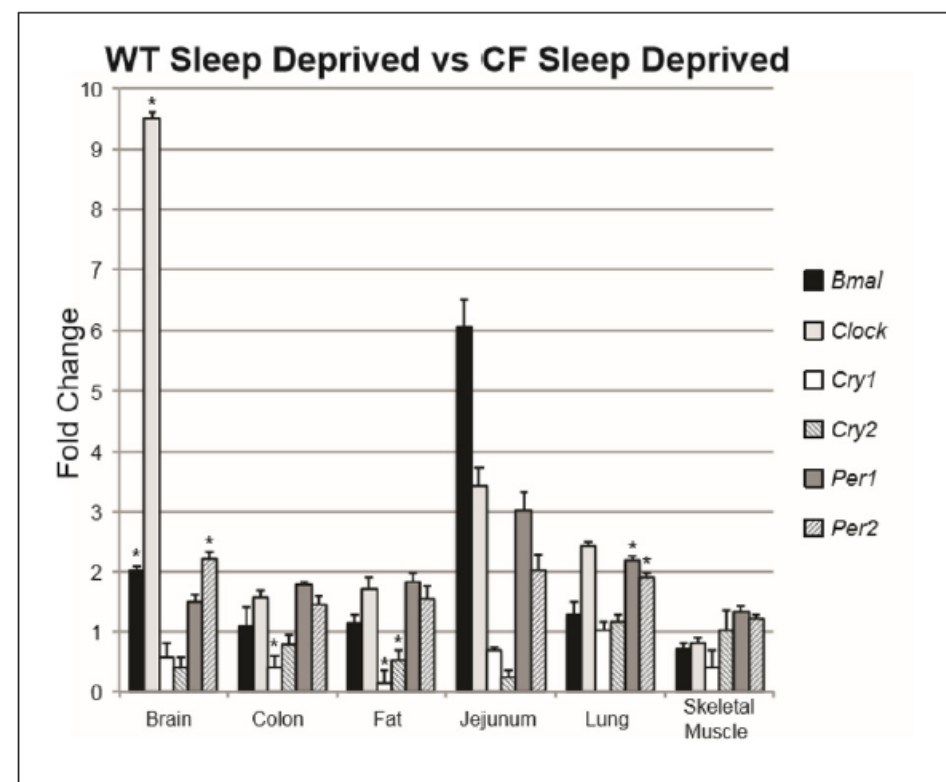


Figure 2: Fold change of the WT sleep deprived group vs. the CF sleep deprived group in each measured transcript grouped by tissue. Bars represent gene expression of the CF sleep deprived group, whereas the WT sleep deprived group is represented by 1 on the Y axis. Asterisks indicate statistical significance ($p \leq 0.008$).

- > Souris CF : expression augmentée *Clock*, *Cry 2*, *Bmal*
- > Souris en privation de sommeil : *Clock* augmentée
- > Souris CF : exacerbation de la dysrégulation en privation de sommeil



Troubles du rythme circadien à type de retard de phase

RESEARCH ARTICLE

Dysregulation of Circadian Rhythm Gene Expression in Cystic Fibrosis Mice

Eric Barbato*, Hannah Mianzo†, Paul Litman* and Rebecca Darrah*

2019, USA



- ▶ Dérégulation des gènes de l'horloge due à la perte de fonctionnalité de CFTR

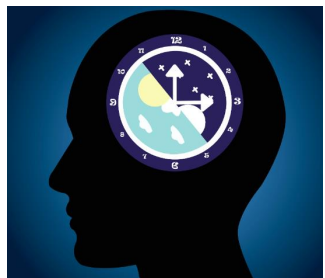
Kimura 2021

- ▶ Cellules épithéliales avec CFTR del F 508 : expression augmentée de PROKR2 : prokineticin 2

Chauvet 2015

- ▶ Association PROKR2 et troubles du rythme circadien

Cheng Nature 2002



Retard de phase à l'ère des modulateurs

- ▶ Patients sous modulateurs : insomnie et retard de phase
- ▶ Inversion des prises de modulateur et amélioration observée

Effect of Triple Combination CFTR Modulator Therapy on Sleep in Adult Patients with Cystic Fibrosis

Matthias Welsner^a Tim Schulte^b Sarah Dietz-Terjung^b Gerhard Weinreich^b
Florian Stehling^c Christian Taube^{a, b} Svenja Strassburg^a Christoph Schoebel^b
Sivagurunathan Sutharsan^a

2022, Allemagne

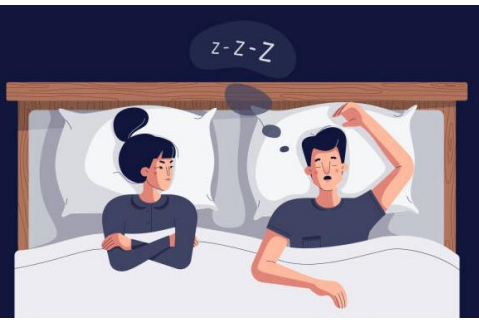
Respiration

A 3 mois du Kaftrio Kalidéco : diminution des événements respiratoires, absence de modification du TST, efficacité ou architecture et retard de phase non évoqué



Retard de phase : en synthèse

- ▶ Retard de phase suggérée chez les patients CF sans donnée chiffrée
- ▶ Rôle de la dysfonction de la protéine CFTR suggérée
- ▶ Dérégulation de base de l'expression des gènes de l'horloge chez les souris CF
- ▶ Amélioration sous modulateurs ? Aucune donnée



Troubles respiratoires au sommeil, enfant et adulte

CLINICAL REVIEW

Sleep disorders in cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis[☆]

Joel Reiter ^{a,*}, Alex Gileles-Hillel ^a, Malena Cohen-Cymberknoh ^a, Dennis Rosen ^b, Eitan Kerem ^a, David Gozal ^c, Erick Forno ^d

2020, Israël / USA

sleepmedicine
REVIEWS

- Qualité du sommeil, somnolence, oxymétrie et PSG
- 87 articles
- **Enfants**
 - SpO₂ moyenne plus faible, taux d'évènements respiratoires augmentés
- **Adultes**
 - SpO₂ moyenne plus faible, somnolence augmentée

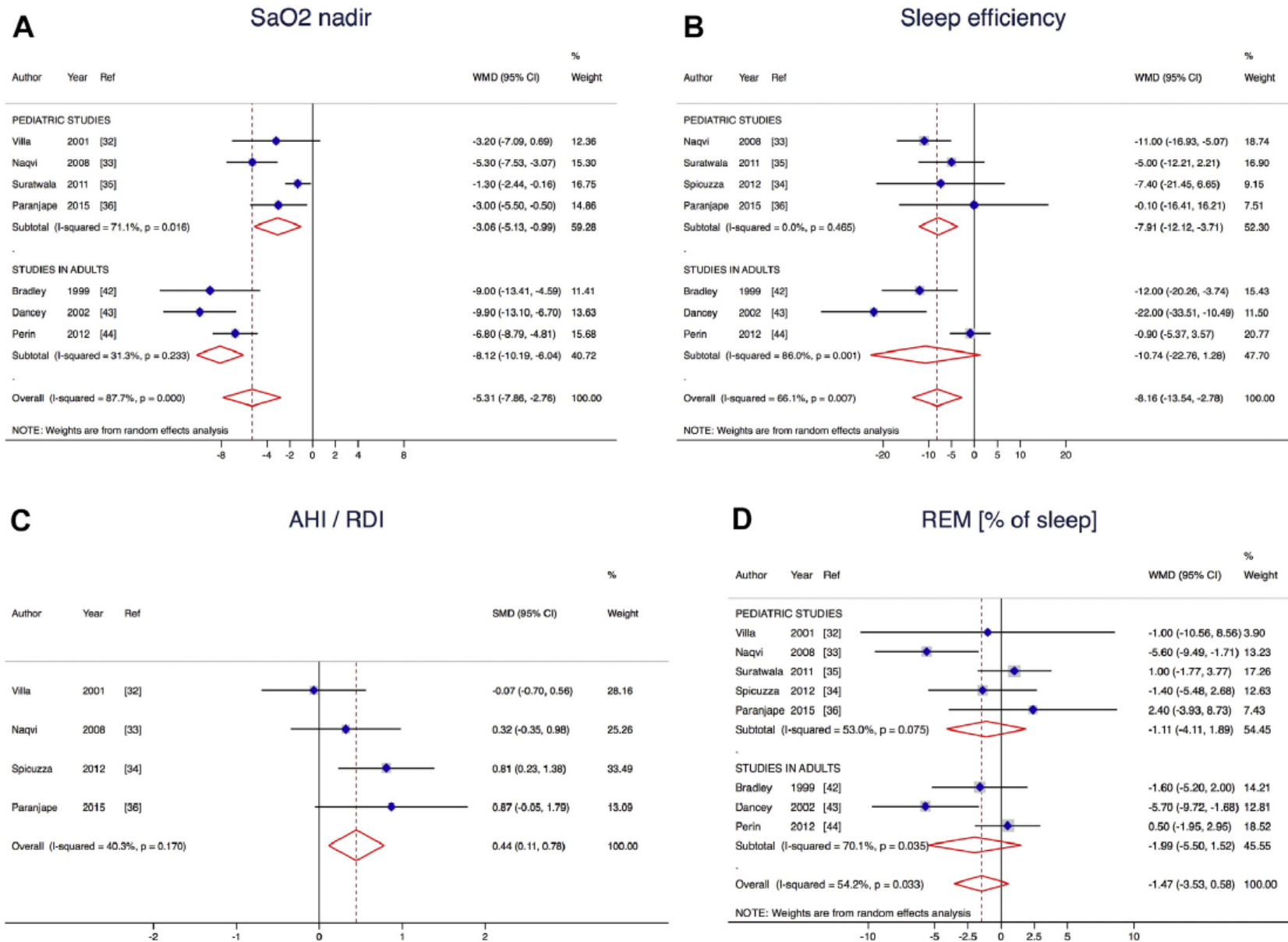
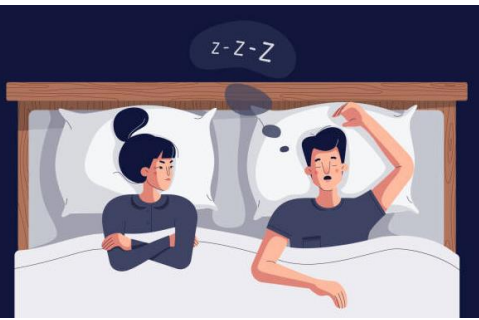


Fig. 2. Meta-analysis of polysomnography parameters in patients with CF vs. controls. WMD: Weighted mean difference.

- Perturbations plus marquées chez l'adulte que chez l'enfant
- SaO₂ diminuée
- Efficacité diminuée
- AHI augmenté
- %REM diminué



Troubles respiratoires au sommeil, adulte

RESEARCH

Open Access

Obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia in adult patients with cystic fibrosis



Matthias Welsner^{1*}, Sarah Dietz-Terjung², Florian Stehling³, Tim Schulte², Ute Niehammer¹, Fatma-Ezzahra Gahbiche¹, Christian Taube^{1,2}, Svenja Strassburg¹, Christoph Schoebel², Gerhard Weinreich¹ and Sivagurunathan Sutharsan¹

2022, Allemagne

BMC Pulmonary Medicine

- PSG, Epworth, BMI, VEMS, gaz du sang
- 52 adultes âge moyen 31 ans
- VEMS 52%, index d'apnée 4,5/h, 25% hypoxémie
- SAOS, hypoxémie et somnolence très fréquents

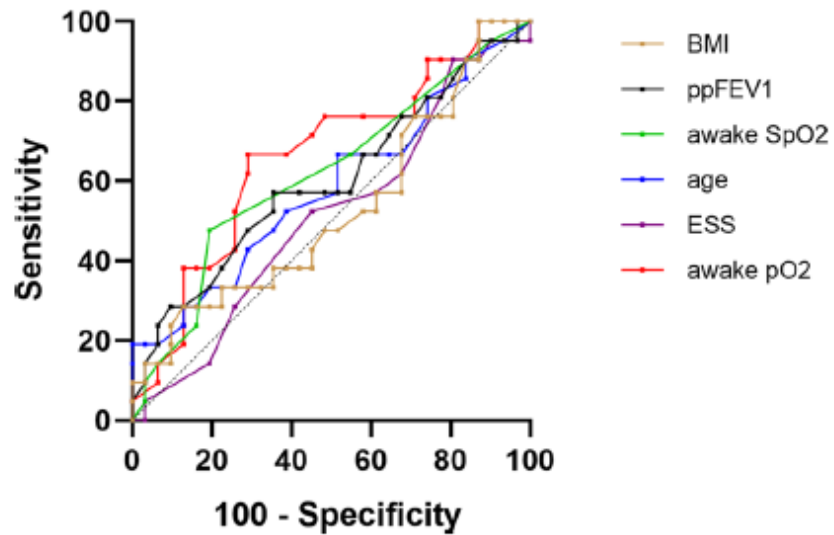


Fig. 1 Receiver operating characteristic (ROC) curves for prediction of obstructive sleep apnea using percent predicted forced expiratory volume in 1 s (ppFEV₁), body mass index (BMI), age, awake oxygen saturation (SpO₂), awake partial pressure of oxygen (pO₂) and Epworth Sleepiness Scale (ESS) score

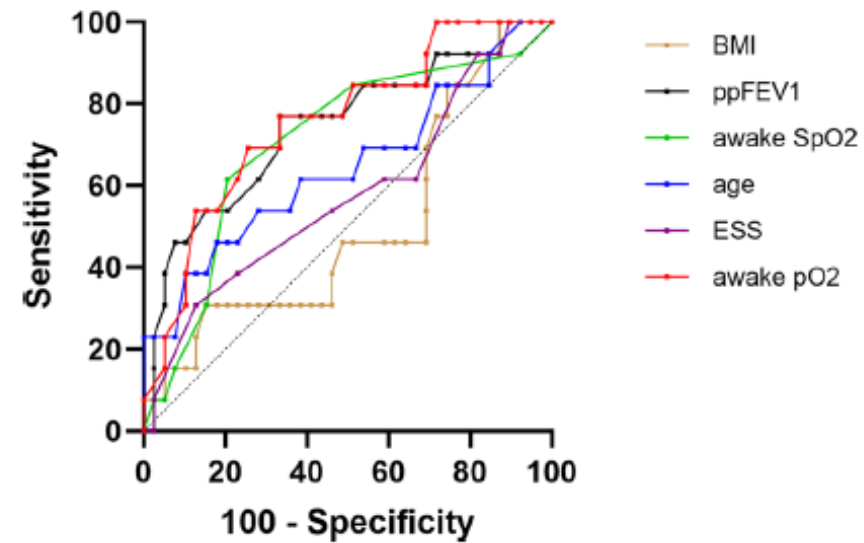


Fig. 2 Receiver operating characteristic (ROC) curves for prediction of nocturnal hypoxemia using percent predicted forced expiratory volume in 1 s (ppFEV₁), body mass index (BMI), age, awake oxygen saturation (SpO₂), awake partial pressure of oxygen (pO₂) and Epworth Sleepiness Scale (ESS) score

SAOS prédit par pO₂ éveil

Hypoxémie prédite par
pO₂ éveil et SpO₂ éveil



Troubles respiratoires au sommeil, enfant et adulte

Sleep quality and nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children and young adults with cystic fibrosis

Brigitte Fauroux,¹ Jean-Louis Pepin,² Pierre-Yves Boelle,³ Claire Cracowski,⁴ Marlène Murris-Espin,⁵ Raphaele Nove-Josserand,⁶ Nathalie Stremler,⁷ Tabassome Simon,⁸ Pierre-Régis Burgel⁹

2011, France

Archives of
Disease in
Childhood

- ▶ 25 enfants + 55 jeunes adultes, 24 ans
- ▶ VEMS 41%, 51% plaintes du sommeil significatives
- ▶ SpO₂ moyenne nocturne 93% dont 18% avec > 10% du temps < 90%
- ▶ PtcCO₂ moyenne 44 mmHg dont 47% avec > 10% du temps au dessus de 45 mmHg

- Association SpO₂ nocturne et VEMS
- Patients avec VEMS < 60%, qualité de sommeil réduite
- Plaintes de sommeil très fréquentes, non prédictives des échanges gazeux nocturnes
- Hypoxémie nocturne 20% et hypercapnie nocturne 50%

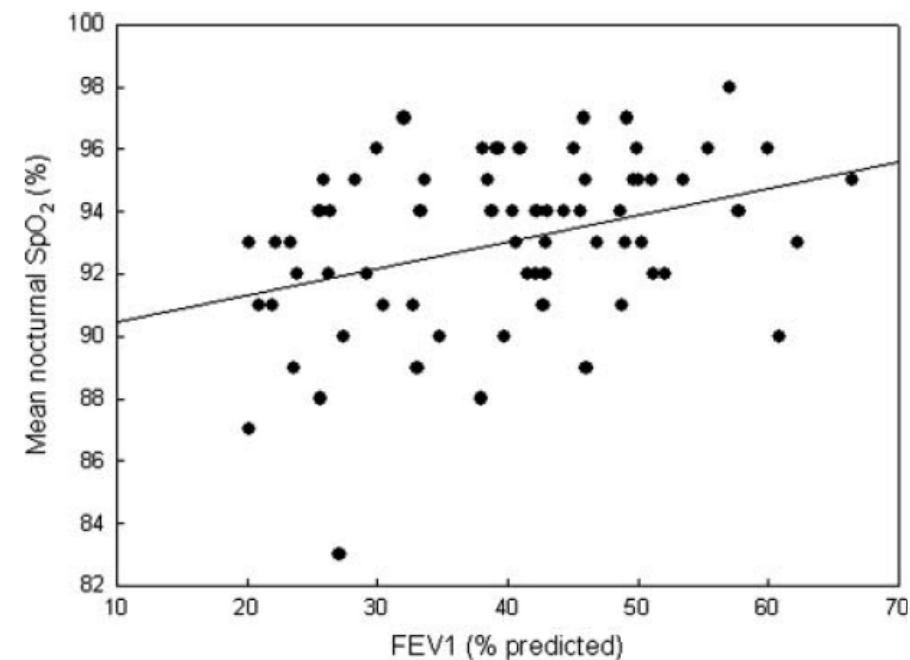


Figure 4 Correlation between forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) and mean nocturnal pulse oximetry (SpO₂).



Troubles respiratoires au sommeil, enfant

Review

Sleep in children with cystic fibrosis: More under the covers

Joel Reiter MD^{1,2}  | Oded Breuer MD^{1,2} | Malena Cohen-Cymerknoh MD^{1,2} 
Erick Forno MD, MPH³  | Alex Gileles-Hillel MD^{1,2,4} 

2021, Israël

PEDIATRIC PULMONOLOGY

- ▶ Hypoxémie nocturne et SAOS
- ▶ Forte association SAOS et sévérité atteinte respiratoire
- ▶ Forte association qualité du sommeil et sévérité atteinte respiratoire
- ▶ Cas clinique fillette 9 ans
 - ▶ VEMS 41%, difficultés d'adhérence au traitement, mauvaises performances scolaires, index d'apnées 7/h, pharyngomalacie
 - ▶ CPAP > amélioration du comportement, performances scolaires, meilleure compliance au traitement, +2,5 kilos en 1 an, moins d'exacerbation



Attitude plus proactive sur le SAOS en contexte de mucoviscidose ?



Troubles respiratoires au sommeil, enfant et adolescents

Review Article

Obstructive sleep apnea in children and adolescents with cystic fibrosis and preserved lung function or mild impairment: a systematic review and meta-analysis of prevalence

Luisa Pedrada de Sousa ^a, Fernanda Mayrink Gonçalves Liberato ^b,
Fernanda Maria Vendrusculo ^c, Márcio Vinícius Fagundes Donadio ^c,
Roberta Ribeiro Batista Barbosa ^{a,*}

Sleep-disordered breathing and markers of morbidity
in children and adolescents with cystic fibrosis

Roberta Ribeiro Batista Barbosa PhD¹ | Fernanda Mayrink Gonçalves Liberato PhD² |
Pitiguara de Freitas Coelho PhD¹  | Pâmela dos Reis Vidal PT¹ |
Roberta Barcellos Couto Olímpio de Carvalho MD³ |
Márcio Vinícius Fagundes Donadio PhD⁴ 

Méta-analyse enfants et adolescents
avec VEMS > 60%

**Prévalence élevée du SAOS mais taux
faible : index d'apnée > 2/h 52%**

2021, Brésil

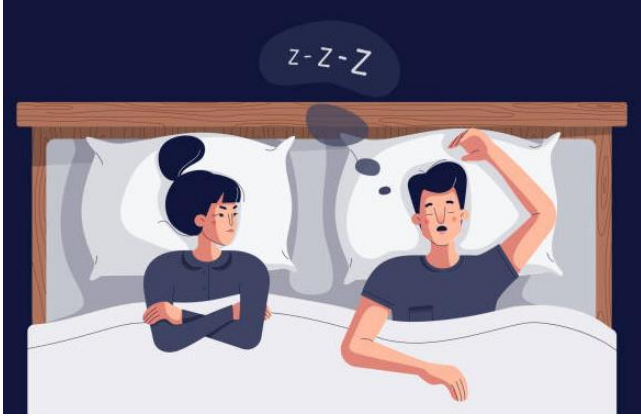
sleepmedicine

31 enfants 6 -18 ans

**Prévalence élevée mais taux faible
OSA 32%, hypoxémie 29%**

2020, Brésil

PEDIATRIC PULMONOLOGY



Troubles respiratoires au sommeil : en synthèse

- Hypoxémie 20% et hypercapnie 50% mais valeurs modérées
- Hypoxémie corrélée au VEMS, prédit par pO_2 éveil et sommeil
- Plus le VEMS est bas, plus l'efficacité du sommeil est diminuée
- SAOS 50 % avec index d'apnée 2/h, prédit par pO_2
- Perturbations sont plus marquées chez l'adulte que chez l'enfant
- Traitement avec support ventilatoire plus proactif ?



Synthèse et perspectives

- ▶ Qualité du sommeil très perturbée d'origine multifactorielle
- ▶ Conséquences multiples avec aggravation de la morbidité
- ▶ **Insomnie** : difficultés d'endormissement majeurs et réveils multiples
- ▶ **Troubles du rythme circadien** : retard de phase inhérent à la pathologie suggéré
- ▶ **Troubles respiratoires** :
 - ▶ Hypoxémie et hypercapnie fréquents
 - ▶ SAOS fréquent mais valeurs modérés
- ▶ Perturbations plus marquées chez l'adulte que chez l'enfant

Etudes longitudinales pour identifier patients à risque + évaluer l'impact sur la maladie

Evaluation du sommeil par outils simples à intégrer en routine au CRCM

Dépistage pour traiter précocement en lien avec les équipes du sommeil

Merci de votre attention