



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Place des biomarqueurs dans le dépistage du SAHOS. Une revue narrative de la littérature



The role of biomarkers in the detection of the OSA syndrome. A narrative review of the literature

B. Hauquier^a, E. Drion^b, E. Deflandre^{c,*}

^a Département d'anesthésie–réanimation, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

^b Département de neurologie, Université de Liège, Liège, Belgique

^c Chef de service et maître de stages, Département d'anesthésie-réanimation, Clinique Saint-Luc-de-Bouge, Namur, Belgique

Reçu le 28 octobre 2020 ; accepté le 20 janvier 2021

Disponible sur Internet le 3 mai 2021

MOTS CLÉS

Syndrome d'apnées et d'hypopnées obstructives du sommeil ;
Biomarqueurs ;
Médecine personnalisée ;
Dépistage de masse

Résumé

Introduction. – Le syndrome d'apnées et d'hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est un trouble respiratoire du sommeil fréquent, associé à des complications cardio- et cérébrovasculaires majeures, telles que l'hypertension artérielle, l'arythmie, la coronaropathie et l'accident vasculaire cérébral. Le SAHOS est malheureusement sous-diagnostiqué.

État des connaissances. – Au vu de cette variabilité clinique et thérapeutique actuelle, le SAHOS fait partie des pathologies qui pourraient bénéficier d'une médecine personnalisée. Le diagnostic par polysomnographie est onéreux et d'accès restreint. Le développement de scores prédictifs cliniques ne répond que partiellement au besoin d'un dépistage de masse. Certains biomarqueurs pourraient avoir une place de choix dans le dépistage du SAHOS.

Perspectives. – L'identification de biomarqueurs spécifiques au SAHOS pourrait permettre ce dépistage de masse, voire même cette approche personnalisée de la maladie. Cette revue narrative de la littérature s'est attachée à reprendre les différents biomarqueurs déjà évoqués dans le cadre du diagnostic du SAHOS et donne les intérêts et les limites de ceux-ci dans la pratique clinique courante.

* Auteur correspondant. Chaussée de Tongres, 29, 4000 Liège, Belgique.
Adresse e-mail : eric.deflandre@gmail.com (E. Deflandre).

Conclusions. – Notre revue de la littérature n’a pas permis de mettre en évidence un biomarqueur idéal, même si des recherches prometteuses sont en cours. Les pistes de réflexion futures sont évoquées.

© 2021 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Obstructive sleep apnea;
Biomarkers;
Personalized medicine;
Mass screening

Summary

Introduction. – Obstructive sleep apnoea (OSA) is a common sleep-related breath disorder associated with cardiovascular and cerebrovascular complications, such as hypertension, arrhythmia, coronary artery disease and stroke. Unfortunately, OSA is underdiagnosed.

Background. – Because of its clinical and therapeutic variability, OSA could benefit a personalized medicine approach. Diagnosis with polysomnography is expensive and access is limited. Clinical scoring systems allow screening of OSA, but many limitations exist. Because of this, biomarkers could be useful for the detection of OSA.

Outlook. – Biomarkers specific to OSA would allow for better mass screening and more personalized treatment of the disease. This narrative review of the literature aims to summarize the biomarkers already described for the diagnosis of OSA and clarify both their advantages and limitations in daily practice.

Conclusions. – Our review of the literature did not actually identify an ideal biomarker even if promising research is ongoing.

© 2021 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le SAHOS est un trouble respiratoire du sommeil caractérisé par des épisodes récurrents d’obstruction des voies aériennes supérieures (VAS). Ces obstructions des VAS sont soit complètes (apnées) ou partielles (hypopnées). Ces obstructions répétées engendrent elles-mêmes des micro-éveils (fragmentant la nuit de sommeil et altérant la qualité réparatrice du sommeil) et des hypoxémies–hypercapnies d’importances variables. Ces hypoxémies–hypercapnies déclenchent une cascade inflammatoire systémique [1] qui fait le lit des complications inhérentes au SAHOS que nous décrirons plus loin.

La symptomatologie principale liée au SAHOS est la somnolence diurne excessive [2,3]. Par ailleurs, un ronflement décrit comme « important et bruyant » est aussi une des caractéristiques du SAHOS. La prévalence exacte du SAHOS reste méconnue [2] avec des valeurs variant habituellement entre 9 et 49,7 % de la population générale adulte, suivant le degré de sévérité, le sexe et l’âge des patients [4,5].

Malheureusement, le SAHOS engendre également de nombreuses répercussions sur la santé du patient non traité, entraînant une majoration importante de quatre types de risques pour ces patients non traités. Ces quatre risques sont :

- les risques cardiovasculaires : développement d’une hypertension artérielle, une majoration du risque thrombotique, de la fréquence des cardiomyopathies ischémiques, du développement d’anévrisme aortique thoracique et de l’incidence des troubles du rythme cardiaque (principalement sous la forme de fibrillation auriculaire) ;

- les risques neurologiques : augmentation de la fréquence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) à la fois en termes d’accidents ischémiques constitués (AIC) et d’accidents ischémiques transitoires (AIT) ;
- le SAHOS augmente l’incidence de plusieurs comorbidités métaboliques, telles que l’insulinorésistance, l’intolérance glucidique, le diabète de type 2, les dyslipidémies et une majoration de la maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD, *Non-alcoholic fatty liver disease*) ;
- une majoration de la morbi-mortalité périopératoire [6,7].

Trois sévérités du SAHOS existent. La Société de pneumologie de langue française, comme d’autres sociétés internationales, se base sur l’indice d’apnées–hypopnées (IAH) pour définir cette sévérité [8]. L’IAH est calculé sur la base des enregistrements polysomnographiques et correspond au nombre moyen d’apnées et d’hypopnées présentées par le patient au cours d’une heure de sommeil. La sévérité du SAHOS est donc définie comme tel : un SAHOS léger correspond à un IAH compris entre 5 et 14,99 événements par heure de sommeil, un SAHOS modéré correspond à un IAH compris entre 15 et 29,99 événements par heure de sommeil et un SAHOS sévère correspond à un IAH supérieur à 30 événements par heure de sommeil.

Indépendamment de l’IAH, le degré d’hypoxémie nocturne conditionne également la sévérité du SAHOS. Ces désaturations/hypoxémies déclenchent une cascade inflammatoire qui est à la base des complications associées au SAHOS [1,9]. Alors qu’il y a une vingtaine d’années, le SAHOS était uniquement considéré comme une perturbation du flux ventilatoire (et défini par l’IAH), la tendance

actuelle est de le considérer comme une maladie systémique dont le point de départ est la succession d'hypoxémies et d'hypercapnies liées aux interruptions répétées du flux ventilatoire. L'IAH ne peut pas être considéré comme le reflet du degré d'hypoxémie. Certains patients avec un IAH élevé présentent des désaturations importantes, alors que d'autres avec le même IAH n'en présentent pas [10]. Le degré d'hypoxémie est évalué par l'IDAO (Indice de désaturation artériel en oxygène) et/ou par le temps passé en dessous de 90 % de SpO₂ pendant la nuit de sommeil.

Différents traitements du SAHOS existent, mais le plus fréquemment utilisé est la pression d'air positive continue par voie nasale (PPC).

Le diagnostic de SAHOS requiert donc la réalisation d'une polysomnographie (PSG). Cet examen est onéreux et difficile d'accès. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, le SAHOS est à la fois sous-diagnostiqué, et pourtant, ce diagnostic est un véritable enjeu de santé communautaire. À cette fin, plusieurs scores prédictifs ont été créés (STOP-Bang, P-SAP, DES-OSA, etc.) [11–13]. Tous ces scores présentent une sensibilité et une spécificité différentes pour dépister les SAHOS légers, modérés ou sévères [14]. Certains scores (comme le STOP-Bang) ont été développés pour dépister toutes les catégories de SAHOS (léger, modéré ou sévère, IAH > 5, Fig. 1A). D'autres scores (comme le DES-OSA) ont été conçus et validés pour ne dépister que les patients à très haut risque (SAHOS sévère à savoir IAH > 30, Fig. 1B).

Le score prédictif « parfait » n'existe pas encore à l'heure actuelle. Parallèlement aux travaux visant le développement et l'amélioration des scores prédictifs, plusieurs auteurs se sont intéressés aux biomarqueurs comme outil de diagnostic du SAHOS. Les biomarqueurs et les scores prédictifs ont une finalité commune : pouvoir tester le plus grand nombre de personnes pour identifier les patients à risque sans devoir avoir recours à une PSG. Les biomarqueurs pourraient avoir une utilité toute particulière dans le dépistage des patients ne présentant pas de caractéristiques morphologiques ou les symptômes évocateurs du SAHOS. En effet, parmi les facteurs de risque du SAHOS figurent l'obésité (en ce compris la macroglossie et la circonférence du cou augmentée) et la rétrognathie. Ces deux caractéristiques sont exploitées dans de nombreux scores prédictifs (Fig. 2). Cependant, certains patients ne présentent aucune des caractéristiques sus-mentionnées. Le SAHOS est alors souvent liée à une anomalie dynamique de la voie aérienne supérieure. Les biomarqueurs pourraient être particulièrement utiles pour le dépistage de ces patients (Fig. 2).

Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, la définition même du SAHOS pose question. Une classification du degré de risque encouru par le patient et basée (peut-être) sur l'IAH mais principalement sur le degré d'hypoxémie est attendue dans les années à venir [15,16].

Parallèlement, le SAHOS présente de nombreuses expressions phénotypiques, que ce soit dans la présentation clinique mais également dans la réponse au traitement par PPC [17–20].

Ces variabilités de définitions et d'expression phénotypiques impliquent, d'un point de vue statistique, que ni les scores prédictifs, ni les biomarqueurs ne pourront atteindre à l'heure actuelle un rapport sensibilité/spécificité parfait par rapport à la PSG.

L'intérêt principal des scores prédictifs et des biomarqueurs réside dans le dépistage de masse. En effet, il est économiquement impossible de dépister l'ensemble de la population au moyen d'une PSG. La place précise des biomarqueurs et des scores prédictifs dans ce dépistage de masse n'est pas encore définie (Fig. 2). Certains scores prédictifs perdent en efficacité par une variabilité interindividuelle (subjectivité) soit de l'examineur, soit du patient. Les biomarqueurs pourraient donc prendre progressivement une place plus importante en retirant cette notion de subjectivité. Pour être complet, certains systèmes de soins de santé commencent à préconiser l'utilisation d'appareil de dépistage à domicile. Il s'agit d'appareils de dépistage portables, dont la gamme va de la PSG complète (type II) à des appareils simplifiés en nombre de paramètres mesurés (types III et IV). Les pays nord-américains et la France sont précurseurs en ce sens. D'autres pays sont plus réticents à l'heure actuelle.

Dans cette revue narrative de la littérature, nous passerons en revue les différents biomarqueurs du SAHOS connus à l'heure actuelle et leur place potentielle dans le dépistage de masse des patients présentant un SAHOS.

Points forts à retenir

Le SAHOS est une entité systémique appartenant aux troubles ventilatoires du sommeil.

Le SAHOS peut induire un grand nombre de comorbidités.

Plusieurs scores prédictifs permettent un dépistage du SAHOS. Cependant, aucun d'entre eux n'est parfait en termes de rapport sensibilité/spécificité.

Les biomarqueurs pourraient être utiles dans le dépistage du SAHOS, surtout pour les patients ne présentant pas de caractéristiques morphologiques évocatrices du SAHOS.

Rôle des biomarqueurs

Un biomarqueur est défini comme « une caractéristique objectivement mesurée et évaluée comme indicateur d'un processus biologique normal, d'un processus pathologique ou d'une réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique » [21].

Selon plusieurs études, le biomarqueur idéal doit être sensible et spécifique pour le diagnostic du syndrome et pour le pronostic du risque de comorbidités, être corrélé à la sévérité de la maladie, refléter la réponse au traitement et donc la compliance du patient, être impliqué dans la physiopathologie de la maladie, être facilement mesurable et peu coûteux [22–24].

L'attention scientifique a été focalisée sur plusieurs biomarqueurs pouvant être utiles pour mettre en évidence les différents mécanismes physiopathologiques de la maladie (inflammation, stress oxydatif, activation sympathique) et les voies conduisant aux comorbidités [25].

Nous détaillerons ci-après les différents biomarqueurs étudiés à l'heure actuelle. Ils sont classiquement répartis en six familles :

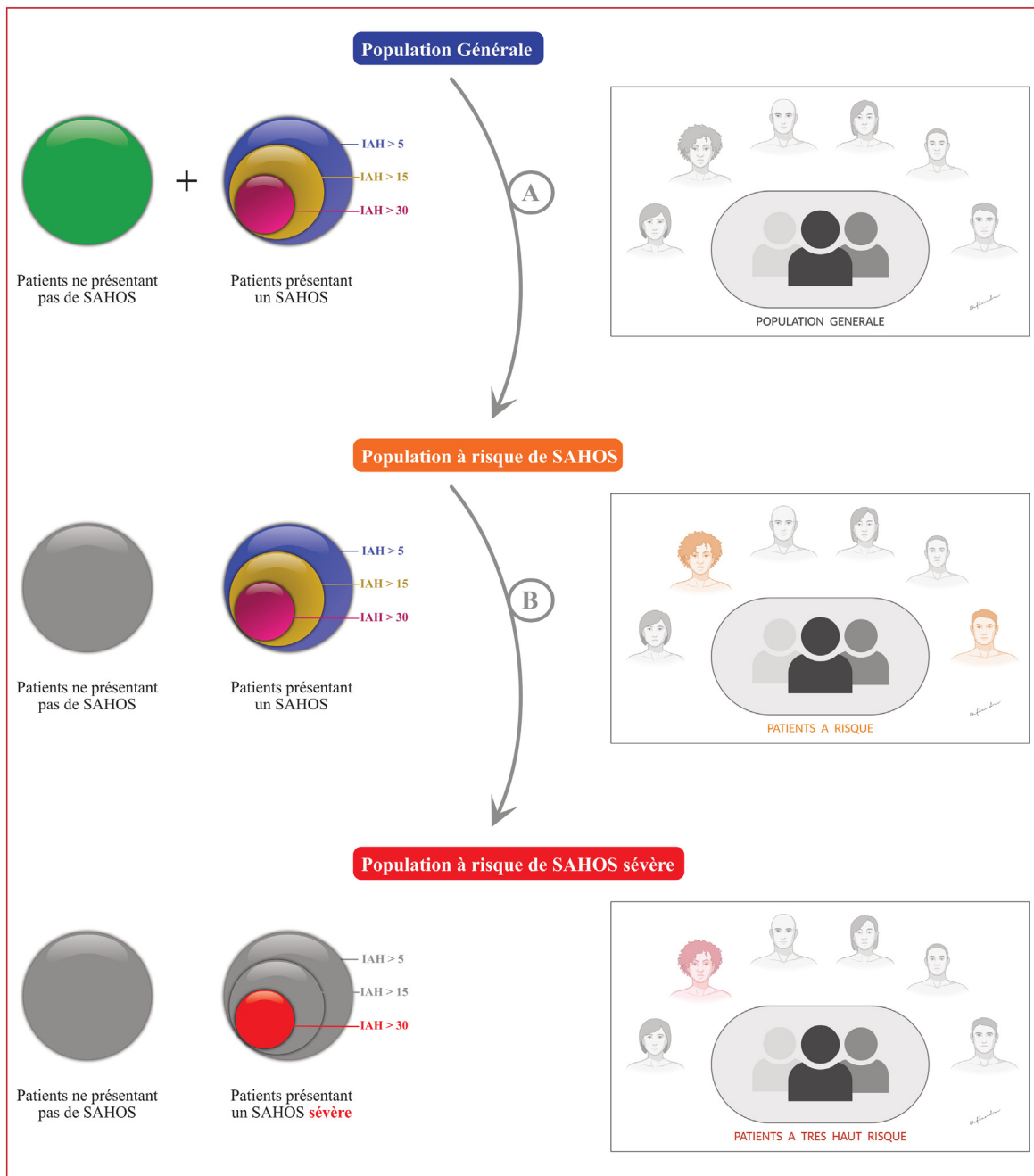


Figure 1. Représentation schématique du dépistage des patients présentant un SAHOS. A. À partir d'une population générale comprenant des patients sans SAHOS et d'autre avec SAHOS, un score prédictif général (par exemple, le STOP-Bang) permet d'identifier l'ensemble des patients porteurs d'un SAHOS (IAH > 5, à savoir les SAHOS léger, modéré et sévère). B. Certains scores prédictifs (par exemple le DES-OSA) sont quant à eux conçus pour dépister les patients à très haut risque, à savoir les patients atteints d'un SAHOS sévère (IAH > 30). IAH = indice d'apnée et d'hypopnée.

Figure créée en partie avec Biorender.com

- biomarqueurs de l'inflammation ;
- biomarqueurs du stress oxydatif ;
- biomarqueurs de l'activation sympathique ;
- biomarqueurs de l'activité métabolique ;
- biomarqueurs de la dysfonction endothéliale ;
- biomarqueurs génétiques (Fig. 3).

Biomarqueurs de l'inflammation

Protéine-C-réactive (CRP)

La CRP est une protéine dont la synthèse hépatique est régulée par l'interleukine 6 (IL-6) [26]. De nombreuses études ont étudié la corrélation entre cette protéine et l'incidence

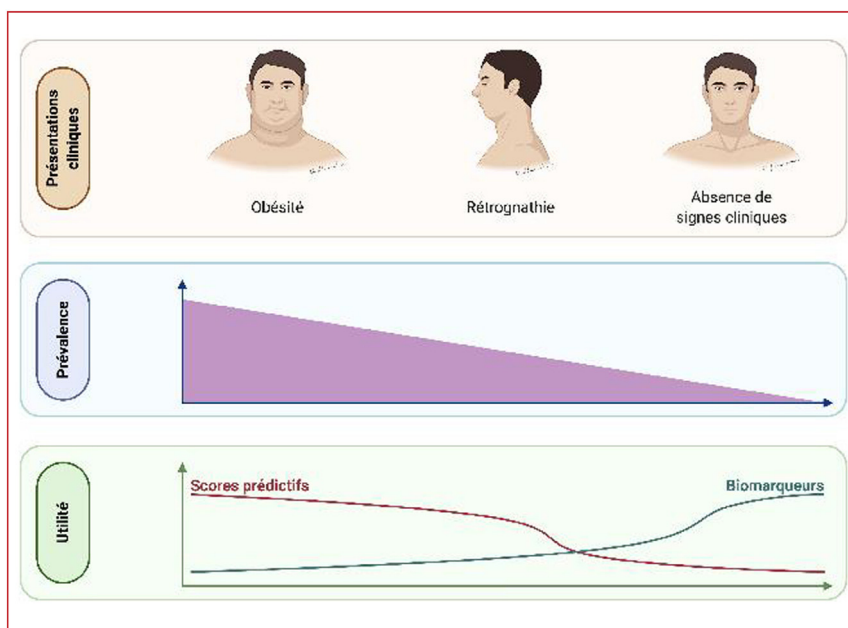


Figure 2. Représentation schématique des caractéristiques morphologiques principales liées au SAHOS, ainsi que de l'utilité respective des scores prédictifs et des biomarqueurs. Figure créée en partie avec Biorender.com

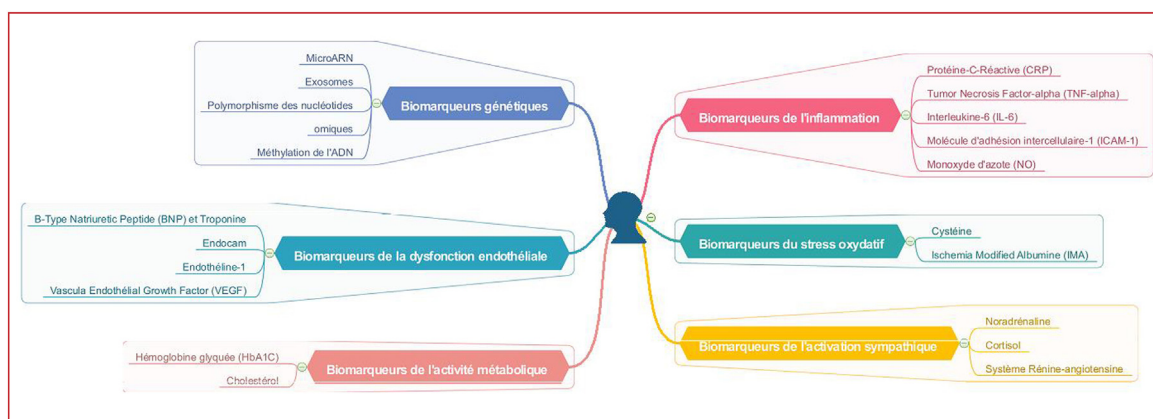


Figure 3. Liste des biomarqueurs ayant été étudiés dans le cadre du dépistage du SAHOS.

du SAHOS. Cette corrélation était inconstante, avec une importante hétérogénéité des résultats, et de nombreuses études comportant des facteurs confondants (obésité, âge, sexe, etc.) [27].

Le taux de CRP peut être élevé dans le cadre de l'inflammation pharyngée, l'hypoxémie intermittente et la fragmentation du sommeil liés au SAHOS, mais peut aussi être expliqué par les comorbidités fréquemment retrouvées dans le syndrome, notamment l'obésité, le tabagisme, l'âge, etc. Une méta-analyse de 2019 de Van Der Trouw et al. a ainsi exploré cette problématique. Elle met en évidence une élévation du taux de CRP dans le groupe SAHOS indépendamment des comorbidités, impliquant un état d'inflammation systémique ou pharyngée lié uniquement au SAHOS [28]. Dès lors, le suivi du taux de CRP pourrait être utile dans l'évaluation du risque cardiovasculaire chez le patient porteur du syndrome, ainsi que dans l'évaluation de l'efficacité de la PPC [27]. Cette étude

présente cependant certaines limites telles que : la petite taille de certaines études (il s'agit d'une méta-analyse), l'incertitude quant à l'exclusion complète des comorbidités et l'absence de classification de la sévérité du syndrome, ne permettant pas de savoir pour quel niveau de sévérité du SAHOS l'élévation de la CRP devient significative [27].

Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)

Il s'agit d'une cytokine synthétisée par les macrophages. Elle active la voie du NF-kB, conduisant elle-même à l'activation de la NO synthase, de la cyclo-oxygénase 2 et du récepteur à l'adénosine 1 [29]. Elle joue un rôle dans les mécanismes de réponse immunitaire, dans la physiopathologie de différentes infections et est une des cytokines les plus importantes pour la régulation du sommeil [26].

Certaines études ont démontré l'élévation de l'expression du TNF-alpha dans le système nerveux

central et les tissus de souris dans des situations de fragmentation du sommeil mimant la clinique du SAHOS, même en l'absence de diminution de la durée totale du sommeil [30,31]. D'autres études se sont concentrées sur l'augmentation de l'expression de cette cytokine dans l'hypoxie intermittente chronique [31]. Toutes ces études, reprises dans la revue de littérature de Kheirandish et al. en 2019, ont mis l'accent sur le rôle physiopathologique prépondérant de cette cytokine dans le SAHOS [29].

La revue de la littérature conduite par Montesi et al. en 2011 [23] met en évidence une majoration du taux de TNF-alpha après réduction du temps de sommeil, persistant après ajustement des variables confondantes, dont l'IMC [indice de masse corporelle] [32,33]. Une élévation du TNF-alpha a aussi été démontrée chez les patients obèses porteurs d'un SAHOS en comparaison à un groupe contrôle obèse sans SAHOS, appuyant donc le rôle prépondérant de l'inflammation dans le SAHOS, indépendamment de l'obésité [34]. La diminution des taux après traitement par PPC est discutée. Certaines méta-analyses montrent une amélioration des taux de CRP, IL-6 et TNF-alpha après traitement par PPC [25,35,36] tandis que la méta-analyse de Ning et al. de 2019 reprenant des études randomisées, ne met en évidence une amélioration que des taux de CRP après PPC [27].

Interleukine-6 (IL-6)

L'IL-6 est une cytokine clé dans la synthèse hépatique de la CRP [26]. Produite par différentes cellules, notamment des macrophages et lymphocytes, elle se lie à la glycoprotéine 130 et déclenche la cascade de signalisation intracellulaire [37]. Tout comme le TNF-alpha, l'élévation du taux d'IL-6 résulte de l'inflammation tissulaire causée par l'hypoxie chronique intermittente et la fragmentation du sommeil [29]. Elle est corrélée avec la dysfonction endothéliale et un degré d'athérosclérose infraclinique [38]. Elle peut donc être un marqueur du SAHOS, du risque cardiovasculaire de la pathologie et de l'efficacité du traitement [25]. Cependant, tout comme les biomarqueurs proposés précédemment, l'IL-6 n'est pas spécifique des apnées du sommeil puisqu'elle peut aussi être modifiée par des comorbidités confondantes, telles que l'obésité ou le tabagisme [35].

Molécules d'adhésion intercellulaire-1 (Intercellular adhesion molecule-1, ICAM1)

Les molécules d'adhésion ont été associées à la dysfonction vasculaire du SAHOS puisqu'elles favorisent l'interaction entre les leucocytes et l'endothélium vasculaire [26]. La méta-analyse de Nadeem et al. en 2013 a mis en évidence une élévation de l'ICAM-1 (*Intercellular adhesion molecule-1*) dans le SAHOS, ainsi qu'une corrélation entre le niveau d'augmentation de la molécule d'adhésion et la sévérité du syndrome [39]. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour explorer la possibilité d'utiliser l'ICAM-1 comme biomarqueur de progression et de *monitoring* du pronostic de la maladie [39].

Monoxyde d'azote (NO)

La fraction expirée du monoxyde d'azote (NO), marqueur de l'inflammation des voies aériennes, est plus élevée chez

les patients porteurs du SAHOS que chez les patients sains [40,41]. La problématique de la faible spécificité de ce marqueur se pose cependant à nouveau. D'autre part, les données disponibles sont actuellement insuffisantes pour en faire un biomarqueur fiable du SAHOS et du risque de complications [24].

Biomarqueurs du stress oxydatif

Cystéine

La cystéine est un acide aminé impliqué dans le risque cardiovasculaire par l'intermédiaire du stress oxydatif. Une élévation du taux de la cystéine a été démontrée chez les patients porteurs du SAHOS, indépendamment de l'IMC [42] et une élévation du taux d'homocystéine, précurseur de la cystéine, a également été mis en évidence [43,44]. Une étude de Cintra et al. en 2011 a démontré une amélioration du taux de cystéine après 6 mois de traitement par PPC [42].

Vu l'association entre l'élévation du taux d'homocystéine et le risque cardio- et cérébrovasculaire [45], cet acide aminé a naturellement été proposé comme potentiel biomarqueur du risque de complication vasculaire dans le SAHOS. Cependant, les résultats actuels divergent et ne permettent pas de retenir ce biomarqueur comme facteur pathognomonique du risque vasculaire dans le SAHOS [46]. Cette discordance dans les résultats peut partiellement s'expliquer par le rythme circadien du taux d'homocystéine, ainsi que par le régime alimentaire variable des patients dans les différentes études, possible facteur confondant [24].

Ischemia modified albumine (IMA)

L'IMA est la forme modifiée de l'albumine sérique humaine en cas de stress oxydatif, perdant alors sa fonction anti-oxydative [47].

La méta-analyse de Varikasuvu et al. en 2019, incluant 9 études, a mis en évidence une corrélation entre le taux d'IMA et la sévérité du SAHOS, ainsi qu'une diminution du taux après traitement par PPC. Une association entre le taux d'IMA et l'IAH, ainsi qu'avec le temps passé sous 90 % de saturation en oxygène, a également été démontrée [47]. Cette méta-analyse propose donc l'IMA comme biomarqueur potentiel pour le SAHOS. D'autres études doivent encore être conduites afin de démontrer l'utilité clinique de ce marqueur dans le SAHOS.

Biomarqueurs de l'activation sympathique

Ce point est cité principalement pour mémoire. En effet, l'activation du système nerveux sympathique n'est pas spécifique au SAHOS. Il se retrouve dans toutes les situations de fragmentation du sommeil (en ce compris les insomnies) [48].

Noradrénaline, cortisol, système rénine-angiotensine

Une revue de la littérature de Lebkuchen et al. en 2020 a repris les résultats de certaines études concernant l'activité sympathique [24]. Ainsi, des niveaux plus

élevés de noradrénaline, de cortisol et de rénine/aldostérone ont été démontrés dans le SAHOS, appuyant la théorie de l'activation du système sympathique chez ces patients. D'autres études sont cependant nécessaires pour mieux caractériser l'impact des troubles respiratoires du sommeil sur l'activité du système nerveux sympathique à court et long terme [49].

Biomarqueurs de l'activité métabolique

Hémoglobine glyquée (HbA1C)

Chez les patients atteints de SAHOS et non diabétiques, une corrélation linéaire significative est retrouvée entre l'indice d'éveil (nombre moyen de microéveils par heure de sommeil), l'HbA1c et la glycémie à jeun, et ceci indépendamment de l'IMC [50]. Le degré de dérégulation de la glycémie serait principalement lié à la sévérité du syndrome [51]. Selon Montesi et al., les patients diabétiques et porteurs du SAHOS seraient à plus haut risque cardiovasculaire [23]. Le diagnostic du syndrome chez ces patients diabétiques est donc crucial puisque le traitement par PPC permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline, l'hypertension artérielle systémique et les autres composants du syndrome métabolique contribuant au risque cardio- et cérébrovasculaire à long terme [52]. L'hémoglobine glyquée, reflet de la glycémie sur trois mois, peut donc être envisagée comme un biomarqueur potentiel du SAHOS et de ses complications. Cependant, l'amélioration du métabolisme glucidique lors de l'instauration d'un traitement par PPC reste controversée [53].

Cholestérol

Indépendamment de l'obésité et de la sévérité du SAHOS, il a été démontré qu'une élévation de la myéloperoxydase est corrélée à la réduction du temps de sommeil total (enregistré sur une PSG), ainsi qu'une élévation du taux d'*oxidized-low density lipoprotein* (ox-LDL) en cas de troubles du sommeil chroniques (faible durée de sommeil rapportée par le patient à domicile via questionnaire) [54–56]. Cette étude suggère une régulation différente du stress oxydatif et des voies inflammatoires dans les troubles du sommeil démontrés à la PSG et les troubles du sommeil chroniques [54].

Biomarqueurs de la dysfonction endothéliale et du risque cardiovasculaire

B-type natriuretic peptide (BNP) et troponine

Le BNP est un peptide endogène aux propriétés diurétiques et vasodilatatrices, libéré par le cœur lors de stimuli, tel que le stress mural [22], actuellement considéré comme un marqueur quantitatif du stress cardiaque hémodynamique. La troponine est un complexe de 3 protéines, libérées en cas d'ischémie myocardique, mais également dans le stress myocardique.

La revue exhaustive de la littérature menée par Maeder et al. en 2016 met en évidence des résultats inconstants concernant la corrélation entre BNP, troponine et le risque cardiovasculaire dans le SAHOS [22].

Endocan

L'endocan est un protéoglycan libéré par l'endothélium vasculaire, impliqué dans la régulation de l'adhésion cellulaire et potentiel marqueur de la dysfonction endothéliale [57,58].

Une corrélation a été mise en évidence entre le taux d'endocan et la sévérité du SAHOS, mesurée par l'IAH. De plus, une diminution significative des taux d'endocan plasmatique a été démontrée après traitement par PPC [47]. Les taux d'endocan dans cette étude étaient associés avec une augmentation de l'épaisseur de l'intima et de la média carotidienne ainsi qu'une diminution de la capacité de dilatation vasculaire, eux-mêmes indépendamment corrélés avec l'IAH [59]. Cette étude est cependant limitée, notamment par la petite taille de l'échantillon et la variabilité inter-opérateur pour les mesures vasculaires.

De plus, ce marqueur manque de spécificité puisqu'il peut être élevé dans l'insuffisance rénale chronique, l'hypertension artérielle, le rejet après greffe, et la progression tumorale [58].

Endothéline-1

L'endothéline-1 est un acide aminé vasoconstricteur puissant impliqué dans la régulation de la pression artérielle, la perfusion tissulaire et la fonction endothéliale. Certaines études ont émis l'hypothèse que l'élévation de l'endothéline-1 pourrait partiellement expliquer la dysfonction endothéliale chez ces patients. Cependant, les résultats concernant une normalisation du taux d'endothéline-1 suite à un traitement par PPC sont contradictoires. La méta-analyse de Lin et al. en 2019 s'est penchée sur le sujet et a mis en évidence une diminution du taux d'endothéline-1 après traitement par PPC chez des patients atteints de SAHOS sévère [60]. Cette méta-analyse présente des limitations, telles qu'une hétérogénéité importante dans le design de ces différentes études et la présence d'une seule étude randomisée dans la méta-analyse.

Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Les résultats des différentes études concernant le taux de VEGF chez les patients porteurs de SAHOS sont assez contradictoires. Une méta-analyse de 2016 a démontré un taux plus élevé du VEGF chez les patients souffrant de SAHOS, particulièrement les patients âgés, avec une forme sévère du syndrome, spéculant que cette élévation pouvait être impliquée dans le développement des complications cardiovasculaires et oncologiques [61]. Les limites de cette méta-analyse (petit échantillon, hétérogénéité importante des résultats, possibilité de biais de publication) soulèvent l'importance de conduire des études multicentriques plus larges afin de définir le rôle exact de ce marqueur.

Biomarqueurs génétiques

À côté des biomarqueurs moléculaires précédemment cités, des recherches se sont tournées vers un nouveau type de marqueurs, les biomarqueurs génétiques. Ceux-ci comportent notamment les microARNs, les exosomes, le polymorphisme des nucléotides, les technologiques « omiques » [26].

MicroARN

Il s'agit d'un brin ARN de petite taille régulant l'expression génique. Il joue un rôle crucial dans les processus cellulaires tels que la réplication, la différenciation, la régénération, la stabilisation, et l'apoptose [26].

L'identification d'une signature des microARN dans le SAHOS a un impact majeur dans la compréhension de la physiopathologie moléculaire du syndrome ainsi que dans la gestion du traitement et du risque de complications [26]. Selon plusieurs auteurs, le profil des microARN offre une haute spécificité, ainsi qu'une haute sensibilité, vu la stabilité dans la circulation sanguine liée à leur résistance à la digestion par les RNase. De plus, ils peuvent être détectés par des méthodes simples d'amplification [62].

L'étude conduite par Santamaria-Martos et al. montre que l'association du profil de microARNs liés au SAHOS et du score clinique NoSAS forme un meilleur modèle de discrimination pour le diagnostic du SAHOS que les deux marqueurs pris séparément [63]. De plus, le traitement par la PPC permet de détecter un taux de microARNs (miR 345) similaire au taux retrouvé chez les patients sains [63]. Une autre étude a objectivé une association entre les formes sévères du SAHOS et des microARNs impliqués dans l'insuffisance cardiaque (miR 1254), dans l'ischémie/reperfusion myocardique (miR 320e) et la prolifération cellulaire de certains cancers, et ceci indépendamment de l'IMC et de l'âge [64]. Li et al. ont mis en évidence un autre potentiel biomarqueur, le miARN 664a-3p. En effet, son étude montre une augmentation du taux de ce microARN dans le groupe SAHOS et le groupe SAHOS avec un épaississement de l'intima carotidienne. Cette étude propose donc ce miARN comme marqueur de l'athérosclérose chez les patients porteurs du SAHOS [65].

Cependant, la proposition des microARNs en tant que biomarqueur de diagnostic du SAHOS montre plusieurs limites : le coût, le délai de résultat, ainsi que la reproductibilité [24]. De plus, il n'est toujours pas certain que la modification des taux sanguins de ces microARNs soit liée à une réponse systémique ou à une réponse spécifique tissulaire au SAHOS [24].

Exosomes

Afin de répondre au manque de spécificité tissulaire des microARNs, certaines études se sont penchées sur un autre type de marqueurs génétiques, les exosomes. Les exosomes font partie de la classe des vésicules extracellulaires, jouant un rôle majeur dans la communication inter-cellulaire, ils contiennent des modèles moléculaires, y compris des microARNs pouvant être spécifiques d'un tissu [24]. L'étude de Khalyfa et al. en 2016 a mis en évidence l'exosome miRNA 630 comme médiateur possible de la fonction vasculaire et du risque cardiovasculaire chez les enfants avec un SAHOS sous-jacent ou une obésité [66].

De prochaines études se focaliseront probablement sur les exosomes dans le contexte de l'hypoxémie intermittente et du SAHOS dans l'espoir d'apporter d'importantes avancées dans la compréhension de la physiopathologie du SAHOS [67].

Polymorphisme des nucléotides

Il s'agit du changement d'un seul nucléotide dans l'ADN, une des variations génétiques les plus fréquentes [4].

Le polymorphisme de plusieurs gènes a été associé au SAHOS [4]. Ainsi, le polymorphisme de la prépro-orexine serait associé à une susceptibilité au SAHOS [68]. Une autre étude a mis en évidence une corrélation entre le polymorphisme du GLUT-4 et les apnées du sommeil [69]. Le polymorphisme du TNF-alpha serait lui aussi associé au SAHOS [70].

En pédiatrie, une association a été observée entre le risque cardiovasculaire et le polymorphisme du gène MIF (*Macrophage migration inhibiteur factor*), dont le taux est augmenté dans le SAHOS [71]. Le polymorphisme du gène *Fatty acid binding-protein FABP4* a également été démontré comme plus fréquent chez les enfants porteurs de SAHOS [72].

-omiques

Les autres candidats potentiels comme nouveaux biomarqueurs du SAHOS dérivent de la génomique, la transcriptomique, la protéomique et la métabolomique [24]. La revue conduite par Lebkuchen et al. en 2020 reprend la plupart des études s'y rapportant. Concernant la métabolomique, la revue reprend trois études ayant mis en évidence des métabolites pour différencier le SAHOS sévère du non sévère [73] et le patient SAHOS du patient sain [74,75]. Feliciano et al. se sont intéressés à la variation matinale du protéome des globules rouges chez les patients avec un SAHOS (protéomique) [76]. Selon Lebkuchen et al., il existe une inconstance significative entre ces études, soulignant la nécessité de procédures standards. Comme pour les microARN, l'utilité de la métabolomique et protéomique est encore incertaine à l'heure actuelle [62].

Méthylation de l'ADN

Il s'agit d'un mécanisme épigénétique consistant en l'ajout d'un groupe méthyl à la cytosine, modifiant dès lors la fonction génique [4]. Ainsi, le gène *FOX3P*, impliqué dans la régulation de l'expression des lymphocytes T, montre une augmentation de la méthylation de l'ADN chez les enfants atteints du SAHOS et montrant une augmentation de la réponse inflammatoire systémique [77]. Des études sont encore nécessaires pour élucider le rôle de la méthylation de l'ADN comme potentiel biomarqueur dans le SAHOS.

Combinaison de biomarqueurs

Le lecteur a pu remarquer qu'à l'heure actuelle, aucun biomarqueur moléculaire ou génétique ne possède les caractéristiques statistiques suffisantes pour prétendre assurer un dépistage de masse adéquat du SAHOS.

Les biomarqueurs étudiés à l'heure actuelle et présentés dans cette revue manquent de spécificité, critère important du biomarqueur idéal, puisque plusieurs comorbidités associées avec le SAHOS, peuvent avoir un impact indépendant sur l'inflammation, comme le diabète de type 2 et l'obésité, par exemple [24]. Le biomarqueur idéal devrait être un témoin de l'hypoxémie intermittente.

La combinaison de plusieurs biomarqueurs pourrait peut-être représenter une piste de réflexion intéressante pour

les années à venir. À titre d'exemple, Fleming et al. ont mis en évidence une corrélation significative entre, d'une part, la combinaison de l'élévation d'HbA1C, de la CRP et de l'érythropoïétine (EPO) et, d'autre part, les marqueurs de sévérité du SAHOS (IAH et le temps passé sous 90 % de saturation en oxygène pendant la nuit). Ainsi, ce résultat appuie l'hypothèse de modification par le SAHOS des biomarqueurs endocriniens, métaboliques et inflammatoires et souligne l'intérêt potentiel de mettre en évidence les modifications infra-cliniques induites par le SAHOS (pré-diabète, artérite) comme dépistage précoce du syndrome. Cette combinaison offre une sensibilité et spécificité plus importante qu'un biomarqueur isolé, ou que le score prédictif STOP-Bang [78].

Cependant, il existe une probabilité non négligeable qu'un patient qui présenterait une combinaison suffisante de plusieurs biomarqueurs ait un morphotype et/ou des symptômes qui à eux seuls suffiraient à poser le diagnostic, ou à tout le moins à le référer vers un centre d'étude du sommeil.

La place exacte des biomarqueurs (ou d'une combinaison de ceux-ci), des scores prédictifs et des appareils de dépistage portables devrait être étudiée sur une même population. À cette condition unique, la place et l'intérêt de chacun de ces moyens de dépistage de masse pourront être établis.

Conclusion

Le SAHOS représente un véritable défi de santé publique. Il est à la fois un facteur de risque en lui-même (risque de décès par hypoxémie), un facteur de risque de développer des comorbidités cardiovasculaires, neurologiques ou métaboliques et pour finir un facteur de risque de présenter des complications postopératoires. Sa prévalence au sein de la population générale est importante. Il existe donc un besoin impérieux de réaliser un dépistage de masse au sein de la population. La polysomnographie, qui reste l'examen de référence, est onéreuse et ne permet pas ce dépistage de masse. Pour répondre à ce besoin, plusieurs outils ont été proposés : les scores prédictifs, les appareils de dépistage portables et les biomarqueurs [79].

Les biomarqueurs décrivant les mécanismes physiopathologiques du SAHOS (inflammation, stress oxydatif, activation sympathique) ont fait l'objet de beaucoup de recherches, mais ne sont pas suffisamment spécifiques de ce syndrome. Les biomarqueurs génétiques permettent une approche du phénotype et de l'endotype du SAHOS, illustrant les processus biologiques cellulaires et offrant ainsi de belles perspectives pour l'avenir.

Cependant, à l'heure actuelle, les problèmes de définition du SAHOS et d'expressions phénotypiques du SAHOS compliquent la mise en application immédiate des résultats obtenus en laboratoire. Les recherches sur les biomarqueurs dans le SAHOS n'en sont qu'à leurs prémices.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Points essentiels

Le dépistage du SAHOS est important en termes de santé publique.

Les biomarqueurs démontrent certaines caractéristiques intéressantes, en complément des scores prédictifs, dans le dépistage des patients atteints du SAHOS.

À l'heure actuelle, même si les recherches sont prometteuses, aucun biomarqueur ne semble pouvoir être d'ores et déjà appliqué en pratique clinique régulière.

La piste de l'association de plusieurs biomarqueurs semble la plus intéressante.

Références

- [1] 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* 2015;20:27–45.
- [2] Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13:479–504.
- [3] Jackson ML, Howard ME, Barnes M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders. *Prog Brain Res* 2011;190:53–68.
- [4] Peppard PE, Young T, Barnett JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006–14.
- [5] Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310–8.
- [6] Mutter TC, Chateau D, Moffatt M, et al. A matched cohort study of postoperative outcomes in obstructive sleep apnea: could preoperative diagnosis and treatment prevent complications? *Anesthesiology* 2014;121:707–18.
- [7] Chan MTV, Wang CY, Seet E, et al. Association of unrecognized obstructive sleep apnea with postoperative cardiovascular events in patients undergoing major non-cardiac surgery. *JAMA* 2019;321:1788–98.
- [8] Société de pneumologie de langue française, Société française d'anesthésie réanimation, Société française de cardiologie., et al. Recommendations for clinical practice. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in adults. *Rev Mal Respir* 2010;27:806–33.
- [9] Deflandre E, Degey S, Opsomer N, et al. Obstructive sleep apnea and smoking as a risk factor for venous thromboembolism events: review of the literature on the common pathophysiological mechanisms. *Obes Surg* 2016;26:640–8.
- [10] Deflandre EP, Bonhomme VL, Brichant JF, et al. What mediates postoperative risk in obstructive sleep apnea: airway obstruction, nocturnal hypoxia, or both? *Can J Anaesth* 2016;63:1104–5.
- [11] Ramachandran SK, Kheterpal S, Consens F, et al. Derivation and validation of a simple perioperative sleep apnea prediction score. *Anesth Analg* 2010;110:1007–15.
- [12] Deflandre E, Degey S, Brichant JF, et al. Development and validation of a morphologic obstructive sleep apnea prediction score: the DES-OSA score. *Anesth Analg* 2016;122:363–72.
- [13] Chung F, Subramanyam R, Liao P, et al. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth* 2012;108:768–75.

- [14] Deflandre E, Degey S, Brichant JF, et al. Preoperative ability of clinical scores to predict obstructive sleep apnea (OSA) severity in susceptible surgical patients. *Obes Surg* 2017;27:716–29.
- [15] Pevernagie DA, Gnidovec-Strazisar B, Grote L, et al. On the rise and fall of the apnea–hypopnea index: a historical review and critical appraisal. *J Sleep Res* 2020;29:e13066.
- [16] Deflandre E, Brichant J-F. Obstructive sleep apnoea and post-operative complications: a significant link? *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38:431–3.
- [17] Bailly S, Destors M, Grillet Y, et al. Obstructive sleep apnea: a cluster analysis at time of diagnosis. *PloS one* 2016;11:e0157318.
- [18] Gagnadoux F, Le Vaillant M, Paris A, et al. Relationship between OSA clinical phenotypes and CPAP treatment outcomes. *Chest* 2016;149:288–90.
- [19] Zinchuk AV, Gentry MJ, Concato J, et al. Phenotypes in obstructive sleep apnea: a definition, examples and evolution of approaches. *Sleep Med Rev* 2017;35:113–23.
- [20] Pien GW, Ye L, Keenan BT, et al. Changing faces of obstructive sleep apnea: treatment effects by cluster designation in the Icelandic sleep apnea cohort. *Sleep* 2018;41:zsx201.
- [21] Biomarkers definitions working group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89–95.
- [22] Maeder MT, Mueller C, Schoch OD, et al. Biomarkers of cardiovascular stress in obstructive sleep apnea. *Clin Chim Acta* 2016;460:152–63.
- [23] Montesi SB, Bajwa EK, Malhotra A. Biomarkers of sleep apnea. *Chest* 2012;142:239–45.
- [24] Lebkuchen A, Freitas LS, Cardozo KHM, et al. Advances and challenges in pursuing biomarkers for obstructive sleep apnea: implications for the cardiovascular risk. *Trends Cardiovasc Med* 2020;3005:7–8.
- [25] Baessler A, Nadeem R, Harvey M, et al. Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers – a meta-analysis. *J Inflamm (Lond)* 2013;10:13.
- [26] Khurana S, Sharda S, Saha B, et al. Canvassing the aetiology, prognosis and molecular signatures of obstructive sleep apnoea. *Biomarkers* 2019;24:1–16.
- [27] Ning Y, Zhang T-S, Wen W-W, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular biomarkers in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath* 2019;23:77–86.
- [28] Van der Touw T, Andronicos NM, Smart N. Is C-reactive protein elevated in obstructive sleep apnea? A systematic review and meta-analysis. *Biomarkers* 2019;24:429–35.
- [29] Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive sleep apnea and inflammation: proof of concept based on two illustrative cytokines. *Int J Mol Sci* 2019;20:459.
- [30] Kaushal N, Ramesh V, Gozal D. TNF- α and temporal changes in sleep architecture in mice exposed to sleep fragmentation. *PLoS One* 2012;7:e45610.
- [31] Ramesh V, Nair D, Zhang SXL, et al. Disrupted sleep without sleep curtailment induces sleepiness and cognitive dysfunction via the tumor necrosis factor- α pathway. *J Neuroinflammation* 2012;9:91.
- [32] Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, et al. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep* 2009;32:200–4.
- [33] Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2119–26.
- [34] Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, et al. Inflammatory markers in middle-aged obese subjects: does obstructive sleep apnea syndrome play a role? *Mediators Inflamm* 2010;2010:675320.
- [35] Xie X, Pan L, Ren D, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med* 2013;14:1139–50.
- [36] Nadeem R, Harvey M, Singh M, et al. Patients with obstructive sleep apnea display increased carotid intima media: a meta-analysis. *Int J Vasc Med* 2013;2013:839582.
- [37] Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209–14.
- [38] Esteve E, Castro A, López-Bermejo A, et al. Serum interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in healthy men independently of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2007;30:939–45.
- [39] Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2013;9:1003–12.
- [40] Zhang D, Luo J, Qiao Y, et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Medicine* 2017;96:e6429.
- [41] Haight JSJ, Djupesland PG. Nitric oxide (NO) and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Breath* 2003;7:53–62.
- [42] Cintra F, Tufik S, D’Almeida V, et al. Cysteine: a potential biomarker for obstructive sleep apnea. *Chest* 2011;139:246–52.
- [43] Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea: association with cardiovascular morbidity. *Chest* 2001;120:900–8.
- [44] Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, et al. Serum homocysteine levels and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2006;100:536–41.
- [45] Nihei S-I, Tasaki H, Yamashita K, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with human coronary atherosclerosis through the reduction of the ratio of endothelium-bound to basal extracellular superoxide dismutase. *Circ J* 2004;68:822–8.
- [46] Svatikova A, Wolk R, Magera MJ, et al. Plasma homocysteine in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2004;25:1325–9.
- [47] Varikasuvu SR, Dutt N, Sahu D. Obstructive sleep apnea and the effect of CPAP treatment on ischemia-modified albumin levels: a multi effect size meta-analysis with diagnostic test accuracy. *Sleep Breath* 2019;23:179–91.
- [48] Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. *Chest* 2017;152:435–44.
- [49] Lombardi C, Pengo MF, Parati G. Obstructive sleep apnea syndrome and autonomic dysfunction. *Auton Neurosci* 2019;221:102563.
- [50] Papanas N, Steiropoulos P, Nena E, et al. HbA1c is associated with severity of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in non-diabetic men. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:751–6.
- [51] Pallayova M, Steele KE, Magnuson TH, et al. Sleep apnea predicts distinct alterations in glucose homeostasis and biomarkers in obese adults with normal and impaired glucose metabolism. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:1–11.
- [52] Morgenstern M, Wang J, Beatty N, et al. Obstructive sleep apnea: an unexpected cause of insulin resistance and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:187–204.
- [53] Greco C, Spallone V. Obstructive sleep apnoea syndrome and diabetes. Fortuitous association or interaction? *Curr Diabetes Rev* 2015;12:129–55.
- [54] DeMartino T, Ghoul RE, Wang L, et al. Oxidative stress and inflammation differentially elevated in objective versus habitual subjective reduced sleep duration in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2016;39:1361–9.
- [55] Hanikoglu F, Huseyinoglu N, Ozben S, et al. Increased plasma soluble tumor necrosis factor receptor-1 and myeloperoxidase activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Neurosci* 2015;125:655–62.

- [56] Feres MC, Fonseca FAH, Cintra FD, et al. An assessment of oxidized LDL in the lipid profiles of patients with obstructive sleep apnea and its association with both hypertension and dyslipidemia, and the impact of treatment with CPAP. *Atherosclerosis* 2015;241:342–9.
- [57] Sarrazin S, Adam E, Lyon M, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2006;1765:25–37.
- [58] Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, et al. Endocan: a novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atherosclerosis* 2015;243:339–43.
- [59] Altintas N, Mutlu LC, Akkoyun DC, et al. Effect of CPAP on new endothelial dysfunction marker, endocan, in people with obstructive sleep apnea. *Angiology* 2016;67:364–74.
- [60] Lin G, Chen Q, Huang J, et al. Effect of continuous positive airway pressure on endothelin-1 in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:623–30.
- [61] Zhang X-B, Jiang X-T, Cai F-R, et al. Vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:661–70.
- [62] Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014;383:736–47.
- [63] Santamaria-Martos F, Benítez I, Ortega F, et al. Circulating microRNA profile as a potential biomarker for obstructive sleep apnea diagnosis. *Sci Rep* 2019;9:13456.
- [64] Freitas LS, Silveira AC, Martins FC, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with circulating microRNAs related to heart failure, myocardial ischemia, and cancer proliferation. *Sleep Breath* 2020;24:1463–72.
- [65] Li K, Chen Z, Qin Y, et al. MiR-664a-3p expression in patients with obstructive sleep apnea: a potential marker of atherosclerosis. *Medicine* 2018;97:e9813.
- [66] Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Khalyfa AA, et al. Circulating plasma extracellular microvesicle microRNA cargo and endothelial dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1116–26.
- [67] Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Circulating exosomes in obstructive sleep apnea as phenotypic biomarkers and mechanistic messengers of end-organ morbidity. *Respir Physiol Neurobiol* 2018;256:143–56.
- [68] Chen W, Ye J, Han D, et al. Association of prepro-orexin polymorphism with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Otolaryngol* 2012;33:31–6.
- [69] Yin T, Li NF, Heizhati M, et al. Association of glucose transporter 4 genetic polymorphisms with obstructive sleep apnea syndrome in Han Chinese general population: a cross-section study. *Lipids Health Dis* 2014;13:1–9.
- [70] Bhushan B, Guleria R, Misra A, et al. TNF-alpha gene polymorphism and TNF-alpha levels in obese Asian Indians with obstructive sleep apnea. *Respir Med* 2009;103:386–92.
- [71] Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, et al. Macrophage migration inhibitory factor gene polymorphisms and plasma levels in children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:1001–11.
- [72] Bhushan B, Khalyfa A, Spruyt K, et al. Fatty-acid binding protein 4 gene polymorphisms and plasma levels in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2011;12:666–71.
- [73] Ferrarini A, Rupérez FJ, Erazo M, et al. Fingerprinting-based metabolomic approach with LC-MS to sleep apnea and hypopnea syndrome: a pilot study. *Electrophoresis* 2013;34:2873–81.
- [74] Xu H, Zheng X, Qian Y, et al. Metabolomics profiling for obstructive sleep apnea and simple snorers. *Sci Rep* 2016;6:30958.
- [75] Lebkuchen A, Carvalho VM, Venturini G, et al. Metabolomic and lipidomic profile in men with obstructive sleep apnoea: implications for diagnosis and biomarkers of cardiovascular risk. *Sci Rep* 2018;8:11270.
- [76] Feliciano A, Vaz F, Valentim-Coelho C, et al. Evening and morning alterations in obstructive sleep apnea red blood cell proteome. *Data Brief* 2017;11:103–10.
- [77] Chen Y-C, Hsu P-Y, Hsiao C-C, et al. Epigenetics: a potential mechanism involved in the pathogenesis of various adverse consequences of obstructive sleep apnea. *Int J Mol Sci* 2019;20:2937.
- [78] Fleming WE, Ferouz-Colborn A, Samoszuk MK, et al. Blood biomarkers of endocrine, immune, inflammatory, and metabolic systems in obstructive sleep apnea. *Clin Biochem* 2016;49:854–61.
- [79] Khalyfa A, Gileles-Hillel A, Gozal D. The challenges of precision medicine in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Clin* 2016;11:213–26.