

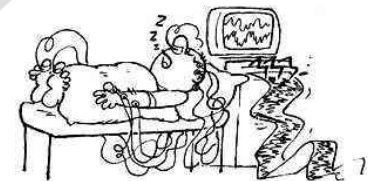
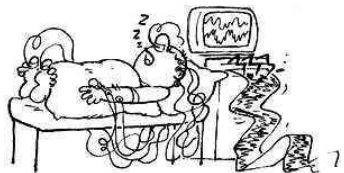
# *Symptômes diurnes des apnées du Sommeil* *des troubles de l'humeur à la* **DYSFONCTION ERECTILE**

**Daniel Neu, M.D.**

Matinée scientifique de la **Clinique du Ronflement du CHUB**  
**20/11/2009**

**CHU / U.V.C. Brugmann U.L.B. / V.U.B.**

Laboratoire du Sommeil & Unité de Chronobiologie U78



# Sommaire



## INTRO

### I. *Introduction*

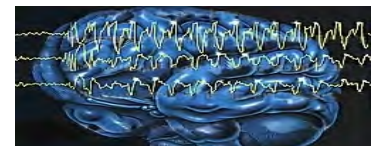
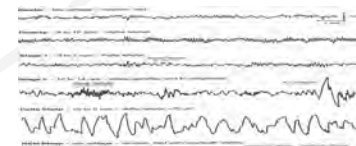
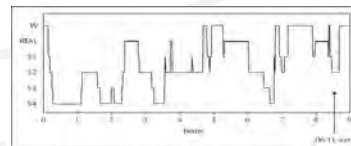
#### Epidémiologie(s)

## SRBD & ED

### II. Dysfonction érectile dans les SRBD (SAHOS, UARS ...) → évaluations ?!

## CONCLUSIONS

### III. Implications diagnostiques et thérapeutiques



# INTRODUCTION

I :

- Tabl clin diurne ds SHAOS rappels : sympt, signes, physiopath
- Epidemios: DE, obésité, syndr métabo, DII, overlaps avec DE, DE ds CVD ... , SAHOS, DE ds SAHOS ?, syndr X ds SAHOS

II: (données physiopath/rappels), évaluations !

III: littérature tt nCPAP etc , Inh5'PDase etc, quid orthèse, UVPP..

# Syndrome d'apnées hypopnées

Inhibition de la genèse  
du sommeil lent  
profond

**Rendormissement**

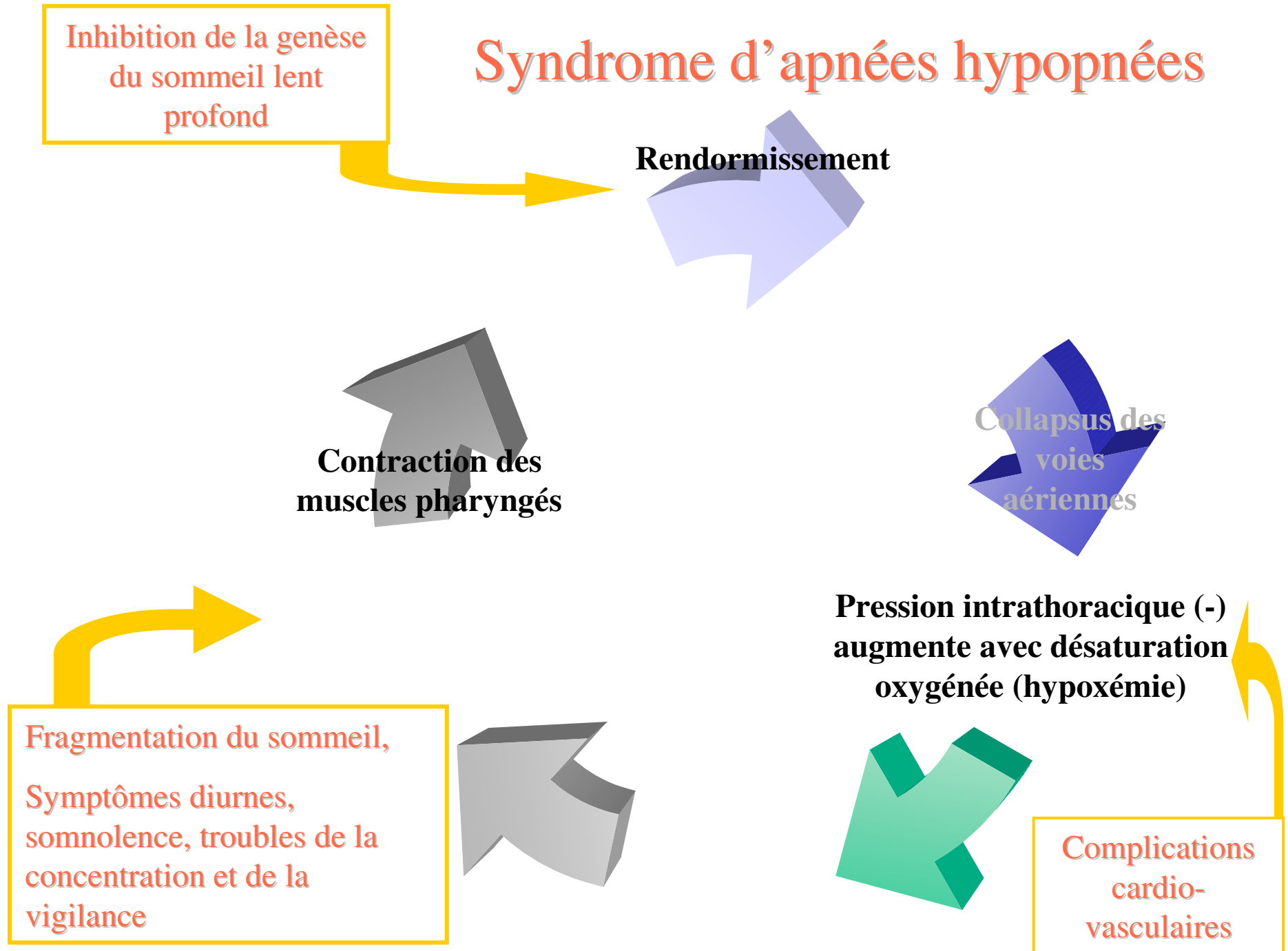
**Contraction des  
muscles pharyngés**

**Collapsus des  
voies  
aériennes**

**Pression intrathoracique (-)  
augmente avec désaturation  
oxygénée (hypoxémie)**

**Complications  
cardio-  
vasculaires**

**Fragmentation du sommeil,  
Symptômes diurnes,  
sommolence, troubles de la  
concentration et de la  
vigilance**



Mécanisme des TSP's → fragmentation potentielle → perturbation potentielle fcts métabol et homéostatique → Sy & Si DIURNES :

- ✓ Aigues → SNC
- ✓ Chroniques → Systémiques
- ✓ Lien relatif avec la sévérité (stt fréq de perturb sommeil)

• **Syndromes d'apnées-hypopnées (SAHS)**

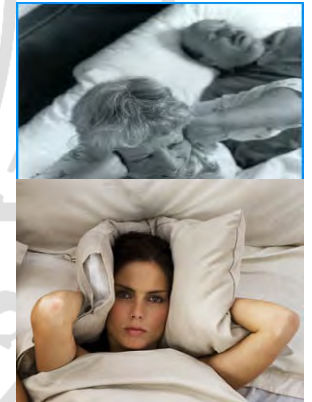
- ✓ Signes/Sympt SNC (SDE, irritabilité, tr cognitifs, tr humeur)
- ✓ Signes/Sympt systémiques (CV, métabol)

• **UARS**

- ✓ Théoriquement/potentiellement idem que SAHS

• **Ronchopathie simple**

- ✓ à priori pas de fragmentation associé, pas de répercussion diurnes / SNC (systémique controversé !)



## **Symptômes diurnes → symptômes du SNC :**

- Somnolence diurne excessive / (Fatigue)
- Troubles attentionnels/vigilance
- Troubles cognitifs (Concentration et Mémoire)
- Irritabilité, Dysthymie
- Trouble des fonctions sexuelles (DE, Libido)

## **Conséquences directes et indirectes (aigue et long cours) :**

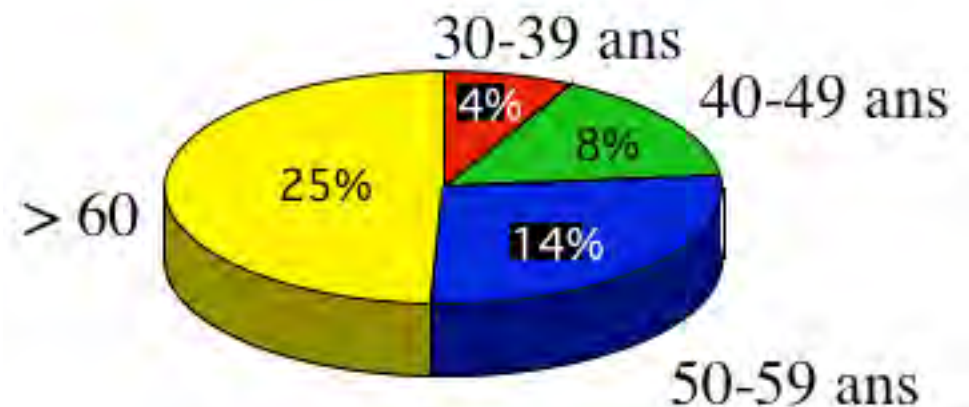
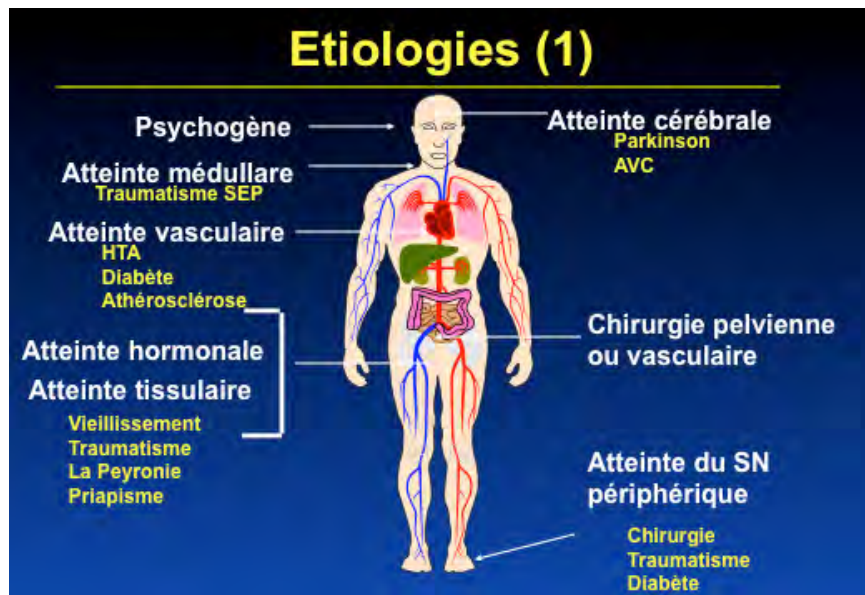
- « Pression négative » intra-thoracique entrave mécaniquement la fonction cardiaque (retour veineux)
- Morcèlement du sommeil = Privation relative = Somnolence
- Facteurs de risque cardiovasculaire (surtout les personnes jeunes)
- Risques d'accidents





# Prévalences DE

- DE : Incapacité persistante pour l'homme d'obtenir une érection de qualité et de durée adéquate pour permettre des rapports sexuels satisfaisants (NIH 1993)
- DE : 11% pop gén ; 5% < 40 ans ; jusq 25% > 60 ans



**"Are you eating properly and getting plenty of exercise?"**



**patients avec DE :**

- **Diabète non connu : 4,7 %**
- **Glycémie anormale : 3,7 %**
- **Ancienneté DE > 5 ans si diabète**



## Prévalences... suite :

- SAHOS : 4,5 à 20 % (1)
- DE ds SAHOS sévère : 48 à 51 % (2)



(1) Young T et al. *Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective.* Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1217–39.

(2) Guilleminault C et al. *Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy. Long-term follow-up experience.* Arch Intern Med 1981;141:985–8.

# Relations épidémiologiques : morbidité cardio-vasculaire, DE, SAHOS et syndrome X

Le SAOS est une cause connue de dysfonction érectile et une cause suspectée d'athérogenèse.

La DE (organique) peut être un signe clinique précoce de morbidité CV (1)

Chez patients apnéiques, l'épaisseur de l'intima-média est corrélée à l'IAH (2)

Rélation entre DE et épaisseur intima-média des vx, marqueur précoce d'athérosclérose (1,2)

Le syndrome métabolique, qui associe HTA, obésité de type central, hyperglycémie, HTGI, baisse du HDL, a une prévalence très significativement augmentée chez les sujets atteints de SAOS par comparaison avec des sujets témoins : 87% vs 35%  $p < 0,0001$  (3)

(1) Zusman, Am J Cardiol, 1999 : 83

(2) Drager LF et al. *Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea.*  
Am J Respir Crit Care Med 2005 ; 172 : 518-9.

(3) Coughlin SR et al. *OSA is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome.*  
Eur Heart J 2004 ; 25 : 735-41



# Sommaire

## INTRO

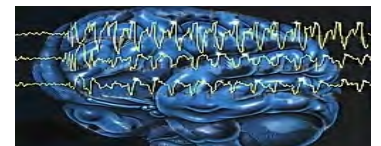
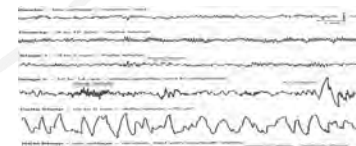
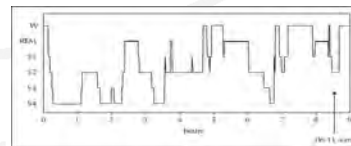
- I. Introduction  
Epidémiologie(s)

## SRBD & ED

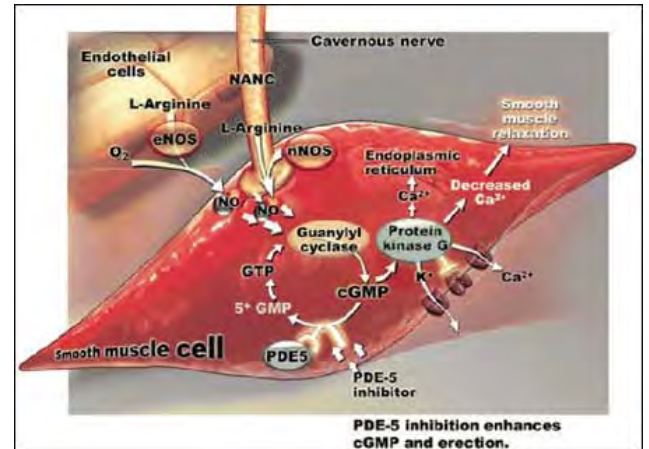
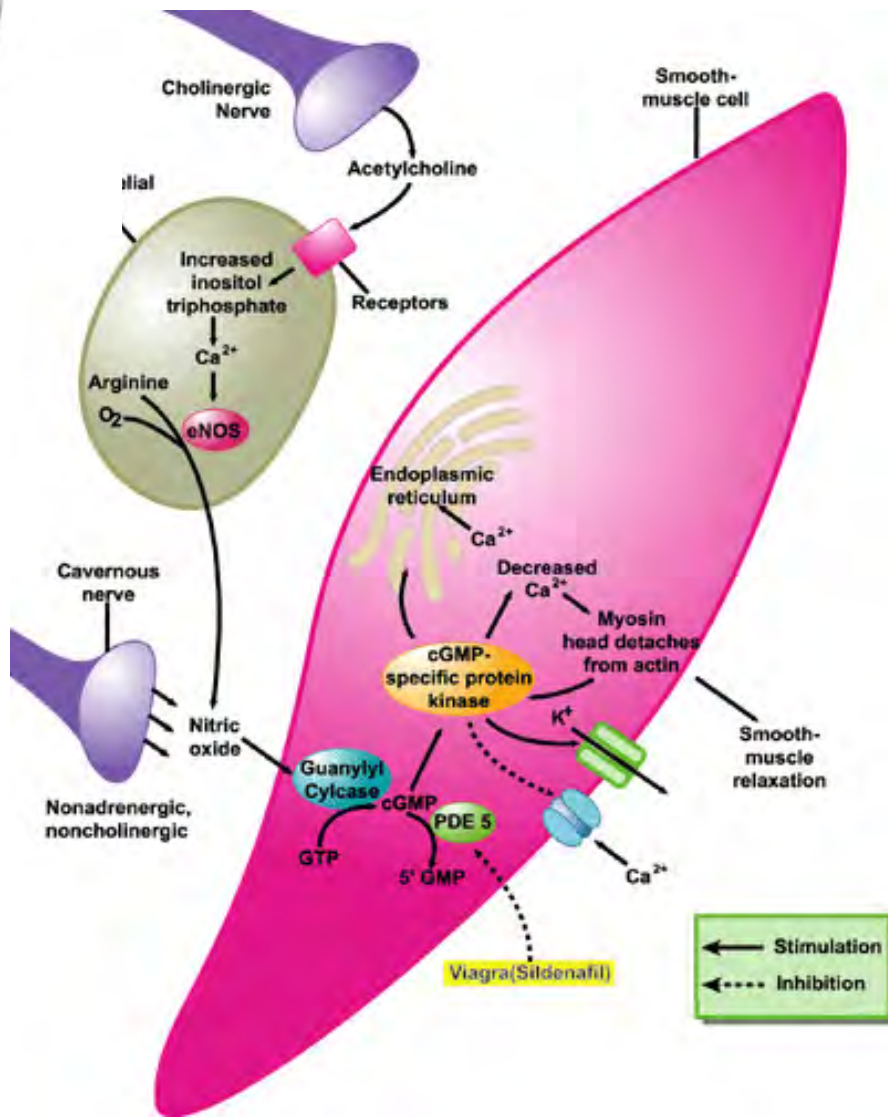
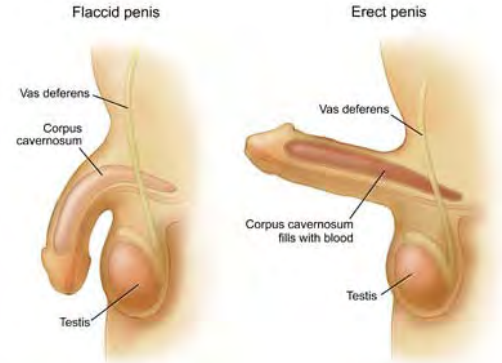
- II. **Dysfonction érectile** dans les SRBD (SAHOS, UARS ...)  
→ **évaluations ?!**

## CONCLUSIONS

- III. Implications diagnostiques et thérapeutiques



# Fonction érectile



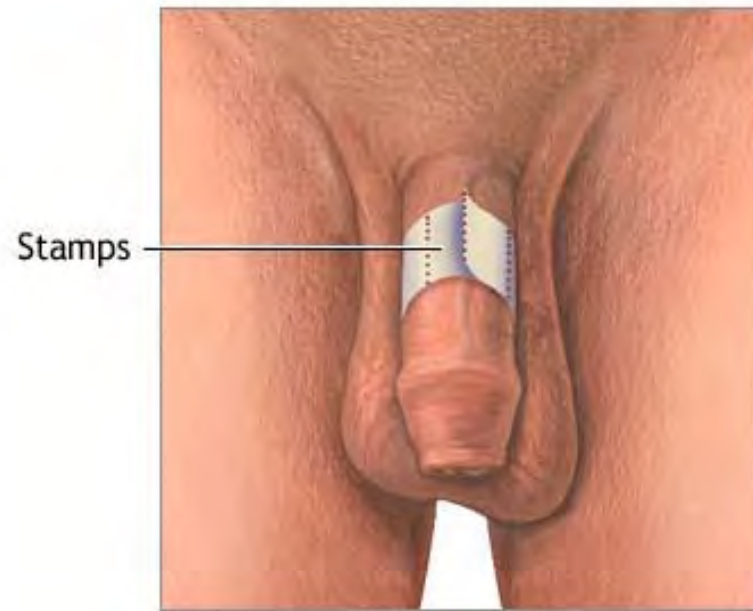
# Erectile dysfunction in a murine model of sleep apnea.

Soukhova-O'Hare GK, Shah ZA, Lei Z, Nozdrachev AD, Rao CV, Gozal D.

- **Erectile dysfunction (ED) is frequent in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Chronic intermittent hypoxia (CIH), one of the hallmarks of OSAS, could mediate ED.**
- **METHODS:** 18 souris. Mesures : p° corps spongieux, érections spontanées, activité sexuelle globale. Réponse à inhib 5'PDase (tadalafil) post CIH, Testo plasmatique et expression NOSynthétase au niv tissu pénien
- **RESULTATS:** Suppression relative d'activité sexuelle post CIH. **Diminution de 55% des érections spontanées. Diminution d'activité sexuelle x6.** Récup incomplète après 6 semaines de normoxie mais intromissions ou essais reprenaient (x40 à x60) (P < 0.001). Diminution de l'expression de NOS endothéliale post CIH (P < 0.01). Tadalafil atténuait ces effets. Pas de chgt de la T plasm
- **CONCLUSIONS:** CIH during sleep is associated with decreased libido in mice. The decreased expression of endothelial NOS protein in erectile tissue and the favorable response to tadalafil suggest that altered nitric oxide mechanisms underlie CIH-mediated ED. No changes in testosterone emerge after intermittent hypoxia.

# Comment mesurer la fonction érectile nocturne ?

## Nocturnal penile tumescence (NPT)

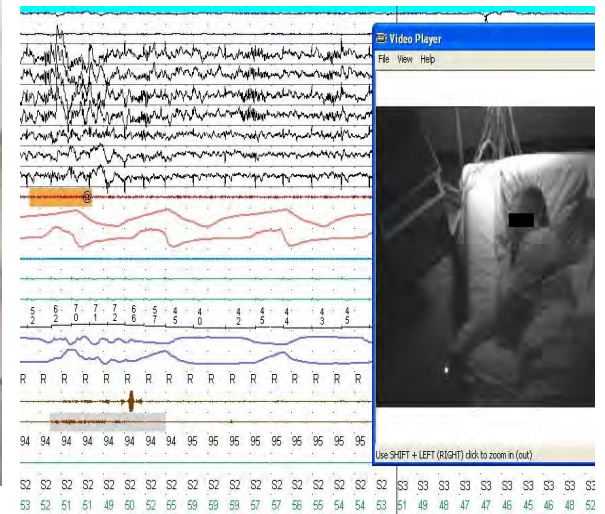




# Evaluation *au labo sommeil* :

MSLT, MWT, tests de vigilance et... polysomnographie

- EEG
- EOG
- EMG's (subm,tibial)
- ECG
- Noise/Vibrations
- Air Flow ( $p^{\circ}$ ,  $t^{\circ}$ )
- Oxymetry (Capno)
- Respiratory Effort
- Movement
- Position jauge
- **Plethysmo**
- infrared video
- auto mvt pattern





# 20 secondes de polygraphie



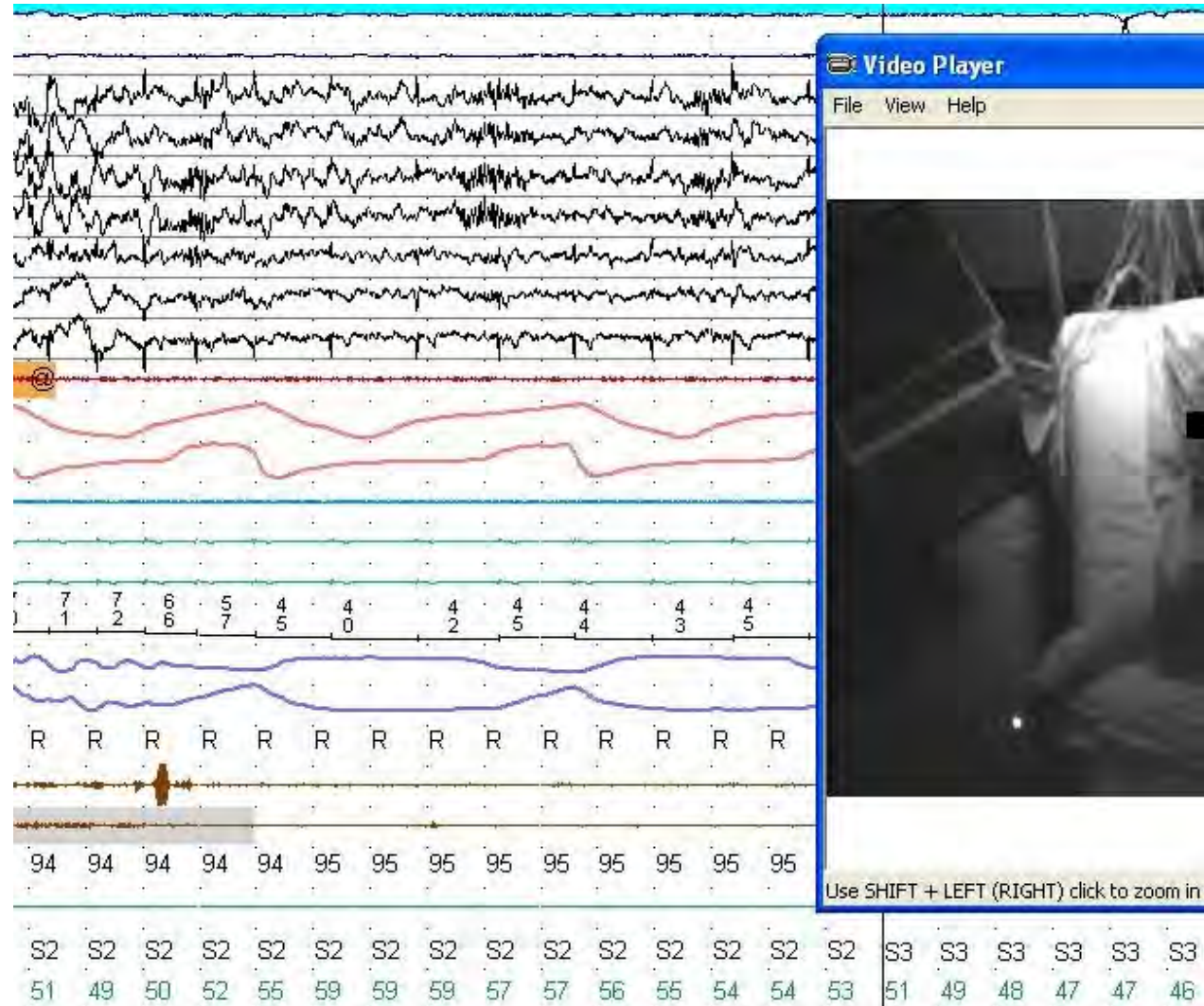
Flux respi



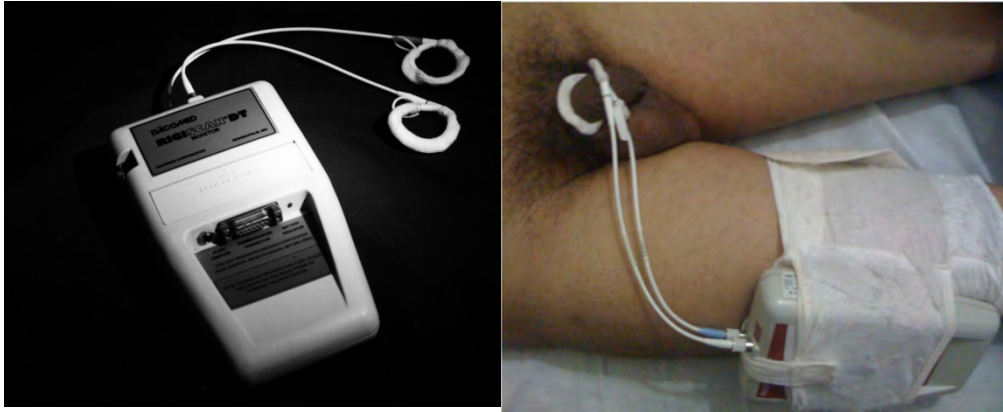
Mvts respi



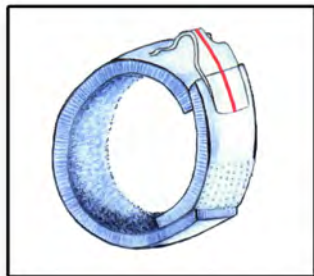
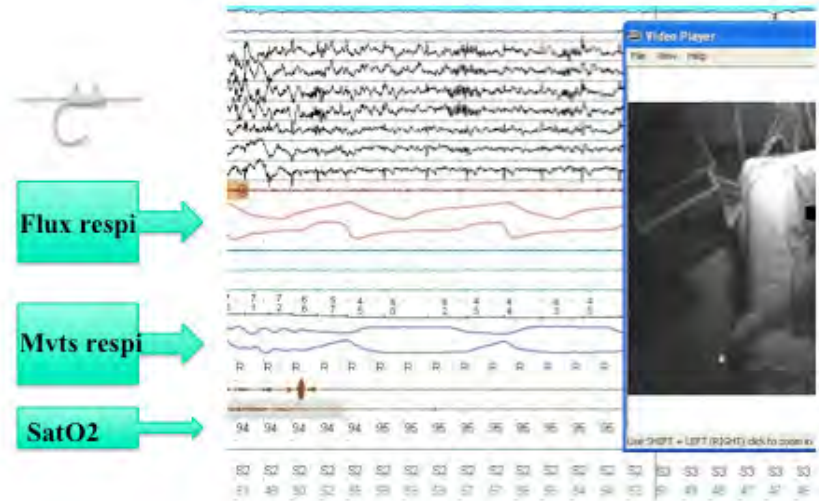
SatO2



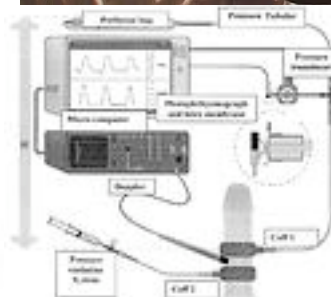
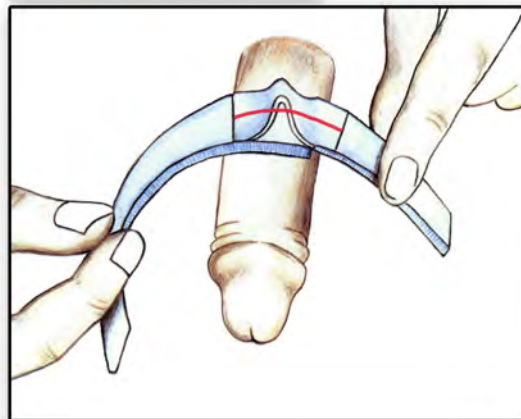
# Pléthysmographie pénienne



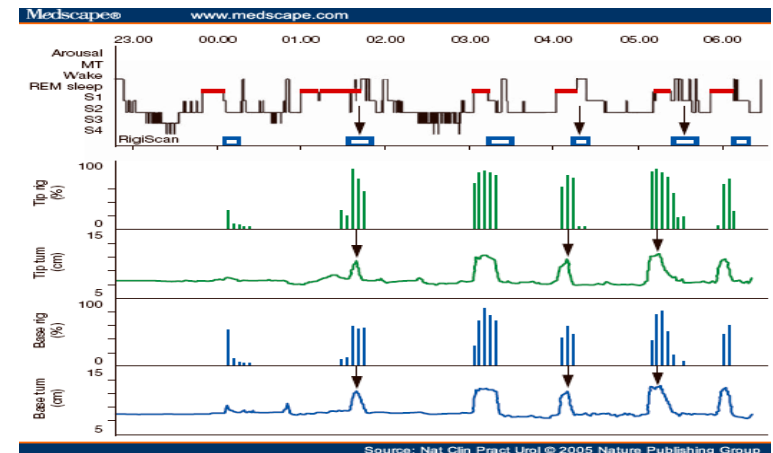
20 secondes de polygraphie



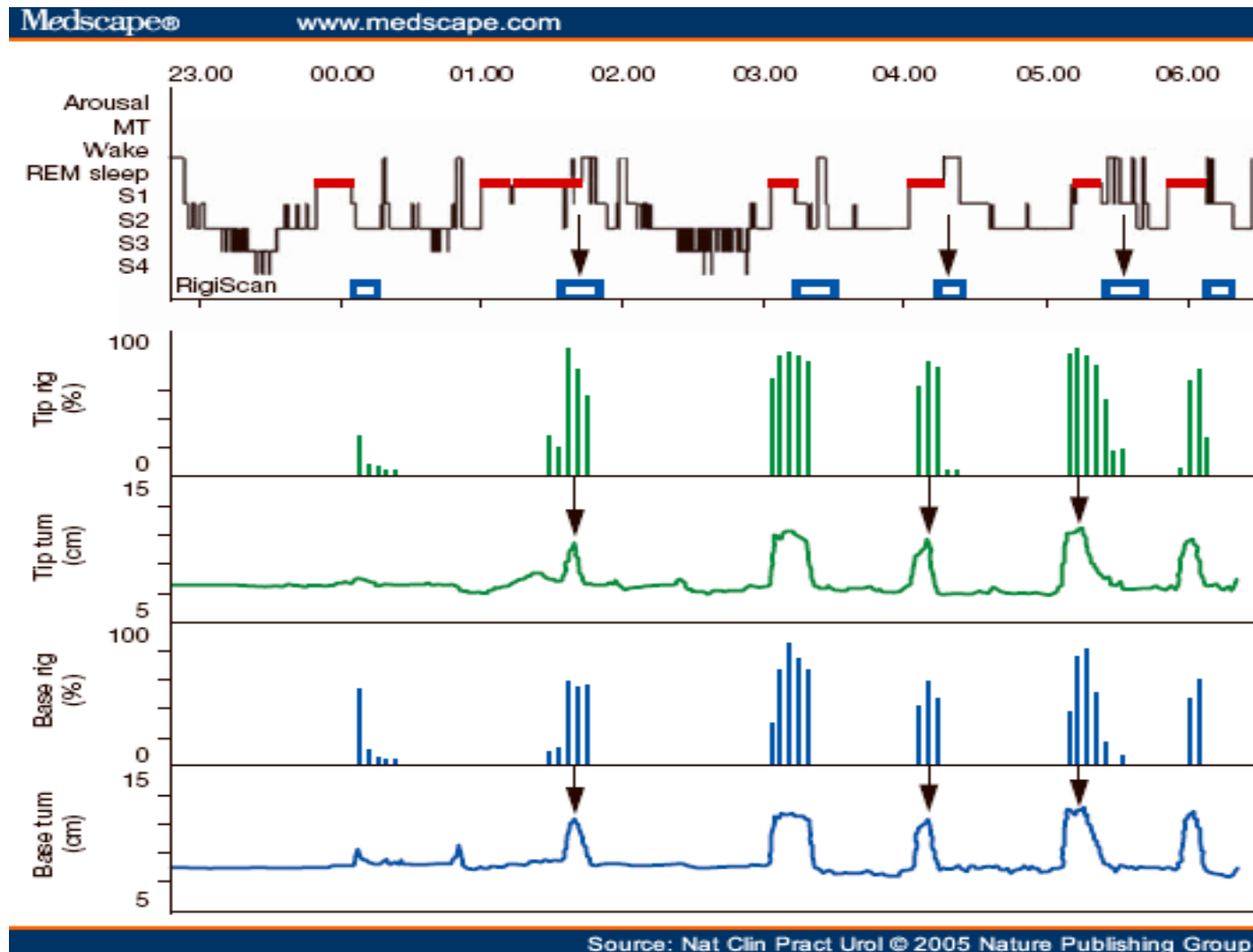
"Ring-Type" Rigidity Measuring Device



8 heures de polygraphie



# Pléthysmographie pénienne et hypnogramme



Briganti A. et al. *Drug Insight: oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction*  
Nature Clin Pract Urol. 2005;2(5):239-47



# Evaluation *ambulatoire / clinique* : Q IIEF - 5

Au cours des six derniers mois :

A quel point étiez-vous sûr de pouvoir avoir une érection et de la maintenir ?

- Pas sûr du tout
- Pas très sûr
- Moyennement sûr
- Sûr
- Très sûr

Lorsque vous avez eu des érections à la suite de stimulations sexuelles, avec quelle fréquence votre pénis a-t-il été suffisamment rigide (dur) pour permettre la pénétration ?

- Je n'ai pas été stimulé sexuellement
- Presque jamais ou jamais
- Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
- Quelquefois (environ la moitié du temps)
- La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
- Presque tout le temps ou tout le temps

Pendant vos rapports sexuels, avec quelle fréquence avez-vous pu rester en érection après avoir pénétré votre partenaire (introduction du pénis dans le vagin) ?

- Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
- Presque jamais ou jamais
- Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
- Quelquefois (environ la moitié du temps)
- La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
- Presque tout le temps ou tout le temps

Pendant vos rapports sexuels, à quel point vous a-t-il été difficile de rester en érection jusqu'à la fin de ces rapports ?

- Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
- Extrêmement difficile
- Très difficile
- Difficile
- Un peu difficile
- Pas difficile

Lorsque vous avez essayé d'avoir des rapports sexuels, avec quelle fréquence en avez-vous été satisfait ?

- Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
- Presque jamais ou jamais
- Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
- Quelquefois (environ la moitié du temps)
- La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
- Presque tout le temps ou tout le temps

1. Rosen R C. et al : The International Index of Erectile Function (IIEF)  
A Multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction.  
Urology, 1997, 49, 822

2. Rosen R.C. et al. 5- item version of the IIEF-5  
International Journal of Impotence Research 1999, 11, 319-326

## Q IIEF-5 : seuils...

- Scores entre 5 et 25
- Score moyen chez homme sans DE :23
- Score moyen homme avec DE : 11
- Cut-off (seuil) : 21 (SE 98%; SPE 88%)

# Sommaire



## INTRO

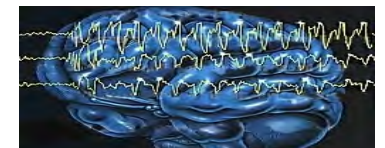
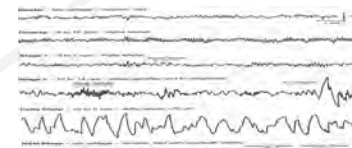
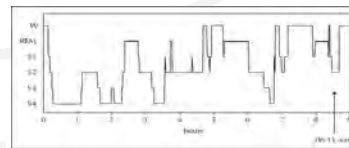
- I. Introduction  
Epidémiologie(s)

## SRBD & ED

- II. Dysfonction érectile dans les SRBD (SAHOS, UARS ...)  
→ évaluations ?!

## CONCLUSIONS

- III. Implications diagnostiques et thérapeutiques



# nCPAP improves ED !

to investigate frequency and degree of ED in patients with severe sleep apnea and to evaluate CPAP therapy on ED in OSAS. This was a **prospective RCT**. Multiple questionnaire investigation and laboratory evaluation were performed for ED, severity of OSAS and psychological status. **Group 1 was treated with CPAP and group 2 was treated with only antidepressant medication for at least 1 month.** Patients were evaluated after 1 month of therapy and comparisons were carried out ..

All subjects responded positively to CPAP treatment and **their erection status was improved positively.**



- 1) correlation between severe OSAS and ED.**
- 2) CPAP is effective in improvement of sexual performance of these patients.**

Taskin U, Yigit O, Acioglu E, Aricigil M, Toktas G, Guzelhan Y.  
**Erectile dysfunction in severe sleep apnea patients and response to CPAP.**  
Int J Impot Res. 2010; 22(2): 134-9.



**Effect of one month of CPAP** in a subgroup of obstructive sleep apnea (OSA) patients with erectile dysfunction (ED) and compare this subgroup with age- and body mass index (BMI)-matched OSA patients without ED.

ESS, BDI, Quality of Life SF-36, and PSG. 17 OSA patients with ED were compared prior to CPAP treatment and during CPAP treatment with age- and BMI-matched OSA patients without ED.

Significant variables for ED were lowest SaO<sub>2</sub> and age. CPAP-treated subgroup: ED subjects had significantly lower SaO<sub>2</sub>, ESS, BDI and SF-36 subscale scores than OSA controls. **Nasal CPAP eliminated the differences between groups, and ED was resolved in 13 out of 17 cases.**

**1) ED in OSAS is related to nocturnal hypoxemia**

**2) about 75% of OSAS patients with ED treated with nCPAP showed remission at one-month follow-up, resulting in significant improvement in quality of life.**

Gonçalves MA, **Guilleminault C**, Ramos E, Palha A, Paiva T.  
*Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment.*  
**Sleep Med. 2005; 6(4): 333-9**

nCPAP improves DE : controlled by NPT !

## **Sexual dysfunction in sleep apnea and the efficacy of treatment with CPAP.**

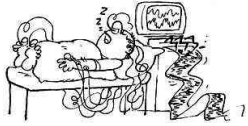
22 men with OSAS and sexual dysfunction served as subjects in this study.

Tests included physical, psychological, neurological, and penile vascular examinations, along with polysomnography, **nocturnal penile tumescence (NPT)**, and penile rigidity. All patients clinically had a history of snoring and difficulty getting and maintaining erections.

Results indicate that erectile dysfunction in patients with sleep apnea could be related to patient's age and chronic cerebral hypoxia due to apnea. **Treatment with CPAP relieved erectile dysfunction in one-third** of these patients

Karacan I, Karatas M. Erectile dysfunction in sleep apnea and response to CPAP. J Sex Marital Ther. 1995; 21(4): 239-47.

# nCPAP improves ED → long term follow-up !



examine the quality of the characteristics of ED in men with OSAS and to investigate improvement with CPAP therapy.

Fifteen men with OSAS and sexual dysfunction have been investigated in this follow-up study. The treatment period was 12 weeks and the therapeutic CPAP levels were determined during the full night of the therapeutic titration.

**IIEF total and all domain scores increased after CPAP compared to baseline (excepted for sexual ‘desire’)**

**CONCLUSIONS:**

**CPAP therapy can improve the sexual function in ED patients with OSAS.**

**Respir Med. 2007 Feb;101(2):210-6.**

**The impact of long-term conventional treatment for overlap syndrome (OSA & COPD) on concurrent erectile dysfunction.**

Perimenis P, Karkoulias K, Konstantinopoulos A, Alchanatis M, Perimeni PP, Athanasopoulos A, Spyropoulos K.

**PURPOSE:** To assess the improvement of concurrent erectile dysfunction (ED) in men with overlap syndrome OSA & COPD with CPAP

**MATERIAL AND METHODS:** **48 men of a mean age of 52.8+/-10 years suffering from both OSA and COPD and concurrent ED. They were treated with conventional for pulmonary obstruction therapy (CPAP and bronchodilators) for 6 months** and then their erectile function (EF) status was reassessed. ED was considered as improved, if ED intensity score increased for at least five points compared to that of baseline.

**RESULTS:** **EF was improved in (only) 12 patients (25%),** but only two thirds of them were satisfied with the grade of improvement after treatment. ED improvement was related positively with age and apnea/hypopnea index and negatively with ED duration. ED intensity score, O(2) saturation at night and BMI were not significantly related to the outcome of EF improvement.

**CONCLUSIONS:** **Conventional treatment for overlap syndr, has a positive effect on concurrent ED only on a minority of patients.** This effect is possibly due to the improvement of respiration during sleep with CPAP and of oxygenation with bronchodilators continuously. Of the improved men, one third was not satisfied with the impact of this treatment modality on their EF. **It is likely that specific for ED treatment is needed in these individuals.**

## ...RCT : **orthèse vs CPAP pr DE ds SAHOS !!**

Outcome: scores DE et  $(T \text{ libre})_{\text{plasm}}$

→ DE ds SAHOS (n=48) >>> CTRLs (n=48)

→ Pas d'amélioration globale à court terme (8 semaines)  
(T, inchangée) ni orthèse ni CPAP (.. ≠ outcome meas. !)

→ **si DE sévère CPAP > orthèse** (amélioration long terme,  
12 semaines et plus)

To **assess efficacy and safety of the combination of sildenafil and continuous positive airway pressure (CPAP)**, and satisfaction with treatment for erectile dysfunction (ED) in men with obstructive sleep apnea (OSA).

40 OSA and concurrent ED were treated with CPAP after a thorough investigation. After a 4-week run-in period, the patients were randomly allocated to treatment for 6 weeks; 20 men to the combination group, receiving **additionally 100 mg sildenafil on demand for intercourse**, and 20 men to CPAP alone. After a 1-week washout phase, the two groups switched to the other treatment arm for an additional 6 weeks period. End points for efficacy evaluation were the percentage of successful attempts for intercourse based on an event log and the overall satisfaction with sildenafil in the treatment of ED.

The patients recorded a total of 149 attempts for intercourse during the run-in phase with a success rate of 19.5%. During the 12 weeks of treatment, the **success rate of intercourse attempts was 24.8% when only on CPAP and 61.1% when in combination with sildenafil** ( $P < 0.001$ ).

**CONCLUSIONS: Sildenafil in combination with CPAP appears clearly superior to CPAP alone. The efficacy of this combination is superior to that of sildenafil alone,** as reported in previous studies. Both treatment modalities are safe and well tolerated.

Perimenis P. et al.

*Sildenafil combined with continuous positive airway pressure for treatment of erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea.*  
Int Urol Nephrol. 2007;39(2):547-52.

Int J Impot Res. 2004 Jun;16(3):256-60.

Erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea syndrome: **a randomized study of the efficacy of sildenafil and continuous positive airway pressure.**

**Sildenafil not superior to nCPAP and lower improvement than in general population samples !**

→ authors conclude :  
combination or add-on after CPAP



Mais ... n'oublions pas le possible priapisme  
quand nous utilisons des hypnotiques  
atypiques chez les patients SAHOS ..

..parfois vaut peut être mieux avoir un peu de  
DE .. ?

# Cave ! E.I. de la trazodone !

---

## LETTER TO THE EDITOR

Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2010;12(2)

### Penile Amputation After Trazodone-Induced Priapism: A Case Report

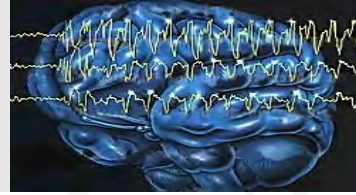
Paul Hoffmann, MD  
E. Tull Neu, MD, PhD  
Daniel Neu, MD  
daniel.neu@chu-brugmann.be

---

Figure 1. (Left) Dry Necrosis of the Penis and Scrotum, (Middle) Per-Operative Procedure, and (Right) Final Perineostomy (pictures from the recurrent episode only)



# CONCLUSIONS



## III. Conclusions

- 1. La DE est une co-morbidité importante, sous-estimé et sous-évalué dans le SAHOS*
- 1. Une considération, évaluation et prise en charge clinique de la DE devrait être systématique dans le SAHOS*
- 1. La pléthysmographie pénienne est sous-utilisée dans la MAP PSG des SRBD*

\* SRBD (Sleep Related Breathing Disorder)

\*\* MAP (mise au point), PSG

## En somme...

- Les patients ont une réticence à parler de leur sexualité
- Les médecins ont une réticence à faire parler leur patient





## Conclusions : suite...

1. ...
2. ...
3. ...



4. *Une considération de la DE améliore probablement la compliance du patient apnéique et peut renforcer l'adhésion au traitement par CPAP*
5. *La CPAP peut éventuellement améliorer les fonctions sexuelles*
  1. *Un délai d'observation et d'évaluation clinique sous CPAP devrait être respecté avant l'instauration d'un inhib. PDE-5*



**Daniel Neu**

Laboratoire du Sommeil  
& Unité de Chronobiologie U78  
**CHU Brugmann U.L.B. – Service de Psychiatrie**



Daniel Neu, Guy Hoffmann, Monique Kentos, Axelle Ransquin,  
Luc Stulens, Fatiha Mebarka, Marleen Bocken, Philippe Dupont, Paul Verbanck

# Pharmacocinétiques

Parameter	Sildenafil <sup>1,2</sup>	Tadalafil <sup>3,4</sup>	Vardenafil <sup>5-7</sup>
Bioavailability	40%	nd	nr
$\Delta C_{max}$ with food	↓29%	no change	nr
Tmax (h)	1*	2*	<1
t <sub>1/2</sub> (h)	3-5	17.5	~4

PDE5 Inhibitor	Onset (min)	Duration (h)
Sildenafil <sup>1,2</sup>	30-60*	4*
Tadalafil <sup>3</sup>	30-45*; <sup>16</sup> †	≥24*‡
Vardenafil <sup>4</sup>	nr	nr

# Sélectivités

PDE Isoenzyme	Sildenafil <sup>1,2</sup>	Tadalafil <sup>3</sup>	Vardenafil <sup>4</sup>
<b>PDE1</b>	>80	>10,000	>200
<b>PDE2</b>	>1000	>10,000	>14,000
<b>PDE3</b>	4000	>10,000	>3000
<b>PDE4</b>	>1000	>10,000	>5000
<b>PDE6</b>	9	780	>200
<b>PDE7-10</b>	nr	>10,000	nr