



Répercussions des apnées obstructives du sommeil sur le système vasculaire

Ludger Grote

Sleep Disorders Centre, Department Pulmonary Medicine, Sahlgrenska University Hospital Göteborg, Sweden

Quintessence

- Le rôle causal des apnées obstructives du sommeil (AOS) dans le développement de maladies cardiovasculaires a longtemps été remis en question.
- De toutes nouvelles données, issues surtout du domaine de la recherche sur l'hypertension artérielle, la fonction endothéliale et la genèse de l'artériosclérose, permettent de conclure qu'il y a effectivement une relation causale entre AOS et maladies cardiovasculaires.
- Cette thèse a été confirmée de façon plausible, tout au moins pour les patients ayant des AOS importantes avec un index apnée-hypopnée (IAH) >30 et une hypoxémie nocturne marquée.

Summary

Effects of sleep apnoea syndrome on the cardiovascular system

- *The causative role of obstructive sleep apnoea (OSA) in cardiovascular disease has long been questioned.*
- *The latest data, particularly in the fields of research into hypertension and into endothelial function and the origin of arteriosclerosis, have prompted the conclusion that OSA and cardiovascular disease are causally connected.*
- *This view is plausibly documented at least in patients with pronounced OSA in the order of an apnoea-hypopnoea index >30 and marked nocturnal hypoxaemia.*

Introduction

Le présent article décrit les répercussions aiguës et à long terme des apnées obstructives du sommeil sur la dysfonction endothéliale/préartériosclérose et l'hypertension artérielle systémique.

Les résultats d'études de terrain méthodologiquement bien conçues et d'études d'intervention cliniques contrôlées de ces cinq à dix dernières années montrent que les AOS représentent un facteur de risque indépendant augmentant la morbidité cardiovasculaire. L'influence des apnées du sommeil semble être plus marquée chez les patients avant la cinquantaine. Il est possible que les apnées du sommeil se manifestant à un âge plus avancé devraient être jugées de manière tout à fait différente, ce qui signifierait pratiquement que des apnées du sommeil importantes à un jeune âge semblent être particulière-

ment dangereuses dans une perspective de risque cardiovasculaire, et qu'une intervention est donc nécessaire. Un autre point cliniquement important est que l'effet des AOS est d'autant plus important que les patients sont déjà de grands malades cardiovasculaires. Il est vrai ici aussi que le traitement des AOS est censé améliorer leur pronostic.

Conséquences aiguës, à moyen et long terme des apnées obstructives du sommeil – phénoménologie et physiopathologie de la fonction cardiovasculaire

Lors d'une apnée obstructive du sommeil, la tension artérielle et la fréquence cardiaque augmentent légèrement tout d'abord, puis plus nettement après la réaction d'éveil (arousal) et au cours de l'hyperventilation postapnéique (fig. 1 ). Cette élévation de la tension artérielle dans un cycle complet d'apnée-hyperventilation est en moyenne de 30 à 60 mm Hg pour la systolique et de 20 à 40 mm Hg pour la diastolique, mais elle peut être beaucoup plus marquée et atteindre des valeurs systoliques de 300 mm Hg. La fréquence cardiaque augmente de 10 à 30 pulsations par minute, mais peut atteindre des pics de 100 par minute. Au cours du sommeil REM, le niveau de tension artérielle et les pics lors des variations en apnée sont en moyenne augmentés de 10 mm Hg pour la tension moyenne.

Dans la circulation artérielle pulmonaire, la variabilité de la pression est également très importante. Les pressions absolues dans l'artère pulmonaire varient très fortement avec les inspirations répétitives contre des voies respiratoires fermées, et les pressions artérielles pulmonaires transmuraux varient de 20 à 30 mm Hg pendant une apnée ou une hypopnée. La circulation pulmonaire réagit de manière particulièrement marquée à l'hypoxie, par des montées de pression.

Toute une série de mécanismes physiopathologiques agissant à moyen et long terme ont été mis en évidence. Les AOS tout d'abord peuvent être considérées comme un modèle de l'hyperactivité

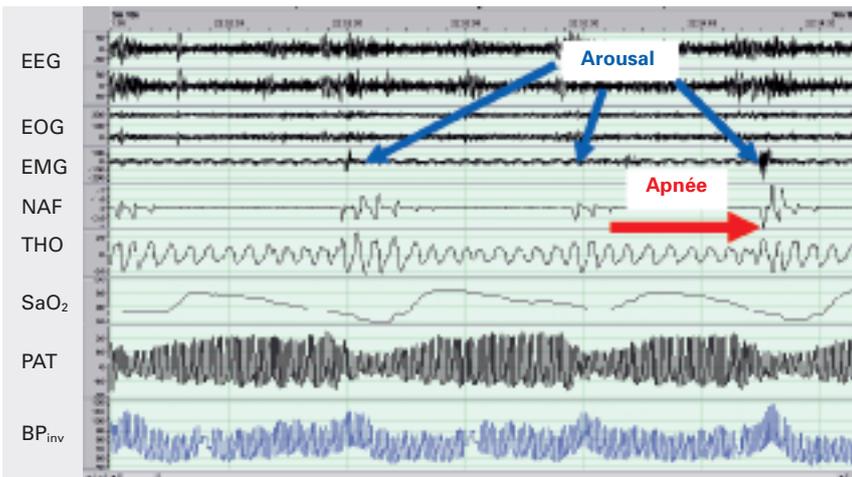


Figure 1

Activité hémodynamique et autonome dans les apnées obstructives du sommeil. Variations de tension artérielle mesurée par voie invasive et tonométrie artérielle périphérique (PAT) pendant des apnées obstructives du sommeil à répétition avec réaction d'éveil centrale (arousal). La polysomnographie enregistre les paramètres suivants: pour la mesure du sommeil électroencéphalographie (EEG), électro-oculographie (EOG), électromyographie (EMG), pour la mesure de la respiration le débit aérien nasal (NAF), les mouvements thoraciques (THO), la saturation d'oxygène (SaO₂) et la tension artérielle invasive continue (BP_{inv}), et pour la mesure de l'activation autonome pendant le sommeil les variations du débit sanguin digital par tonométrie artérielle périphérique (PAT). Les apnées récidivantes sont visibles pendant le sommeil superficiel, qui donne une légère hypoxie épisodique (saturation minimale d'oxygène de 85% chez ce patient, mais des chiffres inférieurs à 70% se voient souvent chez les patients AOS). Les apnées provoquent les réactions dites d'éveil ou arousals. L'arousal est suivi d'une reprise de la respiration et d'une réoxygénation. Fait intéressant, nous voyons des ascensions nettes de la tension artérielle en apnée, mais surtout à la phase d'hyperventilation. Les apnées répétitives provoquent des sautes nocturnes importantes de la tension artérielle, chez ce patient AOS normotendu des oscillations de 35 à 40 mm Hg pour la systolique et 20 mm Hg pour la diastolique. Chez les hypertendus, ces oscillations sont en moyenne deux fois plus importantes. La PAT montre des diminutions nettes d'amplitude du signal pulsatile digital. Elles expriment la diminution de la perfusion sanguine digitale secondaire à la vasoconstriction sympathique lors de l'arousal.

sympathique. Durant les anomalies respiratoires nocturnes avec activations nerveuses centrales consécutives (arousals), l'activité du système sympathique est augmentée et elle le reste pendant la journée. Les catécholamines plasmatiques sont augmentées aussi bien pendant le sommeil que de jour. L'activation des chimiorécepteurs par l'hypoxie et l'hypercapnie, de même que la suppression de l'activité parasympathique centrale sont considérées comme des mécanismes importants dans le déclenchement de l'hyperactivité sympathique. Après un traitement efficace des AOS par CPAP, les catécholamines sont significativement diminuées. De plus, la régulation volumique est modifiée de manière aiguë par l'apnée du sommeil. Sous l'effet des importantes variations négatives de la pression intrathoracique et de l'ascension tensionnelle dans la petite circulation résultant de l'hypoxie, la sécrétion de peptide natriurétique (ANP) est stimulée pendant le sommeil. Cliniquement, ceci se manifeste chez de très nombreux patients par une nycturie. Il semble aussi que le système rénine-angiotensine soit supprimé pen-

dant le sommeil, et peut-être hyperactif pendant la journée. La réactivité du baroréflexe, comme autre régulateur important de la tension artérielle, est diminuée chez les patients AOS, ce qui peut avoir des répercussions négatives sur la correction des pics tensionnels de courte et moyenne durée.

En plus de ces anomalies fonctionnelles, des études de contrôle de cas, de même que plusieurs études d'intervention ont décrit chez les patients AOS des altérations structurales des artères et du cœur comme conséquences des apnées du sommeil. L'hypertrophie ventriculaire gauche associée à une dysfonction systolique et diastolique de la contractilité myocardique, se voit souvent chez les patients AOS. L'intima des grosses artères semble également épaissie.

En résumé, le concept physiopathologique des conséquences cardiovasculaires des AOS se base sur deux piliers:

- les AOS sont un modèle d'activation autonome et de modification des systèmes réglant le tonus vasculaire, tels que le système rénine-angiotensine,
- la recherche la plus récente a documenté les AOS comme étant un modèle de la dysfonction endothéliale avec activation proartériosclérotique généralisée.

Dans les domaines ci-dessus, le traitement des apnées du sommeil par ventilation nocturne sous CPAP a montré que l'élimination des apnées a des effets immédiats sur les catécholamines, le monoxyde d'azote, les radicaux oxygénés libres, les lymphocytes T auxiliaires («helper cells») activés, les molécules d'adhésion ou la CRP très sensible. Quelques études ont même pu montrer une normalisation. Cette réversibilité du facteur AOS par le traitement, phénomène «on/off», est considéré comme une nouvelle preuve importante de la solidité du concept physiopathologique présenté ci-dessus (fig. 2 )

Pour illustrer la complexité de ce sujet, il faut bien préciser ici que les patients AOS ne souffrent pas tous de maladies cardiovasculaires secondaires, et que certaines études n'ont montré aucune relation évidente entre la gravité des AOS et l'apparition de leurs complications cardiovasculaires. Nous pouvons en conclure qu'il doit exister des mécanismes individuels qui compensent ou atténuent les conséquences aiguës et à long terme des AOS. Des phénomènes de «down regulation» par exemple ont en effet été observés au niveau des récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques du cœur et des artères. En d'autres termes, des facteurs individuels, non encore identifiés, peuvent modifier le potentiel de risque des AOS de développer des maladies cardiovasculaires à long terme. Certains mécanismes de régulation génétiquement déterminés doivent être cités ici comme candidats potentiels.

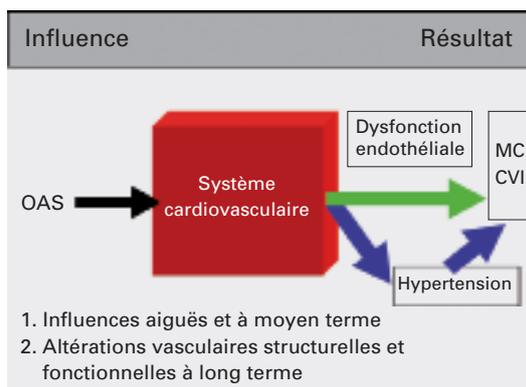


Figure 2

Hypothèse de l'influence des apnées obstructives du sommeil (AOS) sur le système cardiovasculaire (modifié d'après Hedner et al. [1]).

Les AOS provoquent des altérations de la régulation cardiovasculaire à court et moyen terme (par ex. ascension de la tension artérielle, libération de catécholamines, formation de radicaux oxygénés). Les altérations à long terme, influençant la morbidité et la mortalité, sont d'une part l'hypertension artérielle systémique (voie 1) et de l'autre l'influence négative sur la fonction endothéliale/l'accélération de l'artériosclérose (voie 2). Ces deux voies peuvent sans aucun doute agir en synergie.

Abréviations: ICV = insuffisance cérébrovasculaire, MC = maladie coronarienne.

AOS et hypertension artérielle comme exemple de maladie cardiovasculaire manifeste

La plus grande preuve épidémiologique est établie pour la relation causale entre AOS et hypertension artérielle. Jusqu'à 50% des patients ayant des apnées du sommeil diagnostiquées ont également une hypertension artérielle manifeste [1]. Dans les collectifs de patients hypertendus, nous pouvons nous attendre à ce qu'au moins 30% (plutôt même 50%) aient des apnées du sommeil [2]. Les recommandations américaines et européennes pour le diagnostic et le traitement de l'hypertension comprennent donc le diagnostic des apnées du sommeil pour exclure les «causes traitables de l'hypertension», comme avec les tentatives diagnostiques d'exclusion d'autres formes secondaires d'hypertension. Deux grandes études de cohortes, l'une chez 1060 personnes représentatives sélectionnées comme population moyenne, l'autre chez 1190 patients régulièrement suivis par la Marburger Schlafmedizinische Ambulanz, ont pu toutes deux démontrer que la tension artérielle systolique et diastolique augmente proportionnellement à l'importance des apnées du sommeil. Le risque d'hypertension a été significativement augmenté, soit de 50 et resp. 200% avec un index apnée/hypopnée (IAH) de 5 et 15 par heure de sommeil resp. Avec une apnée du sommeil plus importante (IAH >40 par heure de sommeil), le

risque d'hypertension a été multiplié par trois à quatre. Ces relations sont indépendantes d'autres facteurs de risque tels qu'âge, poids corporel, nicotine et alcool ou taux sanguin de cholestérol [3].

La percée scientifique s'est faite avec la première étude prospective sur l'incidence de l'hypertension chez plus de 600 participants de la Wisconsin Sleep Cohort, une étude américaine portant sur des fonctionnaires en activité. Chez ceux qui avaient des apnées du sommeil, l'incidence de l'hypertension était à plus du double de ce qu'elle était chez les sujets sans apnées. La relation était proportionnelle: plus les AOS étaient importantes, plus le risque d'hypertension artérielle était grand. Chez les personnes ayant un IAH >15, le risque d'hypertension était multiplié par 2,9 par rapport à celui du groupe sans apnées du sommeil [4]. Le dernier élément de preuve a été fourni par des études d'intervention contrôlées, qui ont montré que le traitement des apnées du sommeil par CPAP nocturne parvient à abaisser la tension artérielle [5]. Cet effet est, comme prévu, le plus marqué chez les patients hypertendus.

AOS et hypertension pulmonaire

Comme cela a déjà été dit, les apnées obstructives et les hypopnées provoquent d'importantes sautes de la tension artérielle pulmonaire. Une hypertension manifeste dans les artères pulmonaires de jour n'est cependant pas due seulement à des AOS sans complications. Elle se rencontre bien plus chez des patients apnéiques ayant des pathologies pulmonaires coexistantes et une hypoxie chronique significative pendant la journée, ou chez ceux ayant une dysfonction ventriculaire gauche à un stade avancé, avec stase artérielle pulmonaire.

Dysfonction vasculaire et endothéliale

Des fonctions importantes de la régulation de la tension artérielle et des différents processus artériosclérotiques sont remplies principalement à la fois par l'endothélium et la couche musculaire des artères. Les premières études du début des années 1990 ont montré que la réponse tensionnelle à l'hypoxie était plus marquée chez les patients souffrant d'apnées du sommeil que chez les témoins, ce qui a donné lieu à toute une série d'études de la réactivité vasculaire chez de tels patients, études qui ont démontré de façon unanime une réponse modifiée des artères à une stimulation pharmacologique standardisée. Les études de contrôle de cas ont montré que chez les patients AOS, la vasodilatation sous l'effet de l'acétylcholine est diminuée, que la vasoconstriction sous l'effet de la NG-monométhyl-L-arginine

(LNMMA, inhibiteur spécifique compétitif de la NO-synthétase) et de l'angiotensine II est accentuée, et que la vasoconstriction alpha-adrénergique ainsi que la vasodilatation bêta-adrénergique sont diminuées. En résumé, c'est le tableau d'un déséquilibre entre effets constricteurs et dilatateurs au niveau des artères qui pourrait expliquer l'hyperréactivité tensionnelle des patients AOS.

Une autre série d'études a examiné en détail les différentes étapes du processus artériosclérotique. Le point de départ central de toutes ces réflexions est l'hypothèse bien documentée que l'hypoxie apnéique à répétition, avec réoxygénation subséquente, entraîne une production accrue de radicaux oxygénés. Ce processus active une cascade de réactions proinflammatoires dans les artères. Ce sont tout d'abord les facteurs de transcription tels que l'Hypoxia Induced Factor 1 (HIF 1), l'endothéline 1, le Vascular Growth Factor (VEGF) qui sont activés. Les cytokines proinflammatoires activent ensuite les cellules endothéliales, leucocytes neutrophiles, lymphocytes (cellules T) et monocytes. Avec l'expression plus marquée des molécules d'adhésion, les cellules inflammatoires du sang circulant adhèrent aux cellules endothéliales et la migration cellulaire dans les parois artérielles est ainsi initiée. Il a également été possible de démontrer une peroxydation accrue des lipoprotéines chez les patients AOS. La majorité de ces processus est réversible sous traitement par ventilation [6-8]. En conclusion, les AOS doivent être considérées comme une maladie proartériosclérotique.

Résumé

Les AOS ont un effet évident sur la régulation circulatoire et ont été reconnues comme représentant un facteur proartériosclérotique significatif. Leur relation causale avec l'hypertension artérielle est prouvée.

Il y a ainsi potentiellement trois voies physiopathologiques menant à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires (fig. 2): la première est l'hypertension artérielle, la seconde l'accélération du processus artériosclérotique et la troisième l'association des deux premières. Il existe en tout cas des concepts physiopathologiques laissant entendre que les AOS pourraient être un facteur de risque de maladie cardiovasculaire isolé ou synergique. Les données sont de plus en plus nombreuses en faveur d'une surmortalité dans les AOS importantes, fait qui ne peut s'expliquer par les seuls autres facteurs de risque. Deux questions notamment restent ouvertes:

- Faut-il reconnaître n'importe quelle forme d'AOS comme un facteur de risque cardiovasculaire, ou faut-il ne considérer comme tel qu'un certain degré de trouble respiratoire, parfois en association avec une comorbidité ou avec un stress hypoxique spécifique?
- La symptomatologie d'hypersomnie diurne est-elle couplée au risque cardiovasculaire, ce qui ferait que les patients asymptomatiques ayant des AOS de même gravité ne courent pas tous le même risque?

Une première étude montre que les patients n'ayant pas de somnolence diurne ne profitent pas du traitement CPAP sur le contrôle de leur tension artérielle [9].

La réponse à cette dernière question aura de grandes conséquences: quelle stratégie diagnostique faudra-t-il suivre dorénavant pour dépister et réduire un facteur de risque cardiovasculaire potentiellement dangereux? Faut-il ne rechercher que la symptomatologie diurne, ou faut-il étendre cette recherche de façon beaucoup plus large aux troubles respiratoires du sommeil dans la population générale avec des techniques les plus simples possibles, par exemple avec un dépistage systématique?

Références

- 1 Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(2):159-65.
- 2 Stradling JR. Sleep apnoea and systemic hypertension. *Thorax.* 1989;44(12):984-9.
- 3 Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(6):1875-82.
- 4 Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342(19):1378-84.
- 5 Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet.* 2002;359(9302):204-10.
- 6 Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome - an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003;7(1):35-51.
- 7 Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(12):2147-65.
- 8 Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):566-70.
- 9 Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J.* 2006;27(6):1229-35.

Correspondance:

Prof. Ludger Grote
Sleep Disorders Centre
Department Pulmonary Medicine
Sahlgrenska University Hospital
S-41345 Göteborg
Sweden
ludger.grote@lungall.gu.se