

L'apnée obstructive du sommeil est-elle un facteur de risque cardiovasculaire indépendant?

Malcolm Kohler

Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich



SOCIÉTÉ SUISSE DE PNEUMOLOGIE

La prévalence de l'apnée obstructive du sommeil (AOS) est considérable. Il s'agit d'un trouble respiratoire associé au sommeil, caractérisé par un collapsus répété du pharynx lié à des apnées et hypopnées avec désaturations en oxygène et réactions de réveil. Chez presque 30% des sujets adultes d'âge moyen, de multiples apnées/hypopnées obstructives se manifestent durant le sommeil sans augmenter la fatigue diurne (plus de cinq apnées/hypopnées par heure), et 2 à 4% de l'ensemble des adultes des pays occidentaux présentent un syndrome d'apnée obstructive du sommeil moyen à sévère symptomatique (SAOS, plus de 15 apnées/hypopnées par heure avec fatigue diurne). Actuellement l'on ne diagnostique la maladie que chez quelque 15% des patients avec une AOS cliniquement significative: les patients diagnostiqués avec AOS ne représentent donc que «la pointe de l'iceberg». Le traitement standard du SAOS est nocturne et consiste en une ventilation en pression positive continue (CPAP, *continuous positive airway pressure*). La CPAP inhibe l'apparition d'apnées/hypopnées et la fragmentation du sommeil qui en résulte, ce qui exerce un effet bénéfique sur la fatigue diurne et la qualité de vie du patient atteint. Cependant, une part considérable de ces patients ne supporte pas le traitement par CPAP: il s'agit avant tout des patients dont le degré d'AOS est léger et sans fatigue diurne significative.

Chez les patients avec hypertension ou d'autres maladies cardiovasculaires telles que l'ictus cérébral, la cardiopathie ischémique ou la fibrillation auriculaire, on estime que la prévalence de l'AOS peut atteindre 50%, ce qui fait penser qu'il existe un lien entre l'AOS et les maladies cardiovasculaires. Les données probantes en faveur de cette relation s'accumulent et la question se pose de savoir si l'AOS représente réellement un facteur causal indépendant d'importance dans l'apparition des maladies cardiovasculaires et quels sont les mécanismes provoquant les lésions vasculaires dans les cas d'AOS. Récemment, de grands progrès ont été accomplis sur le plan de l'identification des mécanismes pathologiques des lésions vasculaires provoquées par l'AOS. Elle exerce trois effets physiopathologiques immédiats pouvant aller de pair avec une dysfonction endothéliale et des lésions artérielles [1]:

1. Les apnées obstructives ont un lien avec les réactions d'éveil et la fragmentation du sommeil, lesquelles peuvent activer le système nerveux sympathique et entraîner des pics répétitifs de tension artérielle atteignant jusqu'à 60 mm Hg au-dessus de la ligne de base. Ces pics de tension se manifestent à chaque épisode d'apnée et provoquent de multiples stress

mécaniques (*shear-stress*) sur les parois artérielles ainsi qu'une dysfonction endothéliale. En outre, la fragmentation du sommeil et l'activation du système nerveux sympathique entraînent également une augmentation de la résistance à l'insuline.

2. Dans le cadre des hypopnées et des apnées, il se produit des chutes intermittentes de la saturation artérielle en oxygène (hypoxie intermittente). En conséquence, la formation de radicaux d'oxygène se multiplie et le stress oxydatif ainsi que l'inflammation systémique augmentent, ce qui interfère une fois de plus avec la fonction endothéliale. D'autre part, l'hypoxie intermittente exerce un effet hypertensif et mène également à la résistance à l'insuline.
3. Lors d'une apnée obstructive, l'inspiration qui s'efforce en vain de s'opposer à des voies respiratoires supérieures fermées peut créer une dépression intrapleurale allant jusqu'à -65 mm Hg. Ces fluctuations extrêmes de la pression intrapleurale sont à l'origine de stress mécaniques et d'une élévation de la pression transpariétale touchant les parois vasculaires et le cœur.

Actuellement, les données factuelles fournies par les études randomisées contrôlées sont déjà suffisantes pour montrer que le traitement par CPAP entraîne une diminution de la pression sanguine chez les patients atteints du SAOS. Et son efficacité ne semble pas se limiter aux patients symptomatiques: une étude randomisée contrôlée portant sur 359 patients avec AOS et hypertension artérielle (mais sans fatigue diurne) vient de montrer des résultats prouvant qu'un traitement d'une année par CPAP conduit à une réduction légère mais significative de la pression sanguine (systolique: -1,9 mm Hg, diastolique: -2,2 mm Hg) par rapport à un groupe de contrôle sans traitement [2]. Dans cette étude, la diminution de la pression sanguine est bien plus prononcée (systolique: -3,7 mm Hg, diastolique: -3,5 mm Hg) chez les patients faisant preuve d'une bonne observance au traitement (tertile supérieur, >5,65 heures d'utilisation de CPAP par nuit) que chez ceux du groupe de contrôle, ce qui semble indiquer que l'effet exercé sur la pression sanguine dépend entre autres de l'adhérence quotidienne au traitement par CPAP [2].

Les résultats de plusieurs études épidémiologiques prospectives permettent de penser que l'AOS constitue un facteur de risque autonome d'événements ischémiques cardiaques et cérébraux, fatals et non fatals, de troubles du rythme cardiaque et de mortalité totale accrue [3-5]. Une étude prospective récente portant sur 5422 hommes et femmes âgés de plus de 40 ans



Malcolm Kohler

L'auteur certifie qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

dont l'anamnèse n'avait pas révélé d'apoplexie pendant huit ans au moins, la *Sleep Heart Health Study*, a produit des résultats montrant que l'AOS entraîne un risque 3 fois plus élevé de subir un ictus apoplectique [3]. Cette même étude de cohorte a également montré que pendant la période de suivi, l'incidence de la cardiopathie coronaire était plus élevée chez les hommes de moins de 70 ans sans antécédents de cardiopathie ischémique (HR 1,10 pour un accroissement de 10 unités de l'index d'apnées-hypopnées) [4]. De même, on a pu montrer que chez les hommes de moins de 70 ans, l'AOS – particulièrement l'AOS sévère avec un index d'apnées-hypopnées >30 par heure – entraîne une mortalité plus élevée que chez les sujets sans AOS (HR 2,09) [5]. Ces données confirment les résultats d'une étude de cohorte espagnole plus restreinte, publiée il y a quelques années, qui avait constaté que par rapport à des personnes en bonne santé, les sujets avec AOS sévère présentent un risque nettement plus élevé d'événements cardiovasculaires fatals (OR 2,87) et non fatals (OR 3,17) [6].

Mais jusqu'ici, on n'a pas encore établi clairement l'existence d'un lien de cause à effet entre l'AOS et les maladies cardiovasculaires, car il manque des données issues d'études d'intervention randomisées contrôlées utilisant des critères d'évaluation forts, comme les événements cardiovasculaires et la mortalité. Ces études exigent un important investissement en ressources humaines et financières; dans le meilleur des cas, elles vont démontrer que le traitement par CPAP entraîne une diminution du risque d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals. Plusieurs essais multicen-

triques examinant l'effet de la CPAP sur les événements cardiovasculaires ont été conduits sur le plan international, et certains d'entre eux ont déjà été menés à terme. C'est donc avec impatience que nous attendons d'en connaître les résultats.

Correspondance:

PD Dr. Malcolm Kohler

Leitender Arzt

Klinik für Pneumologie

UniversitätsSpital

CH-8091 Zürich

malcolm.kohler@usz.ch

malcolm.k@bluewin.ch

Références

- 1 Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nature Reviews Cardiology* 2010; in press, doi:10.1038/nrcardio.2010.145.
- 2 Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, De la Pena M, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:718–26.
- 3 Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:269–77.
- 4 Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure. *Circulation*. 2010;122:352–60.
- 5 Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLOS Med*. 2009;6(8):e1000132.doi:10.1371/journal.pmed.1000132.
- 6 Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046–53.