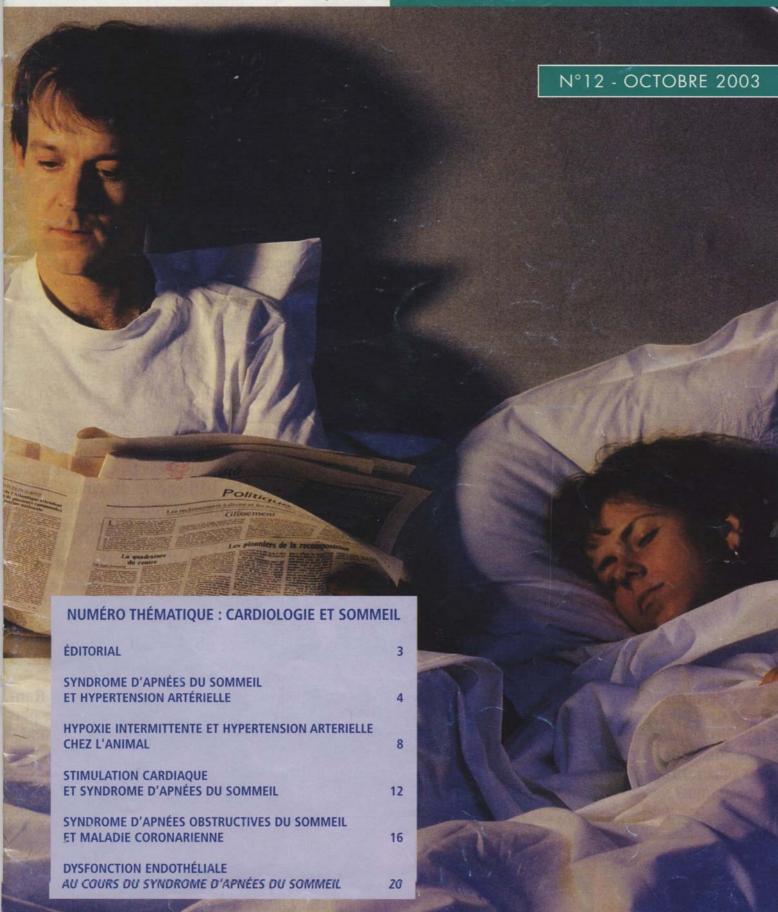
somme I. VIGILANCE

bulletin de la société française

de recherche sur le sommeil





epuis quelques années, un grand nombre d'études cliniques, fondamentales et épidémiologiques démontrent la responsabilité indépendante du syndrome d'apnées du sommeil

(SAS) dans le risque cardiovasculaire. Plusieurs équipes françaises participent à un haut niveau à cette recherche. Elles présentent dans ce numéro spécial "Cardiologie et sommeil" une synthèse de leurs travaux.

Pourtant le diagnostic et le traitement du SAS apparaissent encore souvent difficiles pour nos confrères cardiologues et les rendent réticents à prendre en compte ce syndrome.

La médecine du sommeil s'est considérablement développée depuis 10 ans. En France, le diagnostic et le traitement du SAS sont une activité de routine partagée par les centres du sommeil et les pneumologues.

Le diagnostic repose sur une polygraphie ventilatoire de dépistage, puis sur une polysomnographie de confirmation (un enregistrement du sommeil). Le traitement par pression positive continue est encadré par des sociétés d'assistance respiratoire, qui selon les prescriptions du médecin et le profil du patient. adaptent le matériel et le masque. La tolérance est souvent très bonne et la qualité de vie du patient bien améliorée. Les techniques chirurgicales sont aussi d'indication clarifiée.

Le sommeil, plus généralement, joue un rôle important dans l'équilibre cardiovasculaire. Nous ne détaillerons pas dans cette revue les relations entre insomnie et troubles cardiaques, mais les cardiologues sont souvent confrontés aux troubles du sommeil de leurs patients. Au delà des apnées, bien des troubles cardiovasculaires, troubles du rythme, troubles angineux et quelques traitements comme les \(\beta \)-bloquants peuvent altérer la qualité du sommeil.

Ce numéro se veut une porte ouverte pour encourager plus de recherches et une meilleure connaissance entre les praticiens des deux spécialités.

> Docteur Damien Léger Editeur

sommeil et VIGILANCE

SOMMAIRE

CARDIOLOGIE ET SOMMEIL	
Syndrome d'apnées du sommeil et hypertension artérielle P. Lévy, J.L. Pépin, J.P Baguet, J.M. Mallion	4
Hypoxie intermittente et hypertension artérielle chez l'animal S.H. Launois, P. Lévy	8
Stimulations cardiaques et syndrome d'apnées du sommeil S. Garrigue	12
Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et maladie coronarienne A. Foucher, B. Raffestin	16
Dysfonction endothéliale au cours du syndrome d'apnées du sommeil P.L. Tharaux	20

Syndrome d'Apnées du Sommeil et Hypertension Artérielle

P. Lévy*, J. L. Pépin*, J.P. Baguet** et J.M. Mallion**

EFCR, Laboratoire du Sommeil*, et Cardiologie et Hypertension Artérielle**, CHU de Grenoble et laboratoire HP2*, Faculté de Médecine de Grenoble, 38700 La Tronche

Pr P. Lévy, EFCR, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble Cedex. Tel 04 76 76 55 16, Télécopie: 04 76 76 55 86, E-mail: PLevy@chu-grenoble.fr.

La prévalence du syndrome d'apnées du sommeil chez les sujets d'âge moyen peut être estimée à au moins 2 % chez les femmes et 4 % chez les hommes, ces pourcentages correspondant au nombre de sujets présentant à la fois des apnées et des symptômes diurnes et pouvant de ce fait justifier d'une prise en charge thérape stique spécifique (1-3). Si l'on extrapole ce pourcentage à la population Française, on obtient un chiffre d'au moins 400.000 sujets porteurs d'un SAS signif catif. Ceci ne préjuge cependant pas du nombre de sujets qui nécessiterait un traitement. Il s'agit donc aujourd'hui d'un problème reconnu de santé publique (4) de par sa fréquence (1) mais aussi du fait des morbidités neuropsychiques et cardio-vasculaires (2) qui lui sont attribuées. La morbidité neuropsychique (somnolence diurne excessive, troubles cognitifs...) est facilement imputable au SAOS, essentiellement du fait des modifications drastiques observées sous l'effet du traitement de référence que constitue la Pression Positive Continue (PPC) (5,6). Cette relation "causale" est plus difficile à établir concernant la pathologie cardio-vasculaire.

Physiopathologie

De nombreuses modifications cardio-vasculaires aiguës, reliées aux apnées et aux hypopnées, surviennent au cours du sommeil chez les patients porteurs d'un syndrome d'apnées du sommeil (SAS). Ces modifications hémodynamiques particulières à la pathologie viennent se surajouter aux changements cardio-vasculaires physiologiques spécifiques à chaque état de vigilance.

1) Modifications physiologiques au cours du

Il existe des modifications spécifiques au sommeil lent et au sommeil paradoxal.

Au cours du sommeil lent, il existe une chute progressive, reliée à la profondeur du sommeil lent, de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du débit cardiaque de l'ordre de 10 à15% (7). La chute de la pression artérielle est essentiellement liée à la baisse du débit cardiaque. Ces modifications hémodyramiques, qui sont plus marquées au cours du stade IV de sommeil, sont expliquées par les changements de l'activité autonomique. Les données concernant l'activité autonomique durant le sommeil cont limitées et correspondent essentiellemen à des données microneurographiques c i ont été corrélées aux changements de pression artérielle observés chez l'homme durant le sommeil (8). Il a également été montré que la sympathe tomie chirurgicale limitait la chute de la pression artérielle associée au sommeil lent (9). L'activité parasympathique tend à augmenter durant le sommeil lent (10) et ceci constitue l'essentie de l'explication pour la chute du rythme cardiaque et l'accentuation des phénomènes d'arythmies sinusales, d'éventuels blocs auriculoventricul iires cu premier degré ou de dissociations aur culo-ventriculaires.

Le sommeil paradoxal (S.P.) est associé à des modifications hémodynamiques particulières. Ce stade de sommeil est caractérisé par une atonie musculaire généralisée, mouvements oculaires rapides. Sur le plan hémodynamique, il existe des variations extrêmement rapides de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Des études animales ont permis de démontrer que le tonus sympathique diminue dans les circulations rénales et splanchniques mais augmente dans la circulation musculaire avec respectivement une vasodilatation et une vasoconstriction dans ces différents territoires. Somers et col., au cours d'une étude réalisée chez des sujets normaux, ont enregistré une grande variabilité du rythme cardiaque et de la pression artérielle qui étaient associée avec un niveau d'activité sympathique significativement augmenté par rapport à l'éveil (8).

Les réflexes d'ajustement des paramètres cardiovasculaires sont également modifiés par le sommeil. Il est probable qu'il existe une modulation de la sensibilité des barorécepteurs avec atténuation de l'activité baroréflexe durant les différentes phases de sommeil (10,11).

2) Modifications aiguës survenant au cours du syndrome d'apnées du sommeil (12-15) :

Les patients porteurs d'un syndrome d'apnées du sommeil vont présenter au cours de la nuit des oscillations permanentes de leurs paramètres hémodynamiques. La fréquence cardiaque, la pression artérielle (PA) et le débit cardiaque vont varier de façon incessante du fait de la répétition des événements respiratoires et des changements rapides d'états de vigilance (micro-éveils) induits par ces anomalies ventilatoires. Les réponses cardiovasculaires en terme de fréquence cardiaque, de PA et de débit cardiaque sont le résultat de l'intégration de quatre types de stimuli : l'hypoxémie, l'hypercapnie, les modifications de volume pulmonaire ou de pression intra-thoracique et le micro-éveil. La chute habituelle de PA qui survient au cours de la nuit chez le sujet normal est supprimée chez les patients apnéiques (16-17). Chez un patient porteur d'une hypertension dite essentielle une absence de diminution de la PA nocturne sur le tracé de holter tension doit faire évoquer le diagnostic de SAS.

a) Modifications de la PA au cours des apnées (15) La pression artérielle atteint son niveau le plus bas au début de l'apnée. Le niveau de PA augmente alors progressivement et atteint un niveau maximum quelques secondes après la reprise ventilatoire au moment de l'éveil qui correspond également à la pression œsophagienne la moins négative et à la SaO2 minimale.

Rôle de l'hypoxémie

Il existe une modulation chémosensible de la résistance vasculaire périphérique, essentiellement médiée par une vasoconstriction d'origine sympathique (18). Des corrélations ont été rapportées entre le niveau de désaturation et la variation maximale de pression artérielle au cours du syndrome d'apnées du sommeil mais également au cours d'apnées volontaires chez le sujet normal (19). Le niveau de désaturation explique plus de 30% de la variance de la PA (20). Deux études, incluant une mesure de l'activité sympathique par microneurographie au cours de la nuit chez des patients SAS (21) et à l'éveil au cours d'apnées volontaires (22), montrent que l'hyperoxie supprime la stimulation sympathique et les variations de PA survenant en cours d'apnée. Au contraire le pic de PA survenant à la reprise ventilatoire n'est que partiellement modifié par l'hyperoxie indiquant que d'autres mécanismes sont en cause ou associés.

SOMME etVIGILANCE SYNDROME D'APNÉES DU SOMME

Rôle de l'hypercapnie

L'hypercapnie survenant au cours des apnées est en elle-même un facteur de stimulation sympathique. Le délai entre l'apparition de l'hypercapnie et l'acidification des chémorécepteurs centraux est de l'ordre de 20s. Ceci rend plausible la contribution de l'hypercapnie au pic d'HTA suivant la reprise ventilatoire (23).

Rôle des pressions négatives intra-thoraciques

L'interprétation des oscillations de pression artérielle est compliquée par les fluctuations concomitantes du rythme cardiaque et du volume d'éjection systolique. L'existence de pression intra-thoraciques très négatives pourrait altérer les propriétés mécaniques du ventricule gauche. La restauration brutale, lors de la normalisation de la pression œsophagienne, de la fonction du ventricule gauche pourrait conduire au pic d'HTA suivant l'apnée. Ce mécanisme joue probablement un rôle marginal par rapport aux effets du micro-éveil lui-même (23). Rôle du micro-éveil

L'existence d'un micro-éveil même non respiratoire suffit à engendrer un pic d'HTA. Ceci a été décrit chez le sujet apnéique traité par P.P.C. lors d'une fragmentation du sommeil induite par un stimulus sonore (23) ou lors de micro-éveils induits par des mouvements périodiques de jambes (24). Enfin, chez le sujet normal, le pic de pression artérielle obtenu est proportionnel à l'intensité du microéveil (25). Brooks et col. (26) ont démontré, chez le chien, qu'une fragmentation isolée du sommeil -n'associant donc ni désaturations ni efforts respiratoires anormaux- avait les même effets sur l'évolution nocturne de la PA que les apnées. Cependant, seules les apnées conduisent, chez ces animaux, à l'apparition d'une HTA diurne lors d'une exposition de plusieurs semaines.

Rôle du stade de sommeil au cours duquel survient l'événement respiratoire

Pour un même niveau de désaturation, le pic d'HTA est plus marqué lorsque les apnées surviennent en sommeil paradoxal (12,27).

Conséquences cardio-vasculaires chroniques

Ainsi au cours du Syndrome d'Apnées du Sommeil Obstructif, il existe des réponses cardiovasculaires aiguës et subaiguës et la constitution de conséquences chroniques. Le Système Nerveux Autonome joue un rôle essentiel dans la genèse des réponses aiguës et chroniques de l'organisme et les mécanismes physiopathologiques à l'origine des conséquences cardio-vasculaires chroniques (28).

1) Modifications chroniques du SNA:

L'élévation chronique du tonus adrénergique a été démontrée aussi bien chez l'animal que chez l'homme. La démonstration en a été faite par micro-neurographie au niveau des nerfs sympathiques à destinée musculaire (29,30) ou par mesure des catécholamines plasmatiques ou urinaires (31). L'obésité est considérée comme étant associée à

une augmentation du tonus adrénergique et sa grande prévalence au cours du SAOS pourrait constituer un facteur confondant essentiel. Cependant, une étude récente démontre que l'obésité sans apnées peut ne pas être associée à une augmentation du tonus adrénergique à destinée musculaire évaluée par micro-neurographie (32). La même étude montre d'ailleurs que le tonus adrénergique est augmenté de façon significative chez des obèses qui ont un SAOS modéré "occulte" ou méconnu (IAH=19/h, SaO2 moyenne = 97%), c'est à dire à des niveaux d'hypoxémie pour lesquels une activation sympathique n'était à priori pas attendue. Les mécanismes exacts de cette activation sympathique restent ainsi méconnus.

Par ailleurs, il, a été montré que les sujets apnéiques développent une sensibilité cardio-vasculaire excessive à une stimulation sympathique du fait de modifications de la réponse endothéliale. Les patients apnéiques présentent ainsi un déficit de la vasodilatation NO-dépendante (33) et un déséquilibre entre les influences vaso-constrictrices et vasodilatatrices pouvant favoriser de ce fait l'apparition d'une hypertension artérielle (34). Les sujets hypertendus sans SAS présentent également des anomalies de la vasodilatation NO-dépendante (35). D'autres facteurs métaboliques tels que la résistance à l'insuline peuvent également jouer un rôle (36-40).

Le SAS est également associé à une modification des réponses parasympathiques. Une réactivité parasympathique anormale existe à la fois pendant les apnées et en période diurne lorsqu'on réalise, par exemple, une manœuvre de Valsalva (41,42). Les réponses baroréflexes et des récepteurs pulmonaires à l'étirement lors de manœuvres posturales ou respiratoires sont altérées chez les apnéiques. Ceci signifie que le tonus parasympathique est, en fait, réduit chez les apnéiques (43). Notre équipe en réalisant des tests de stress du système nerveux autonome a également retrouvé une atténuation de la réponse au cours du SAOS (44). La raison pour laquelle les apnéiques développent ces réponses vagales anormales n'est pas élucidée. L'hypoxémie est probablement impliquée puisque l'on sait que, chez les BPCO, le degré d'hypoxémie est corrélé à un allongement de l'intervalle Qtc (45). L'autre hypothèse est que ces ajustements du système parasympathique visent à contrebalancer l'hyperactivité sympathique. De ce point de vue, la normalisation des réponses vagales sous pression positive continue (PPC) ne survient que si l'activité sympathique est elle-même réduite sous traitement.

2) Modifications physiopathologiques et genèse d'une hypertension artérielle :

Les données issues de l'expérimentation animale sont détaillées par ailleurs dans ce numéro. Pour résumer, il existe des arguments expérimentaux reliant la survenue d'apnées et la genèse d'une hypertension artérielle. Brooks et col. ont ainsi démontré en utilisant un modèle chez le chien que la répétition d'évènements apnéiques sur plusieurs semaines était capable d'induire une HTA permanente (26) ce qui n'était pas le cas lors de l'exposition à fragmentation du sommeil comparable, produite par des stimuli auditifs (26). De plus, il semble que les mêmes occlusions réalisées en utilisant ce modèle expérimental sous oxygène n'entraînent pas d'HTA. Ceci mi nimise la contribution à une HTA chronique des micro-éveils et des variations de pression intra-thoracique, au moins dans ce contexte expérimental.

De même, une série d'études chez le rat a également montré qu'une hypoxie intermittente appliquée durant 35 jours n'induit d'HTA diurne que si les chémorécepteurs carotidiens et le système sympathique sont intacts (46-47). Dans ce contexte, si on considère l'ensemble des facteurs qui peuvent être responsables d'une augmentation des résistances vasculaires périphériques (18,48), on retrouve la mise en jeu de différents mécanismes (vasopressine, effets directs de la stimulation sympathique....) parmi lesquels une activation chémoréflexe (18). Il existe des arguments concernant le rôle du chémoréflexe chez l'homme. La désactivation du chémoréflexe par l'inhalation de 100% d'oxygène durant 15 minutes entraîne une baisse significative du tonus sympathique musculaire (micro-neurographie) et de la pression artérielle moyenne chez les apnéiques ce qui n'est pas le cas chez les obèses non-apnéiques constituant le groupe contrôle (12).

3) Effets du traitement du SAOS:

La pression positive continue (PPC) constitue le traitement de référence du SAS. Elle supprime les événements respiratoires, restaure une qualité de sommeil normale et fait disparaître la somnolence diurne. Ses effets sur l'hypertension artérielle sont beaucoup moins spectaculaires. Les dernières études contrôlées contre placébo ont montré des améliorations comprises entre 2 et 10 mm Hg de la pression artérielle moyenne diurne (49-51). Ces résultats dépendent de la sévérité du SAOS, et en particulier de l'importance des désaturations nocturnes mais aussi du pourcentage d'hypertendus dans la population étudiée, du degré d'HTA lorsqu'elle existe et du traitement médicamenteux de celle-ci.

Somers et col. ont montré que la PPC permet de ramener le niveau moyen d'activité sympathique en sommeil lent à une valeur inférieure à celle de l'éveil, comme cela est retrouvé chez le sujet normal (30). De même, les dosages urinaires de cathécholamines ont été retrouvés significativement abaissés au long cours après trachéotomie ou PPC (52,53). La réduction de l'activité sympathique diurne semble exister sous PPC et être corrélée à l'utilisation de la PPC (54). De façon comparable, nous avions démontré que les tests de stress du SNA se normalisent sous PPC chez ces patients, excepté chez les apnéiques inobservants (55).

60

6

Données épidémiologiques et cliniques

Le rôle du SAOS dans la genèse de l'hypertension artérielle est maintenant bien établi et plusieurs publications récentes viennent de le confirmer. Ainsi, le risque relatif (RR) est confirmé par la plus grande étude jamais réalisée (Etude coopérative nationale aux US, National Sleep Heart Study, n=6132), même si ces résultats sont ceux de l'analyse transversale pour l'instant. En effet, il s'établit entre 1,37 et 2,27 pour un index d'apnées - hypopnées (IAH) supérieur à 30 par heure (56). Peutêtre plus démonstratifs sont les résultats du suivi de la cohorte du Wisconsin (57). En effet, la survenue d'une hypertension artérielle est établie dans cette étude sur la base d'un suivi à 4 et 8 ans, en fonction des constatations initiales en particulier polygraphiques. Ainsi, lorsque l'IAH initial est compris entre 0 et 5, le RR est 1,42 ; il est à 2,03 lorsque l'IAH compris entre 5 et 15 et à 2,89 lorsque l'IAH est égal ou supérieur à 15. Toutes ces valeurs sont ajustées pour les facteurs confondants comme le statut tensionnel initial, les paramètres anthropométriques habituels, la consommation d'alcool ou de tabac. De plus, l'évaluation prospective longitudinale conforte l'hypothèse du SAOS comme facteur causal de l'HTA.

La régression de la PA ou la diminution de la prise médicamenteuse anti-hypertensive ne sont pas établies définitivement. La raison essentielle est le caractère multi-factoriel de ces pathologies cardio-vasculaires et une probable prédisposition génétique décisive pour développer la maladie ou empêcher sa régression sous traitement après une "exposition" comparable aux apnées et à leurs conséquences (déstructuration du sommeil, variations des pressions intra-thoraciques et hypoxie intermittente).

L'identification d'un facteur de risque indépendant est complexe. C'est une question très controversée, en particulier à la suite de la publication d'une réévaluation critique des travaux publiés dans ce domaine (58,59). Au-delà de l'aspect polémique et caricatural de la critique portée à l'ensemble des données publiées dans le domaine (60), établir le SAOS comme un facteur de risque indépendant se heurte non seulement à l'aspect multi-factoriel évoqué précédemment mais aussi à la notion de risques préalablement établis et donc considérés à priori comme définitivement établis. Or, ces facteurs de risque n'expliquent qu'une partie de la variance de la pression artérielle ou des autres éléments de morbidité, cardio-vasculaire dans des études où l'éventualité d'anomalies respiratoires au cours du sommeil a été totalement ignorée et aurait été éventuellement une variable explicative pertinente. C'est ce qui conduit Ian Wilcox et col. à évoquer le syndrome Z comme un cadre nosologique d'interaction entre SAOS, facteurs de risque vasculaire et maladies cardiaques (61), c'est à dire une association hypertension, obésité viscérale, résistance à l'insuline, hyperlipidémie et

SAOS. Cependant, il est vrai que les preuves d'une relation causale entre SAOS et HTA restent un peu limitées (62). Aucune des études établissant le SAOS comme un facteur de risque indépendant n'a pris en compte la totalité des autres facteurs de risque notamment la distribution des graisses (obésité viscérale). C'est ce qui amène le groupe d'Oxford, en revoyant l'ensemble des données disponibles, à considérer qu'il existe chez l'homme une rélation indépendante entre SAOS et PA diurne mais que son ampleur et sa signification clinique restent à établir précisément (62-64).

La prévalence du SAS au sein d'un groupe de sujets hypertendus est au moins 3 fois plus importante que celle de sujets normotendus (65). Si l'on stratifie précisément les données en fonction de la masse corporelle (IMC), il existe une relation significative entre l'Index d'Apnées et Hypopnées (IAH) et la PA (65-67). Cependant cette relation est beaucoup plus étroite chez les sujets de moins de 50 ans que chez les sujets plus âgés (68). La régulation cardio-vasculaire est différente avec le vieillissement et ce pourrait être une partie de l'explication (69). En particulier, la réponse pressive à l'hypoxie, très augmentée au cours du SAOS (70), pourrait être altérée voire absente chez les sujets âgés (71). Ceci traduit en tout cas une atténuation globale de la réponse réflexe du Système Nerveux Autonome avec le vieillissement (72). L'hypotension au cours de l'apnée a été démontrée comme un facteur physiopathologique intervenant au cours de l'AVC du sujet âgé. L'observation d'une relation différente entre SAOS et PA chez les sujets âgés traduit peut-être un risque moindre d'HTA mais accru d'AVC à stimulation adrénergique égale.

Quand faut-il suspecter un syndrome d'apnées du sommeil face à un patient hypertendu ?

En pratique, chez tout sujet porteur d'une hypertension qui présente une somnolence diurne excessive, d'autant plus que l'un des autres signes majeurs (ronflement, par exemple) lui est associé, une recherche de Syndrome d'Apnées du Sommeil devrait être effectuée (73).

L'appréciation de la somnolence diurne excessive peut être faite en pratique clinique par une échelle subjective comme l'échelle d'Epworth qui comprend 8 items évaluant le degré de somnolence dans des situations de la vie courante (74). Le SAS étant une pathologie fréquente dont le traitement est efficace, doit systématiquement être recherché chez un hypertendu présentant une symptomatologie évocatrice avec, en particulier un score d'Epworth ≥ 12/24.

Enfin, dans certains sous-groupes d'hypertendus, l'incidence de SAOS est très importante. Elle atteint par exemple 85% au cours de l'HTA réfractaire (75).

Incidences thérapeutiques

La présence d'un SAS isolé ou en association avec une HTA doit conduire à prendre plus particulièrement en charge les sujets qui ont un risque potentiel plus grave en terme de morbidité cardiovasculaire.

La constatation d'une HTA associée à un SAS doit-elle conduire à une attitude thérapeutique spécifique?

En premier lieu, un traitement classique par PPC du SAS permet-il de corriger les anomalies tensionnelles ? Comme on l'a vu, les données récentes évaluant pression efficace contre pression placébo ont montré que la réduction de la pression artérielle obtenue en quatre semaines était comprise entre 2 et 10 mm Hg de PA moyenne sur 24 heures selon le niveau d'hypertension et la sévérité du SAOS (49-51). Les patients présentant le plus de désaturations nocturnes sont ceux chez lesquels la réduction de PA était la plus marquée (50). Il a été montré par ailleurs que le traitement par PPC était susceptible de réduire des HTA résistantes (75). Enfin, la PPC transforme une proportion importante des sujets "non-dipper" en "dipper". Y a t-il enfin un traitement spécifique de l'HTA associée à un SAS ? La seule étude à laquelle on puisse faire référence est celle réalisée par Kraiczi et col. (76) qui compare les effets de différentes classes thérapeutiques antihypertensives : Aténolol, Amlodipine, Enalapril, Hydrochlorothiazide, Losartan. Ils concluent que l'Aténolol serait le traitement le plus efficace. A noter que dans cette étude, la sévérité du SAS et la qualité de vie ne sont pas significativement modifiées par l'un de ces traitements.

Conclusion

Le Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil est une maladie fréquente touchant au moins 4 à 6% des adultes entre 30 et 60 ans, touchant plus les hommes (sex ratio : 3 pour 1). Tous les sujets atteints ne sont pas en surcharge pondérale (50 % seulement en 2003). Les deux signes cliniques essentiels sont le ronflement nocturne et la somnolence diurne ou un équivalent mineur tel que sommeil non réparateur ou asthénie matinale. Une échelle de somnolence simple telle que l'échelle d'Epworth peut aider à identifier les patients. Le SAOS est aujourd'hui reconnu comme une cause d'HTA et un facteur de risque indépendant important pour le risque cardiovasculaire. L'association d'un SAS et d'une HTA est fréquente. La recherche d'un Syndrome d'Apnées du Sommeil chez un sujet porteur d'une HTA et symptomatique est nécessaire et devrait jouer un rôle essentiel au cours du bilan d'une HTA essentielle. De même, une HTA résistante pourrait être fréquemment en rapport avec un SAS. A de multiples égards, les anomalies respiratoires au cours du sommeil devraient ainsi constituer une préoccupation importante dans le cadre du diagnostic et de la prise en charge de l'HTA.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. YOUNG T, PALTA M, DEMPSEY J, SKATRUD J, WEBER S. BADR S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-1235.
- 2. STROHL K. P., REDLINE S. Recognition of Obstructive Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:279-289.
- LAVIE P. Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness. Sleep 2002;25:312-8.
- 4. PHILLIPSON EA. Sleep apnea A major public health problem. N Engl J Med 1993;328:1271-3.
- 5. LIISTRO G, AUBERT G, RODENSTEIN D.O. Managemen of Sleep Apnoea Syndrome. Eur Respir J 1995;8:1751-1755.
- 6. PÉPIN JL, KRIEGER J, RODENSTEIN D, CORNETTE A, SFORZA E, DELGUSTE P, DESCHAUX C, GRILLIERY, LÉVY P. Effective compliance during the first three months of CPAP: a European prospective study in 121 patients. Am J Resp Crit Care Med 1999, in press.
- 7. KHATRI IM, FREIS ED. Hemodynamic changes during sleep. J Appl Physiol 1967,22,867-73.
- 8. SOMERS VK, DYKEN ME, MARK AL, ABBOUD FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. N Engl J Med 1993,328,303-7.
- BACCELLI G, GUAZZI M, MANCIA G, ZANCHETTI A. Neural and non-neural mechanisms influencing circulation during sleep. Nature 1969,223,184-185.
- 10. FURLAN R, GUZZETTI S, CRIVELLARO W, ET AL. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variability's in ambulant subjects. Circulation 1990,81,537-547.
- 11. PARATI G, RIENZO MD, BERTINIERI G ET AL. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24 hour intra-arterial blood pressure in humans. Hypertension 1988;12:214-22.
- 12. NARKIEWICZ K, VAN DE BORNE PJH, MONTANO N, DYKEN ME, PHILLIPS BG, SOMERS VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 1998: 97-943-945.
- 13. WEISS JW, REMSBURG S, GARPESTAD E, RINGLER J, SPARROW D, PARKER A. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. Sleep 1996; 19:388-397.
- 14. GARPESTAD E, KATAYAMA H, PARKER JA, RINGLER J, LILLY J, YASUDA T. MOORE RH, STRAUSS HW, WEISS JW. Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas J Appl Physiol 1992, 73,1743-1748.
- 15. STOOHS R, GUILLEMINAULT C. Cardiovascular changes associated with the obstructive sleep apnea syndrome. J Appl Physiol 1992, 72, 582-589.
- 16. PANKOW W, NABE B, LIES A, BECKER H, KOHLER U, KOHL FV, LOHMANN FW. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. Chest, 1997,112:1253-1258.
- 17. PORTALUPPI F, PROVINI F, CORTELLI P, PLAZZI G, BERTOZZI N, MANFREDINI R, FERSINI C, LUGARESI E. Undiagnosed sleep-disordered breating among male nondippers with essential hypertension. J. Hypertens1997, 15:1227-1233.
- 18. TRZEBSKI A. Arterial chemoreceptor reflex and hypertension. Hypertension 1992, 19,562-566.
- 19. VAN DEN AARWEG JG, KAREMAKER JM. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia. J Appl Physiol 1992,72:821-827.
- 20. SHEPARD JW. Hemodynamics in obstructive sleep apnea. In: Fletcher EC, ed. Abnormalities of respiration during sleep. Orlando, FL: Grune and stratton, 1986:39-62.
- 21. LEUENBERGER U, JACOB E, SWEER L, WARAVDEKAR N, ZWILLICH C, SINOWAY L. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. J Appl Physiol 1995, 79,581-588.
- 22. MORGAN BJ, DENAHAN T, EBERT TJ. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs asphyxia during voluntary apnea. J Appl Physiol 1993, 74,2969-2975.
- 23. RINGLER J. BASNER RC, SHANON R, ET AL. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevation after obstructive apneas. J App Physiol 1990, 69, 2143-8.
- 24. ALI NJ, DAVIES RJ, FLEETHAM JA, STRADLING JR. Periodic movements of the legs during sleep associated with rises in systemic blood pressure. Sleep 1991, 14, 163-5.
- DAVIES RIO, BELT PJ, ROBERTS SJ, ALI NJ, STRADLING JR. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. J Appl Physiol 1993, 74, 1123-30.
- 26. BROOKS D, HORNER RL, KOZAR LF, RENDER-TEIXERA CL, PHILLIPSON EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. J Clin Invest 1997, 99, 106-109.
- 27. GARPESTAD E, RINGLER J, PARKER JA, REMSBURG S,

- WEISS JW. Sleep stage influences the hemodynamic response to obstructive apneas Am J Respir Crit Care Med 1995,152,199-203.
- 28. SMITH RP, VEALE D, PÉPIN IL, LÉVY PA. Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system. Sleep Med Rev 1998; 2: 69-92.
- CARLSON JT, HEDNER J, ELAM M, EJNELL H, SELLGREN J, WALLIN BG. Augmented resting sympathe tic activity in awake patients with obstructive sleep apnoea. Chest 1993;103:1763-1766.
- 30. SOMERS VK, DYKEN ME, CLARY MP, ABBOUD FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest 1995; 96: 1897-1904.
- 31. COY TV, DIMSDALE JE, ANCOLI-ISRAEL S, CLAUSEN J. Sleep apnoea and sympathetic nervous system activity: a review. J Sleep Res 1996; 5: 42-50.
- 32. NARKIEWICZ K, VAN DE BORNE P, COOLEY RL, DYKEN ME, SOMERS VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without Obstructive Sleep Apnea. Circulation 1998;98:772-6.
- HEDNER JA, CARLSON J, RANGEMARK C. Reduced endothelium-dependant vascular relaxation in patients with sleep apnoea. J Sleep Res 1994;3(suppl):101.
- 34. HEDNER JC. Daytime waking autonomic function and vascular control in OSA. J Sleep Res 1995;4(suppl):171-175.
- CALVER A, COLLIER J, MONCADA S, VALLANCE P. Effect of intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension:the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. Hypertension 1992;10:1025-1031.
- 36. STROHL KP, NOVAK RD, SINGER W, CAHAN C, BOEHM KD, DENKO CW, HOFFSTEIN VS. Insulin levels, blood pressure and sleep apnoea. Sleep 1994;17:614-618.
- LANDSBERG L. Hyperinsulinaemia: possible role of obesity induced hypertension. Hypertension 1992;19(suppl 19):61-66.
- 38. STOOHS RA, FACCHINI F, GUILLEMINAULT C. Insulin resistance and sleep-disordered breathing in health humans. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:170-174.
- 39. IP MS, LAM B, NG MM, LAM WK, TSANG KW, LAM KS Obstructive Sleep Apnea is independently associated with insulin resistance. AJRCCM 2002;165:670-6.
- 40. PUNJABI NM, SORKIN JD, KATZEL LI, GOLDBERG AP, SCHWARTZ AR, SMITH PL. Sleepdisordered breathing and insuline resistance in middle-aged and overweight men. AJRCCM 2002;165:677-82.
- 41. ANDREAS S, HAJAK G, BRESKA BV, RUTHER E, FREUZER H. Changes in heart rate during obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 1992;5:853-857.
- 42. HANLY PJ, GEORGE CF, MILLAR TW, KRYGER MH. Heart rate response to breath-hold, Valsalva and Mueller manoeuvres in obstructive sleep apnoea Chest 1989;95:735-739.
- 43. SFORZA E, PARCHI P, CONTIN M, CORTELLI P, LUGARESI E. Do autonomic cardiovascular reflexes predict the nocturnal rise in blood pressure in obstructive sleep apnoea? Blood Pressure 1994;3:29:302.
- VEALE D, PÉPIN JL, LEVY PA. Autonomic stress tests in obstructive sleep apnea syndrome and snoring. Sleep 1992;15:505-513.
- 45. STEWART AG, WATERHOUSE JC, HOWARD P. The QTc interval, autonomic neuropathy and mortality in hypoxaemic COPD. Respir Med 1995;89:79-84.
- 46. FLETCHER EC, LESSKE J, CULMAN J, MILLER CC, UNGER T. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation due to episodic hypoxia. Hypertension1992;20:612-19.
- 47. FLETCHER EC, LESSKE J, BEHM R, MILLER CC, UNGER T. Carotid chemoreceptors, systemic blood pressure and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. J Appl Physiol 1992;72:1978-84.
- 48. FLETCHER EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. Am J Med 1995;98:118-28.
- 49. FACCENDA JF, MACKAY TW, BOON NA, DOUGLAS NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 344–48.
- 50. PEPPERELL JCT, RAMDASSINGH-DOW S, CROSTHWAITE N, MULLINS R, JENKINSON C, STRADLING JR, DAVIES RIO. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. Lancet 2001; 359: 204–10
- 51. BECKER HF, JERRENTRUP A, PLOCH T, GROTE L, PENZEL T, SULLIVAN CE, PETER JH. Effects of nasal continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2003;107:68-73
- 52. HEDNER J, DARPÖ B, EJNELL H, CARLSON J, CAIDAHL K. Reduction in sympathetic activity after long-term

- CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. Eur Respir J 1995;8:222-229.
- 53. FLETCHER EC, MILLER J, SCHAAF JW, FLETCHER JG. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. Sleep 1987;10:35-44.
- 54. WARAV DEKAR NV, SINOWAY LI, ZWILLICH CW, LEUENBERGER UA. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1333-1338.
- VEALE D, PÉPIN JL, WUYAM B, LEVY P. Abnormal autonomic stress responses in Obstructive Sleep Apnoea Syndrome are reversed by nasal continuous positive airway pressure. Eur Respir J 1996; 9:2122-6.
- 56. NIETO FJ, YOUNG TB, LIND BK, SHAHAR E, SAMET JM, REDLINE S, D'AGOSTINO RB, NEWMAN AB, LEBOWITZ MD, PICKERING TG. Association of Sleepdisordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. JAMA 2000;283:1829-36.
- 57. PEPPARD PE, YOUNG T, PALTA M, SKATRUD J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000;342:1378-84.
- 58. WRIGHT J, JOHNS R, WATT I, MELVILLE A, SHELDON T. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airway pressure: a systematic review of the research evidence. Br Med J 1997;314851-860.
- 59. WRIGHT J, SHELDON T. Sleep apnoea and its impact on public health. Thorax 1998;53:410-3.
- 60. STRADLING J. Sleep apnoea and the misuse of evidencebased medicine. Lancet 1997;349:201-2.
- 61. WILCOX I, MCNAMARA G, COLLINS FI, GRUNSTEIN RR. SULLIVAN CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. Thorax 1998;53:x25-28.
- 62. DAVIES RIO. Cardiovascular aspects of obstructive sleep apnoea and their relevance to the assessment of the efficacy of nasal continuous positive airway pressure therapy. Thorax 1908-53-416-18
- 63. STRADLING J, DAVIES RIO. Sleep apnoea and hypertension- what a mess. Sleep 1997;20:789-93.
- 64. PEPPERELL JCT, DAVIES RJO, STRADLING JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea. Sleep Med Rev. 2002;6:157-73.
- 65. HLA KM, YOUNG TB, BIDWELL T, PALTA M, SKATRUD JB, DEMPSEY J. Sleep Apnea and hypertension a population-based study. Ann Intern Med 1994;120:382-388.
- 66. CARLSON JT, HEDNER JA, EINELL H, PETERSON LE. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:72-77.
- KISELAK J, CLARK M, PERA V, ROSENBERG C, REDLINE S. The association between hypertension and sleep apnea in obese patients. Chest 1993;104:775-780.
- 68. MCGINTY D, BEOHM E, STERN N, LITTNER M, SOWERS J, REIGE W. Nocturnal hypotension in older men with sleep-related breathing disorders. Chest 1988;94:305-311.
- KREGEL KC. Alterations in autonomic adjustments to acute hypoxia in conscious rats with aging. J Appl Physiol 1996;80:540-546.
- HEDNER J, WILCOX I, LAKS I, GRUNSTEIN RR, SULLIVAN CE. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1992;146:1240-5.
- 71. KENNEY WL, ARMSTRONG CG. Reflex peripheral vasoconstriction is diminished in older men. J Appl Physiol 1996;80:512-515.
- 72. SUGIYAMA Y, MATSUKAWA T, SHAMSUZZAMAN ASM, OKADA H, WATANABE T, MANO T. Delayed and diminished pressor response to muscle sympathetic nerve activity in the elderly. J Appl Physiol 1996;80:869-875.
- 73. SILVERBERG DS, OKSENBERG A, IAINA A. Sleep related breathing disorders are common contributing factors to essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. AJH 1997;10:1319-25.
- 74. JOHNS MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. Sleep 1991;14:540-5.
- 75. LOGAN AG, TKACOVA R, PERLIKOWSKI SM, LEUNG RS, TISLER A, FLORAS JS, BRADLEY TD. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. Eur Resp J 2003;21:241-7.
- 76. KRAICZI H, HEDNER J, PEKER Y, OROTE L. Comparaison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlothiazide and lasartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep ampnea. Am. J. Respir. Crit Care Med. 2000; 161:1423-1428

Hypoxie intermittente et hypertension artérielle chez l'animal

S. H. Launois, P. Lévy

Laboratoire Hypoxie PhysioPathologie, Université Joseph Fourier, Laboratoire du Sommeil, CHU de Grenoble

Laboratoire HP2 - UFR Médecine Pharmacie - Domaine de la Merci - 38706 La Tronche Cedex - 04 76 63 74 13 - sandrine.launois-rollinat@ujf-grenoble.fr

Mots-clés

Apnées du sommeil; rat; souris; pression artérielle;

Résumé

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) s'accompagne d'une morbidité cardiovasculaire accrue et plus particulièrement d'une hypertension artérielle systémique (HTA) diurne. Les facteurs impliqués dans la genèse de cette HTA sont l'hypoxie transitoire et le micro-éveil qui accompagnent chaque apnée. Afin d'examiner le rôle de l'hypoxie intermittente (HI) dans la survenue d'une HTA au cours du SAS, des modèles animaux ont été mis au point. Le modèle le plus utilisé consiste à exposer des rongeurs (rats, souris) à des cycles d'hypoxieréoxygénation de durée et de sévérité variables pendant plusieurs semaines. A la fin de l'exposition, des études in vivo ou in vitro permettent de décrire les anomalies induites par l'HI.

Ce modèle a permis d'établir que la réponse hémodynamique immédiate à une hypoxie aiguë consiste en une augmentation transitoire de la pression artérielle (PA), tandis que l'exposition prolongée à l'HI entraîne une augmentation chronique de la PA systémique d'environ 10 à 20 mmHg. Par ailleurs, chez le rat et la souris, l'HI modifie la réactivité vasculaire. Immédiates ou chroniques, les conséquences hémodynamiques de l'hypoxie sont complexes et dépendent de l'équilibre entre des effets périphériques et centraux, essentiellement médiés par le système nerveux sympathique (stimulation des chémorécepteurs périphériques, du système rénine-angiotensine, des centres de régulation autonomique). Les effets cellulaires de l'hypoxie sont impliqués dans des anomalies vasculaires qui participent aux anomalies hémodynamiques. Le caractère intermittent de l'hypoxie est à prendre en considération car la répétition de cycles hypoxie-réoxygénation est susceptible d'entraîner un stress supplémentaire par rapport à l'hypoxie continue.

Les modèles d'HI chez le rongeur ont l'avantage de n'exposer les animaux qu'à un stimulus, l'HI, permettant ainsi d'étudier la part qui revient à l'HI seule dans un certains nombre d'anomalies rencontrées dans le SAS (hypertension artérielle, mais aussi insuffisance coronaire, troubles cognitifs, etc.). Cependant l'avantage de ce modèle constitue aussi une limite dans la mesure où dans le SAS, l'HI est associée à d'autres facteurs de stress cardiovasculaire.

Malgré ces limites, le modèle d'HI chez le rongeur a fait la preuve de son utilité et de sa pertinence clinique et devrait permettre l'étude des effets cellulaires de l'HI, en particulier des modifications précoces qui précèdent l'établissement d'une hypertension artérielle systémique franche.

Introduction

Une association entre affections cardiovasculaires et syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est établie de longue date (1). Pour l'une de ces affections, l'hypertension artérielle systémique, des données expérimentales et épidémiologiques ont permis de conclure que cette association n'était pas liée à des facteurs de risque communs tel que l'obésité, mais qu'il existe un lien de causalité entre évènements respiratoires nocturnes et hypertension artérielle (HTA) diurne. Plusieurs études épidémiologiques démontrent que la présence d'évènements respiratoires nocturnes s'accompagne d'une pression artérielle diurne élevée, suivant une courbe "dose-réponse", indépendamment de l'obésité (2-5). Ces données cliniques sont confirmées par des travaux expérimentaux : chez le chien, la répétition d'apnées obstructives expérimentales pendant le sommeil est suivie d'une augmentation de la pression artérielle durant la journée. La pression artérielle revient progressivement à la normale lorsque l'on rétablit une respiration nocturne normale (6). Au cours du syndrome d'apnées du sommeil, chaque épisode d'obstruction pharyngée s'accompagne d'efforts inspiratoires intenses et d'une désaturation progressive en oxygène. La majorité des apnées se terminent par un microéveil, à la suite duquel la ventilation reprend. Lorsque le patient s'est rendormi, une nouvelle apnée survient et le cycle se répète. Les patients porteurs d'un SAS sont donc exposés simultanément et de manière répétée à une hypoxie intermittente (HI), une fragmentation du sommeil et des variations intenses de pression intra-thoracique.

A court terme, ces oscillations respiratoires s'accompagnent d'oscillations caractéristiques de la pression artérielle (7). En effet, la pression artérielle augmente brutalement quelques secondes après la fin de l'apnée pour atteindre un maximum d'environ 120% de la valeur de base (avant le micro-éveil). La pression artérielle se normalise ensuite, soit avant, soit pendant l'apnée suivante. A long terme, des anomalies tensionnelles diurnes peuvent apparaître : 20 à 50 % des patients apnéiques sont hypertendus (1,8), et inversement, 20 à 30% des patients hypertendus présentent des apnées obstructives du sommeil (9,10). Sous traitement efficace par pression positive continue, la PA diminue ou se normalise chez la plupart des patients

Afin de mieux comprendre la genèse de l'HTA du SAS, les conséquences cardiovasculaires de l'hypoxie intermittente, de la fragmentation du sommeil et des facteurs mécaniques sur la pression artérielle ont été étudiées chez l'homme et chez l'animal. En ce qui concerne la réponse immédiate, l'hypoxie intermittente seule et la survenue isolée d'un micro-éveil sont chacune susceptibles d'entraîner une élévation transitoire de pression artérielle, la survenue d'efforts thoraciques intenses jouant un rôle vraisemblablement minime (12). En revanche, la survenue d'une HTA diurne chronique ne serait liée qu'à l'exposition à l'hypoxie intermittente (13,14). Les interactions entre hypoxie intermittente et micro-éveils ne sont pas connues et leur contribution respective à la physiopathologie des anomalies tensionelles du SAS n'est pas établie.

Une meilleure prise en charge du risque tensionel dans le SAS passe par une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques qui contribuent au développement de l'HTA, notamment des effets de l'hypoxie intermittente

Modèles animaux d'hypoxie intermittente

L'étude des effets de l'HI sur la pression artérielle chez l'homme est délicate. En effet, chez les patients, l'histoire naturelle du SAS est n'est pas connue, la sévérité de l'HI varie d'un sujet à l'autre et les effets de l'HI sont difficiles à différencier de ceux des micro-éveils ou des facteurs de risque et pathologies associés. Chez les volontaires sains, si l'exposition à court terme à l'HI est possible (15), l'exposition chronique pose des problèmes pratiques évidents. Des modèles animaux ont donc été développés pour pallier à ces obstacles et permettre d'examiner les effets des cycles hypoxie-réoxygénation dans des conditions bien définies.

L'équipe de E. Fletcher a été la première à valider un modèle d'exposition chronique à l'HI chez le rat (16). Dans ce modèle, des rats mâles Wistar ou Sprague-Dawley sont placés dans des cages individuelles en plexiglas et exposés à des cycles de 12 secondes d'hypoxie (FIO2=3%) et 18 secondes de réoxygénation, à raison de 2 cycles par minute 8 heures par jour pendant la période de repos, pendant 35 jours consécutifs. Le retentissement de la baisse de la FIO2 sur l'animal a été validé par des mesures de la saturation en O2 et des gaz du sang artériel (16,17). A titre d'exemple, une FIO2 de 3 à 5% dans la cage d'exposition s'accompagne d'une SaO2 d'environ 70%. D'autres équipes, dont la nôtre, ont mis au point des modèles similaires, avec des stimuli légèrement différents pour l'exposition aiguë (18) ou chronique (17,19-23) à l'HI. Ce type de dispositif expérimental a été également utilisé chez la souris (24). Enfin, le mode d'exposition a été récemment adapté de manière à permettre l'exposition de rats (25) ou de souris (26) à l'hypoxie uniquement pendant le sommeil, par analogie avec le SAS. Enfin, ce type de dispositif expérimental a été également utilisé chez la souris (24). Les animaux exposés à l'hypoxie sont habituellement comparés à deux types de contrôles : d'une part, des rats soumis à un stimulus "sham" et d'autre part, des rats non manipulés.

Ce modèle permet de faire varier la durée d'exposition et la profondeur de l'hypoxie, d'obtenir des groupes d'animaux homogènes, de contrôler les facteurs de stress associés et, bien sûr, de réaliser des manipulations ou des enregistrements invasifs, par exemple du système nerveux sympathique, qui sont impossibles à réaliser chez l'homme. Il est aussi possible de tester l'influence de facteurs génétiques sur la réponse pressive à l'HI (27,28), voire d'utiliser des souris transgéniques.

Dans d'autres espèces (chien, porc, chat), l'impact de l'hypoxie intermittente sur la réponse pressive immédiate et chronique a été étudié indirectement en éliminant l'hypoxie transitoire induite par des obstructions expérimentales (29-31). Cependant, en raison de contraintes pratiques, il n'existe pas actuellement de modèle d'HI chez le gros animal.

HI et pression artérielle chez l'animal: observations expérimentales

Hypoxie aiguë

La réponse hémodynamique immédiate à une hypoxie aiguë consiste en une augmentation transitoire de la pression artérielle d'environ 10 à 20 mmHg, proportionnelle à la sévérité de l'hypoxie et amplifiée par l'hypercapnie, accompagnée d'une bradycardie (17,28,32). Bien qu'elle n'est pas été démontrée chez le rat vigil à ce jour, une augmentation des résistances périphériques totales explique vraisemblablement cette réponse pressive, compte-tenu des données disponibles chez l'homme (33,34) et chez le porc (35). Il n'est cependant pas exclu que cette augmentation globale s'accompagne d'une vasodilatation dans certains territoires, ainsi qu'il a été observé chez l'animal anesthésié (31,36).

Hypoxie intermittente chronique

L'exposition chronique à l'hypoxie intermittente entraîne, chez le rat, une augmentation de la pression artérielle systémique d'environ 10 à 20 mmHg (16,19). Comme pour la réponse pressive immédiate, l'hypercapnie renforce cette réponse (37). On constate cependant une variabilité importante des résultats d'une étude à l'autre. Ainsi, dans certaines études, l'élévation de la PA est significative après 8 à 10 jours d'exposition à l'HI (21,38), tandis que pour d'autres, il faut attendre 30 à 35 jours (16, 20) et qu'enfin dans une autre, il n'y a pas d'élévation marquée après 70 jours d'HI (22). Cette disparité tient essentiellement au fait que la nature du stimulus (durée et profondeur de l'hypoxie transitoire, durée d'exposition chronique) et la souche de rat utilisée affectent l'amplitude de la réponse pressive.

Par ailleurs, chez le rat et la souris, l'HI modifie la réactivité vasculaire. Chez le rat, la vasodilatation endothélium dépendante (NO dépendante) est diminuée après exposition à 35 jours d'HI (38) tandis que chez la souris, on observe une augmentation de la réponse vasculaire à la noradrénaline après 14 jours d'HI (24). Ces modifications contribuent vraisemblablement à l'élévation de PA induite par l'HI.

HI et pression artérielle chez l'animal : mécanismes physiopathologiques

Immédiates ou chroniques, les conséquences hémodynamiques de l'hypoxie sont complexes et dépendent de l'équilibre entre des effets périphériques et centraux parfois contradictoires (par exemple vasodilatation coronaire et vasoconstriction viscérale), essentiellement médiés par le système nerveux sympathique. Les effets cellulaires de l'hypoxie sont impliqués dans des anomalies vasculaires qui participent aux anomalies hémodynamiques. Le caractère intermittent de l'hypoxie est à prendre en considération car la répétition de cycles hypoxie-réoxygénation est susceptible d'entraîner un stress supplémentaire par rapport à l'hypoxie continue.

Effets de l'hypoxie sur le système nerveux sympathique (SNS)

Stimulation des chémorécepteurs

La stimulation des chémorécepteurs carotidiens par l'HI entraîne une vasoconstriction systémique globale qui contribue à l'élévation de la PA. Ainsi, chez le chat anesthésié, les apnées obstructives expérimentales s'accompagnent d'une augmentation de l'activité des chémorécepteurs carotidiens et du nerf rénal sympathique, avec augmentation de la PA (29). Si l'on élimine l'hypoxie due à ces apnées, l'activité des deux nerfs est nettement diminuée et la réponse pressive disparaît. Chez le rat exposé à l'HI chronique, la dénervation des chémorécepteurs carotidiens abolit l'élévation de la PA (39,40). Par ailleurs, les chémorécepteurs carotidiens présentent une sensibilité accrue à l'hypoxie aiguë après HI chronique (23) ainsi qu'une activité basale augmentée (41).

Stimulation du SNS

Le rôle du SNS dans l'apparition de la réponse aiguë et chronique à l'HI est illustré d'une part par l'hyperactivité sympathique après exposition à l'HI (augmentation de l'activité des nerfs sympathiques rénal et lombaire (qui disparaît lorsque l'hypoxie disparaît, soit à la fin de l'apnée soit lors d'apnées en hyperoxie (29), augmentation des catécholamines circulantes (17)) et d'autre part, par la disparition de la réponse pressive lors de la dénervation rénale ou lombaire, de la destruction chirurgicale ou du blocage chimique de la médullosurrénale (40,42-45). L'hyperactivité sympathique de

base s'accompagne d'une sensibilité accrue du SNS en réponse à un stimulus hypoxique aiguë après exposition à l'HI chronique chez le rat (19). Enfin, chez le chien, elle est responsable d'une remise à zéro de l'activité des barorécepteurs et pourrait donc par cette voie indirecte contribuer à l'élévation chronique de la PA (46). Effets centraux de l'HI

Les effets directs de l'hypoxie continue sur les centres bulbaires et suprabulbaires sont bien décrits. Une hypoxie systémique sévère entraîne une stimulation directe des neurones de l'aire vasoconstrictrice (RVLM) du tronc cérébral et indirecte par un effet activateur sur des structures suprapontines telle que la matière grise périaqueducale, résultant en une activation sympathique globale (47,48). La mise au point d'un modèle animal d'HI a permis d'entreprendre la caractérisation des effets centraux de l'hypoxie intermittente. Outre une activation globale des régions bulbaires impliquées dans la régulation du tonus vasomoteur (49), l'HI chronique s'accompagne d'une activation de régions corticales qui modulent l'activité du SNA (50). Des résultats préliminaires chez le rat témoignent de modifications de l'expression de nNOS dans le PVN, noyau hypothalamique impliqué dans la régulation autonomique (23). Système rénine-angiotensine (SRA)

L'activation du système rénine-angiotensine participe à la réponse pressive chronique chez le rat. En effet, l'administration d'un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II pendant l'exposition à l'HI et la suppression de l'activité du SRA par un régime riche en sel empêchent l'apparition des anomalies tensionelles après 35 jours d'HI (43,51).

Hypoxie et fonction vasculaire

Les modifications fonctionnelles de la réactivité vasculaire induites chez le rongeur exposé à l'HI peuvent être expliquées par l'augmentation du tonus vasoconstricteur (21,42,43), par une défaillance de la vasodilatation endothéliumdépendante (38), voire par une altération du métabolisme de l'acide arachidonique (52,53). Au niveau du lit vasculaire rénal, l'HI chronique s'accompagne d'une diminution des mécanismes protecteurs vasodilatateurs par le

biais d'une modification de la kallikréine rénale et des récepteurs B2R à la bradykinine (20).

Hypoxie et stress oxydant

L'alternance de phases d'hypoxie et de réoxygénation au cours du sommeil dans chez les patients apnéiques est comparable à une situation d'ischémie-reperfusion et constitue donc une circonstance favorable à la production de radicaux libres de l'oxygène. Chez l'homme, plusieurs études suggèrent que le SAS augmente la production de radicaux libres (54). Si la responsabilité des radicaux libres de l'oxygène a été démontrée pour l'adaptations ventilatoire du rat à l'HI (55), elle est en cours d'investigation pour les modifications cardiovasculaires. Dans ce cadre, le rôle du système rénineangiotensine et plus particulièrement de l'angiotensine II et de ses récepteurs, qui participent à la production locale d'ions superoxyde, pourrait constituer une des voies de signalisation clé de ce processus. Cette hypothèse est confortée par des données récentes montrant que des drogues bloquant le SRA suppriment le stress oxydant et la formation de peroxynitrite au niveau rénal chez le rat diabétique (56).

Effets cellulaires

Parallèlement à la réponse hémodynamique, les effets cardiovasculaires de l'HI sont vraisemblablement liés aussi à des lésions cellulaires, notamment au niveau la cellule musculaire lisse vasculaire et de la cellule endothéliale, bien que cela reste à démontrer.

Indépendamment de son étiologie, l'hypertension artérielle systémique entraîne à terme un remodelage cardiaque et vasculaire responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes (57). Ainsi chez des patients apnéiques, l'épaisseur de l'intima-media au niveau des carotides est supérieure de 50 % à celle des sujets témoins (58). Le rat soumis à une HI chronique d'intensité et de durée variable constitue un modèle idéal pour examiner le remodelage cardiovasculaire en réponse à l'HI. L'adaptation de l'organisme à l'hypoxie continue se fait en partie grâce à l'activation de gènes spécifiques dont l'expression est susceptible de provoquer des lésions cellulaires. Parmi ces

gènes spécifiques, le facteur HIF-1 (hypoxiainducible factor-1) est impliqué dans un grand nombre de réponses induites par l'hypoxie continue (59). Cette régulation génomique en réponse à l'hypoxie semble très dépendante de la nature du stimulus (continu ou intermittent). Là encore, l'étude de l'adaptation génomique à l'hypoxie intermittente dans ce modèle animal devrait se révéler fructueuse.

Conclusion

La constatation d'anomalies tensionelles chroniques chez les rats exposés à l'HI pendant 35 jours a fortement contribué à établir un lien de cause à effet entre HTA et SAS et a permis d'examiner les mécanismes physiopathologiques mis en jeu. On notera cependant que cette exposition n'est pas suffisante pour induire une hypertension artérielle franche telle qu'on la rencontre dans le SAS, puisque la PA moyenne des rats exposés reste généralement bien en deçà des valeurs rapportées pour les rats spontanément hypertendus par exemple.

Bien que reposant sur le même principe, les différents protocoles d'exposition chronique des rats à l'HI sont hétérogènes (FIO2 minimum, nombre de cycles par minutes, durée d'exposition), ce qui rend la confrontation et l'interprétation des résultats des différentes équipes ardue.

Les modèles d'HI chez le rongeur ont l'avantage de n'exposer les animaux qu'à un stimulus, l'HI, permettant ainsi d'étudier la part qui revient à l'HI seule dans un certains nombre d'anomalies rencontrées dans le SAS (hypertension artérielle, mais aussi insuffisance coronaire, troubles cognitifs, etc.). Cependant l'avantage de ce modèle constitue aussi une limite dans la mesure où dans le SAS, l'HI est associée à d'autres facteurs de stress cardiovasculaire.

Malgré ces limites, le modèle d'HI chez le rongeur a fait la preuve de son utilité et de sa pertinence clinique et devrait permettre l'études des effets cellulaires de l'HI, en particulier des modifications précoces qui précèdent l'établissement d'une hypertension artérielle systémique franche.

BIBLIOGRAPHIE

1.GUILLEMINAULT C., van den HOED J., MITLER M. M. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. In: Sleep Apnea Syndromes. C. Guilleminault and W.C. Dement, editors. Alan Liss Inc., New York 1978: p. 1-12.

2.NIETO F.J., YOUNG T.B., LIND B. K., SHAHAR E., SAMET J. M., REDLINE S., D'AGOSTINO R. B. NEWMAN A. B., LEBOWITZ M. D., PICKERING T. G. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA, 2000;283: 1829-1836.

3.LAVIE P., HERER P., HOFFSTEIN V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. BMJ, 2000;320: 479-482.

A.DAVIES C.W., CROSBY J.H., MULLINS R.L., BARBOUR C., DAVIES R. J., STRADLING J.R. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. Thorax, 2000;55: 736-740.

5. YOUNG T., PEPPARD P. E., GOTTLIEB D. J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med, 2002;165: 1217-1239.

6.BROOKS D., HORNER R. L., KOZAR L. F., RENDER-TEIXEIRA C. L., PHILLIPSON E. A. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hyperten-sion. Evidence from a canine model. J Clin Invest, 1997;99: 106-109.

7.DAVIES R. J. O., VARDI-VISY K., CLARKE M., STRADLING J. R. Identification of sleep disruption and sleep disordered breathing from the systolic blood pressure profile. Thorax, 1993;48: 1242-1247.

8.LAVIE P. Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness. Sleep, 1983;6: 312-318.

9.LAVIE P., BEN YOSEF R., RUBIN A. E. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with hypertension. Am Heart J, 1984;108: 373-376.

10.FLETCHER E. C., DE BEHNKE R. D., LOVOI M. S., GORIN A. B. Undiagnosed sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. Ann Intern Med, 1985;103: 190-195.

11.HLA K. M., SKATRUD J. B., FINN L., PALTA M., YOUNG T. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. Chest, 2002;122:1125-1132.

12.WEISS J. W., LAUNOIS S. H., ANAND A. The acute hemodynamic response to upper airway obstruction during sleep. In: Sleep apnea. Implications in cardiovas-cular and cerebrovascular disease. T.D. Douglas and J.S. Floras, editors. Marcel Dekker, 2000: p. 213-226.

13.BROOKS D., HORNER R. L., KIMOFF R. J., KOZAR L. F., RENDER-TEIXEIRA C. L., PHIL-LIPSON E. A. Effect of obstructive sleep apnea versus sleep fragmentation on responses to airway occlusion. Am J Respir Crit Care Med, 1997;155: 1609-1617.

14.BAO G., METREVELI N., FLETCHER E. C. Acute and chronic blood pressure response to recurrent acoustic arousal in rats. Am J Hypertens, 1999;12: 504-510.

15.CUNNINGTON D., ANAND A., NIETO M., LAUNOIS S., WEISS J. W. Sympathetic and ventilatory response to cyclic hypoxia (Abstract). Am J Respir Crit Care Med, 2001;163: A488.

16.FLETCHER E. C., LESSKE J., QIAN W., MILLER C. C., UNGER T. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. Hypertension, 1992;19: 555-561.

17.JULIEN C., DEMATTEIS M., DYEN L., LAUNOIS S. H., PEPIN J. L., LEVY P. Cardiovascular and electroencephalographic changes induced by intermittent hypoxia in the rat (Abstract). Am J Respir Crit Care Med, 2003;167.

18.BAKEHE M., MIRAMAND J. L., CHAMBILLE B., GAULTIER C., ESCOURROU P. Cardiovascular changes during acute episodic repetitive hypoxic and hypercapnic breathing in rats. Eur Respir J, 1995;8: 1675-

19.GREENBERG H. E., SICA A., BATSON D. SCHARF S. M. Chronic intermittent hypoxia increases sympathetic responsiveness to hypoxia and hypercapnia. J Appl Physiol, 1999;86: 298-305.

20.THONGBOONKERD V., GOZAL E., SACHLE-

BEN L. R., JR., ARTHUR J. M., PIERCE W. M., CAI J., CHAO J., BADER M., PESQUERO J. B., GOZAL D., KLEIN J. B. Proteomic analysis reveals alterations in the renal kallikrein pathway during hypoxia-induced hypertension. J Biol Chem, 2002;277: 34708-34716

21.KANAGY N. L., WALKER B. R., NELIN L. D. Role of endothelin in intermittent hypoxia-ina hypertension. Hypertension, 2001;37: 511-515.

22.KRAICZI H. MAGGA I. SUN X Y. RUSKOA-by long-term interm 1999;87: 2025-2031. rmittent hypoxia. J Appl Physiol,

23.HUANG J., TAMISIER R., WEISS J.W. Downregulation of nNOS mRNA expression in the rat Paraventricular Hypothalamic Nucleus (PVN) following chronic intermittent hypoxia (Abstract). Am J Respir Crit Care Med, 2003;167.

24.JULIEN C., BAYAT S., LEVY P. Changes in vascular reactivity after chronic intermittent hypoxia in mice (Abstract). Am J Respir Crit Care Med., 2003;167.

25. HAMRAHI H., CHAN B., HORNER R. L. On-line detection of sleep-wake states and its application to produce intermittent hypoxia only in sleep in rats. J Appl Physiol, 2001;90: 2130-2140.

26.TAGAITO Y., POLOTSKY V.Y., CAMPEN M.J., WILSON J. A., BALBIR A., SMITH P. L., SCHWARTZ A. R., O'DONNELL C. P. A model of sleep-disordered breathing in the C57BL/6J mouse. J Appl Physiol, 2001;91: 2758-2766.

27.FLETCHER E. C., BAO G. Effects of episodic eucapnic and hypocapnic hypoxia on systemic blood pressure in hypertension-prone rats. J Appl Physiol, 1996;81: 2088-2094.

28.BAO G., RANDHAWA P. M., FLETCHER E. C. Acute blood pressure elevation during repetitive hyp capnic and eucapnic hypoxia in rats. J Appl Physiol, 1997;82: 1071-1078.

29.O'DONNELL C. P., SCHWARTZ A. R., SMITH P. L., ROBOTHAM J. L., FITZGERALD R. S., SHI-RAHATA M. Reflex stimulation of renal sympathetic nerve activity and blood pressure in response to apnea. Am J Respir Crit Care Med, 1996;154: 1763-1770.

30.PHILLIPSON E. A., KOZAR L. F., RIVERA M., HORNER R. L. Role of recurrent nocturnal hypoxia in development of sustained daytime hypertension in a canine model of obstructive sleep apnea (Abstract). Am J Respir Crit Care Med, 2001;163: A488.

31. LAUNOIS S. H., RICHTER K. E., CUNNINGTON D., ANAND A., WEISS J. W. Short-term intermittent exposure to hypoxia and obstructive apneas does not elicit sustained hemodynamic changes in pigs. Am J Respir Crit Care Med, 2002.

32.BAKEHE M., HEDNER J., DANG T., CHAM-BILLE B., GAULTIER C. L., ESCOURROU P. Role of the autonomic nervous system in the acute blood pressure elevation during repetitive hypoxic and hypercapnic breathing in rats. Blood Press, 1996;5: 371-375.

33.ANAND A., REMSBURG-SAILOR S., LAUNOIS S. H., WEISS J. W. Peripheral vascular resistance increases following termination of obstructive apneas. J Appl Physiol, 2001;91: 2359-2365.

34.LEUENBERGER U.A., HARDY J. C., HERR M. D., GRAY K. S., SINOWAY L. I. Hypoxia augments apnea-induced peripheral vasoconstriction in humans. J Appl Physiol, 2001;90: 1516-1522.

35.CHEN L., SICA A. L., GREENBERG H., SCHARF S. M. Role of hypoxemia and hypercapnia in acute cardiovascular response to periodic apneas in sedated pigs. Respir Physiol, 1998;111: 257-269.

36.MARSHALL J. M., METCALFE J. D. Effects of systemic hypoxia on the distribution of cardiac output in the rat. J Physiol, 1990;426: 335-353.

37.FLETCHER E. C., BAO G., MILLER III C. C. Effect of recurrent episodic hypocapnic, eucapnic, and hypercapnic hypoxia on systemic blood pressure. J Appl Physiol, 1995;78: 1516-1521.

38.TAHAWI Z., OROLINOVA N., JOSHUA I. G., BADER M., FLETCHER E. C. Altered vascular reacti-vity in arterioles of chronic intermittent hypoxic rats. J Appl Physiol, 2001;90: 2007-2013.

39.FLETCHER E. C., LESSKE J., BEHM R., MIL-LER C. C., 3RD, STAUSS H., UNGER T. Carotid chemoreceptors, systemic blood pressure, and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. J Appl Physiol, 1992;72: 1978-1984.

40.LESSKE J., FLETCHER E. C., BAO G., UNGER T. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia-influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. J Hypertension, 1997;15: 1593-1603.

41.PRABHAKAR N. R. Oxygen sensing during intermittent hypoxia: cellular and molecular mechanisms. J Appl Physiol, 2001;90: 1986-1994.

42.BAO G., METREVELI N., LI R., TAYLOR A. FLETCHER E. C. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: role of the sympathetic nervous system. J Appl Physiol, 1997,83: 95-101.

43.FLETCHER E. C., BAO G., LI R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. Hypertension, 1999;34: 309-314.

44.FLETCHER E. C., LESSKE J., CULMAN J. MILLER C. C., UNGER T. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. Hypertension, 1992;20: 612-619.

45.FLETCHER E. C. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. Respir Physiol, 2000;119: 189-197.

46.BROOKS D., HORNER R. L., FLORAS J. S., KOZAR L. F., RENDER-TEIXEIRA C. L., PHIL-LIPSON E. A. Baroreflex control of heart rate in a cani-ne model of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med, 1999;159: 1293-1297.

47.GUYENET P. G. Neural structures that mediate sympathoexcitation during hypoxia. Respir Physiol, 2000;121: 147-162.

48.HORN E. M., WALDROP T. G. Suprap control of respiration. Respir Physiol, 1998;114: 201-211.

49.GREENBERG H. E., SICA A. L., SCHARF S. M., RUGGIERO D. A. Expression of c-fos in the rat brains-tem after chronic intermittent hypoxia. Brain Res, 1999:816: 638-645.

50.SICA A. L., GREENBERG H. E., SCHARF S. M., RUGGIERO D. A. Immediate-early gene expression in cerebral cortex following exposure to chronic-intermittent hypoxia. Brain Res, 2000;870: 204-210.

51.FLETCHER E. C., OROLINOVA N., BADER M. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: the renin-angiotensin system. J Appl Physiol, 2002;92: 627-

52.FRISBEE J. C., ROMAN R. J., KRISHNA U. M., FALCK J. R., LOMBARD J. H. Relative contributions of cyclooxygenase- and cytochrome P450 omega-hydroxylase-dependent pathways to hypoxic dilation of skeletal muscle resistance arteries. J Vasc Res. 2001:38: 305-314

53.VOELKEL N. F., TUDER R. M., WADE K. 53.VOELKEL N. F., TUDER R. M., WADE K., HÖPER M., LEPLEY R. A., GOULET J. L., KOL-LER B. H. Inhibition of 5-lipoxygenase-activating pro-tein (FLAP) reduces pulmonary vascular reactivity and pulmonary hypertension in hypoxic rats. J Clin Invest, 1066-07-201-2008 1996:97: 2491-2498.

54.LAVIE L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. Sleep Med Rev, 2003;7: 35-51.

55.PENG Y. J., PRABHAKAR N. R. Reactive oxygen species in the plasticity of respiratory behavior elicited by chronic intermittent hypoxia. J Appl Physiol, 2003;94:

56.ONOZATO M. L., TOJO A., GOTO A., FUJITA T., WILCOX C. S. Oxidative stress and nitric oxide synthase in rat diabetic nephropathy: effects of ACEI and ARB. Kidney Int, 2002;61: 186-194.

57.SILVESTRE J. S., LEVY B. I. Hypertension: compli-cations microvasculaires. Arch Mal Coeur Vaiss, 2000;93: 1387-1392.

58.SILVESTRINI M., RIZZATO B., PLACIDI F., BARUFFALDI R., BIANCONI A., DIOMEDI M. Carotid artery wall thickness in patients with obstr sleep apnea syndrome. Stroke, 2002;33: 1782-1785.

59. SEMENZA G. L. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. J Appl Physiol, 2000;88: 1474-1480.

Stimulation Cardiaque et Syndrome d'Apnées du Sommeil

S. Garrique

Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque - 19, avenue de Magellan - 33600 Pessac - France - Fax : 05-57-55-65-09 - Email: stephane.garrigue@chu-bordeaux.fr

Introduction

Alors que le ronflement par lui-même n'a aucune incidence sur la santé (excepté le partenaire de lit), le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est une maladie aux répercussions bien plus préoccupantes. Le National Institute of Health des Etats-Unis rapporte une prévalence s'élevant aux alentours de 18 millions de personnes atteintes de ce syndrome, sachant que ce chiffre est sous-estimé car la maladie sous-diagnostiquée.1 Tous âges confondus, la prévalence est de 2% chez les femmes et 4% chez les hommes, alors qu'elle peut s'élèver à 20% et plus chez les sujets de plus de 65 ans.1 L'une des populations les plus concernées par le SAS est celle des patients suivis pour insuffisance cardiaque, puisque la prévalence atteint 50 %.2 Le traitement de référence du SAS est la pression positive continue (PPC). Celle-ci est efficace dès les premières nuits, et prévient rapidement des conséquences cliniques du SAS, en diminuant aussi bien les apnées obstructives que celles de type central. Une récente étude pilote a suggéré que la stimulation cardiaque pourrait réduire de moitié le nombre d'apnées du sommeil chez des patients déjà équipés d'un stimulateur cardiaque.3 Nous verrons dans cette courte synthèse les différents mécanismes d'action de la stimulation sur le SAS, puis essaierons de définir le profile type de patient sensible à ce type de traitement.

Même si l'alternance d'épisodes sévères de bradycardie et de tachycardie est bien connue chez les patients apnéiques,4 il n'existe pas d'indication de stimulation définitive chez de tels patients puisque dans la majeure partie des cas, la PPC fait souvent disparaître les blocs sinusaux et/ou atrioventriculaires.5

Récemment, nous avons rapporté l'effet bénéfique de la stimulation atriale forcée sur l'incidence des épisodes apnéiques dans le SAS.3 Cette approche avait déjà été suggérée par les observations de Kato et al.6 Les auteurs avaient constaté, chez 6 patients traités par PPC pour SAS sévère, que la mise en place d'un stimulateur cardiaque

pour syncopes répétitives, avait fait disparaître le SAS. Notre étude, elle, s'est basée sur une observation antérieure suggérant que la théophylline réduit l'incidence des apnées du sommeil par antagonisme de l'adénosine et augmentation de la fréquence cardiaque.7 En d'autres termes, par une action anti-vagale. Or, cette augmentation de fréquence cardiaque d'origine pharmacologique peut-être comparée à celle obtenue par stimulation atriale forcée afin de réduire les arythmies atriales d'origine vagale chez les patients bénéficiant d'un stimulateur cardiaque pour maladie rythmique auriculaire. Ainsi avons-nous interrogé les épouses des patients appareillés pour dysfonction sinusale ou syndrome de brady-tachycardie. Une grande majorité d'épouses avaient bien observé une diminution nette des ronflements ainsi qu'une diminution des réveils soudains nocturnes une fois leurs époux appareillés. Parmi une population de 152 patients ayant reçu un stimulateur cardiaque double chambre, 47 présentaient des troubles du sommeil compatibles avec un SAS. La présence du SAS était confirmée chez 61% d'entre eux grâce à une polysomnographie. alors que le diagnostic était jusque-là méconnu. Quinze de ces patients acceptèrent de participer à un protocole d'étude.

Deux polysomnographies furent réalisées, une en rythme spontané, l'autre à 15 coups par minute au-dessus de la fréquence cardiaque moyenne nocturne. L' index apnées-hypopnées (IAH) fut réduit de plus de 50% chez 13 patients et de 40% chez les deux restants lors de la stimulation atriale forcée. Détail intéressant, la stimulation était efficace aussi bien sur les apnées centrales que les apnées obstructives.

Mécanisme d'action de la stimulation cardiaque sur la prévention des apnées du sommeil

Apnées centrales

Trois mécanismes différents peuvent relier la bradycardie à l'apnée du sommeil.

1- Il existe une relation très étroite entre le

débit cardiaque et l'incidence des apnées du sommeil (figure 1). Le temps de circulation (intervalle de temps séparant la fin d'un épisode apnéique et le nadir de la désaturation en oxygène - SaO2) est particulièrement long chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche et/ou bas débit cardiaque. Or, un temps de circulation long va de paire avec une désaturation en SaO2 importante, qui elle-même entraîne une phase plus longue et plus intense d'hyperventilation afin de rattraper la dette en O2. Cette phase d'hyperventilation abaisse la pression partielle de CO2 artériel (PCO2). Or, le seuil apnéique est dépendant, non pas tant de la SaO2, mais surtout de la PCO2; dès que la PCO2 descend en-dessous d'une certaine valeur - dit le seuil apnéique, il apparaît une apnée centrale.8 Ce phénomène a de plus graves conséquences chez les patients insuffisants cardiaques. En effet, ces derniers ont un seuil apnéique plus élevé que la normale, si bien que pour une baisse modérée de la PCO2, le seuil est atteint plus tôt ce qui facilite l'apparition d'une apnée centrale (figure 1). De plus, l'insuffisance cardiaque engendre à elle seule une hyperventilation au cours du sommeil (due au bas débit cardiaque), ce qui aggrave le processus quand on sait que l'hyperventilation abaisse la valeur de PCO2, se rapprochant ainsi du seuil apnéique.

2- L'augmentation nocturne de la pression capillaire chez les patients avec bas débit cardiaque (figure 2).º Cette augmentation de pression provoque une congestion du tissu interstitiel pulmonaire qui, quasi-instantanément, stimule des afférences vagales pulmonaires appelées " fibres J " directement en connexion avec le centre du sommeil située au sein de la protubérance du tronc cérébral. Cette stimulation vagale induit l'apparition d'une apnée cen-

3- Localisation des fibres afférentes vagales (figure 2). De telles fibres à visée non seulement pulmonaires mais aussi cardiaques forment des complexes synaptiques dans le nucleus du tractus solitaire qui lui-même est impliqué dans

la régulation des phénomènes respiratoires. Ainsi, puisque les afférences vagales pulmonaires inhibent la respiration, il est tout à fait possible que les afférences vagales cardiaques puissent avoir un rôle similaire. Des études ont rapporté le fait qu'une stimulation électrique au niveau de la jonction oreillette droite - veine cave supérieure pouvait exciter les fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques de la région du tractus solitaire. Il se peut alors que la stimulation atriale droite haute puisse aussi remplir cette fonction neurogène, mais ceci reste à démontrer.

En conclusion, en augmentant la fréquence cardiaque (stimulation atriale forcée), le débit cardiaque s'améliore, le temps de circulation se raccourcit et la congestion pulmonaire diminue. De ces changements résulte une baisse de l'incidence des apnées centrales (figure 3).

Apnées obstructives

1. L'activation des muscles pharyngés est corrélée avec celle du diaphragme. De même, les cycles d'activité contraction - relaxation à la fois des muscles pharyngés et du diaphragme ont été observés au cours d'apnées obstructives mais aussi centrales. Au cours d'une hypertonie vagale nocturne (absorption excessive d'alcool), le ronflement et la fréquence des apnées obstructives sont augmentés, dus à une relaxation excessive des muscles des voies aériennes supérieures, ce qui entraîne un collapsus du conduit supérieur (figure 4).11 Au niveau du pharynx, l'effet vagolytique et/ou la stimulation sympathique peut activer les motoneurones des muscles environnants, ce qui maintient les voies aériennes supérieures perméables par augmentation de la rigidité des parois. Ainsi, des drogues telles que la sérotonine augmentent la tonicité des muscles pharyngés dilatateurs par un effet stimulant des motoneurones correspondants. Chez les patients à fréquence cardiaque

lente, la stimulation atriale forcée peut s'opposer à l'hypertonie vagale soit en stimulant le système sympathique soit en le maintenant à un certain niveau de vigilance (figure 3). Or, la stabilisation du tonus vago-sympathique réduit les variations périodiques de la ventilation et de la fréquence cardiaque surtout chez les patients apnéiques (figure 3).12 Ainsi, la restauration de la régulation du système nerveux autonome influence favorablement les centres respiratoire, cardiaque et du sommeil. Ce concept appuie les observations montrant que la stimulation atriale forcée s'avère efficace non seulement dans le traitement de certaines syncopes vasovagales 13 mais aussi dans la prévention des arythmies vagales. De la même façon, l'effet de la théophylline sur les apnées centrales est probablement en partie lié à un effet antagoniste de l'adénosine et la réduction du tonus vagal. Une hypothèse basée sur les études sus-citées pointent du doigt l'hypertonie vagale associée à la bradycardie, comme une cause potentielle d'apnée du sommeil ; l'inhibition de ce phénomène préviendrait ainsi une grande partie de ces apnées, qu'elles soient d'origine centrale ou

2. Une baisse importante du débit vasculaire régional au niveau des voies aériennes supérieures peut induire des apnées obstructives (figure 4).12 En effet, cette baisse est à l'origine des muscles dilatateurs pharyngés, ce qui entraîne un collapsus des voies supérieures. Ainsi, il a été montré que le calibre de ces voies oscille de façon synchrone avec les fluctuations du débit respiratoire et du débit cardiaque, pouvant conduire à des collapsus répétitifs des voies respiratoires supérieures (figure 4). L'un des facteurs aggravant le phénomène est le fait que des épisodes consécutifs d'apnée obstructive conduisent à une élévation dangereuse de la pression transmurale du ventricule gauche

(pression systolique du ventricule gauche "moins" pression intra-thoracique).14 Comme la pression trans-thoracique est négative lors d'un épisode d'apnée obstructive, la pression trans-murale ne cesse d'augmenter. Celle-ci engendre des troubles majeurs de la relaxation ventriculaire gauche provoquant très vite une baisse notable du débit cardiaque qui à son tour va entretenir l'oscillation importante du calibre des voies aériennes supérieures, et le cercle vicieux est enclenché (figure 4).12 Ainsi, non seulement le patient verra ses apnées obstructives augmenter en fréquence, mais en plus, la baisse aggravée du débit cardiaque va élever la pression capillaire de façon à ce que les afférences vagales pulmonaires déclenchent des apnées centrales absentes en début de nuit.9

Conclusion

Il est possible, dans le futur, que le traitement des apnées du sommeil par la stimulation cardiaque puisse être une alternative à la pression positive continue dans le cadre d'une hypertonie vagale nocturne et/ou d'une bradycardie associée ou non à une insuffisance cardiaque. Le traitement du SAS chez les patients insuffisants cardiaques peut passer par la stimulation ventriculaire multisite si celle-ci s'avère nécessaire. Evidemment, de plus larges études prospectives doivent confirmer ces hypothèses. Finalement, la tâche du cardiologue pourrait être, non seulement de dépister le SAS chez les patients bradycardes avec ou sans insuffisance cardiaque (quelque soit l'origine), mais aussi d'identifier et d'étudier un nouveau phénomène physiopathologique qu'est le rôle de la balance vago-sympathique dans la genèse des apnées du sommeil et d'en référer à un centre du sommeil.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. YOUNG T, PALTA J, DEMPSEY J, ET AL. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;
- 2. JAVAHERI S. Central sleep apnea-hypopnea syndrome in heart failure: prevalence, impact and treatment. Sleep 1996; 19:S229-231.
- 3. GARRIGUE S, BORDIER P, JAIS P, ET AL. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. N Engl J Med 2002; 346:404-412.
- 4. GUILLEMINAULT C, CONNOLY S, WINKLE R, ETAL. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome : mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. Lancet 1984;1:126-131.
- 5. GRIMM W, KOEHLER U, FUS E, ET AL. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive

- airway pressure therapy. Am J Cardiol 2000; 86:688-692.
- 6. KATO I, SHIOMI T, SASANABE R, ET AL. Effects of physiological cardiac pacing on sleep-disordered breathing in patients with chronic bradydysrhythmias. Psychiatry Clin Neurosci 2001;55:257-8
- 7. SIN DD, MAN GC, JONES RL. Central sleep apnea and heart failure. N Engl J Med 2000; 342-293-294
- 8. JAVAHERI S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. N Engl J Med 1999: 341:949-954.
- 9. SOLIN P, BERGIN P, RICHARDSON M, ET AL. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central sleep apnea in heart failure. Circulation 1999; 99:1574-1579

- 10. CHURCHILL ED, COPE O. The rapid shallow breathing resulting from pulmonary congestion and edema. J Exp Med 1929; 49:531-537.
- 11. BREWER KJ. Alcohol's effects on sleep in alcoholics. Alcohol Res Health 2001;25:110-125. 12. WELLMAN A, MALHOTRA A, WHITE DP. Atrial pacing in sleep apnea syndrome. N Engl J Med 2002;347:445-6.
- 13. DEHARO JC, PEYRE JP, RITTER PH, ET AL. Treatment of malignant primary vasodepressive neurocardiogenic syncope with a rate responsive pacemaker driven by heart contractility. PACE 1998; 21:2688-2690.
- 14. TKACOVA R, NIROUMAND M. LORENZI-FILHO G, BRADLEY TD. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure. Circulation 2001;103:238-243.

SOTTIFICITETY/GILA/NGE

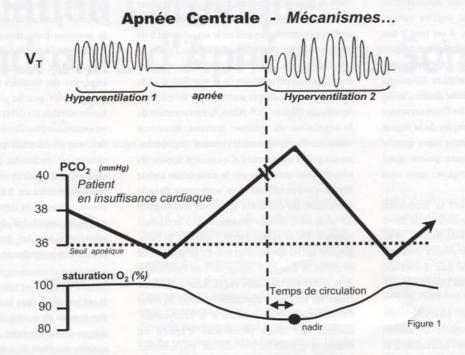


Figure 1. Conséquences d'une plus grande chémosensibilité chez les patients insuffisants cardiaques.

Chez un patient avec bas débit cardiaque, le volume courant et la fréquence respiratoire sont augmentés au cours du sommeil. Cet état d'hyperventilation entraîne une baisse de la PCO2. Lorsque celle-ci atteint le seuil apnéique (cf. texte), une apnée centrale apparaît. Dès la phase apnéique, la PCO2 augmente et la SaO2 décroît, ce qui provoque le relarguage de catécholamines. Celui-ci entraîne une élévation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, un micro- (ou macro-) réveil et une nouvelle phase d'hyperventialtion est générée par la dette en O2. Cette séquence d'hyperventilation est responsable d'une nouvelle diminution en PCO2 qui, en atteignant le seuil apnéique, déclenchera un nouveau cycle d'apnée. Plus le débit cardiaque est bas, plus le temps de circulation est long entraînant une importante hyperventilation qui fera chuter d'autant plus vite la PCO2 et la boucle est bouclée.

V1: volume courant

Bradycardie nocturne Baisse du débit cardiaque et/ou Fonction cardiaque altérée Ventilation Temps de circulation PCO2 † Pression Sous le seuil apnéique tissu interstitiel pulmonaire 1 Stimulation afferences vagales du tissu pulmonaire apnée centrale Figure 2

Figure 2. Mécanismes d'apparition d'une apnée centrale à partir d'une dysfonction ventriculaire gauche avec ou sans bradycardie.

La dysfonction ventriculaire gauche et/ou la bradycardie nocturne excessive engendre une baisse notable du débit cardiaque, ce qui élève la Pcap et par conséquent, la pression interstitielle pulmonaire. Ceci entraîne une stimulation des afférences vagales directement en connexion avec le centre du sommeil; cette stimulation déclenche une apnée centrale quasi-instantanément. Un mécanisme additionnel réside dans le fait qu'un bas débit cardiaque entraîne une hyperventilation avec prolongation du temps de circulation. Ces deux phénomènes induisent une baisse de la PCO2, ce qui déclenche l'apparition d'une apnée centrale.

Pcap: pression capillaire pulmonaire.

SOMME et/IGILANCE STIMULATION ET SYNDROME

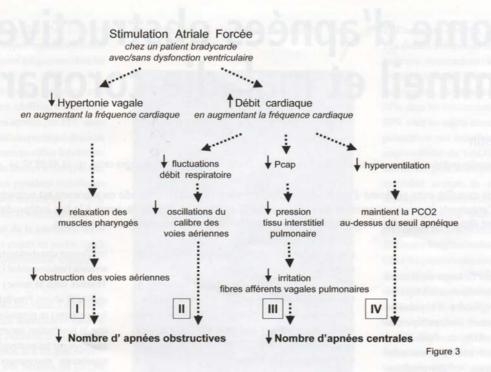


Figure 3. Mécanisme d'action de la stimulation cardiaque sur les apnées du sommeil
D'une part, l'hypertonie vagale par elle-même peut induire une relaxation excessive des muscles de la sphère pharyngée amenant rapidement
à une obstruction des voies aériennes supérieures, d'où l'apparition d'une apnée obstructive. D'autre part, la bradycardie nocturne engendre les phénomènes suivants
1. baisse du débit cardiaque diminuant aussi le débit vasculaire loco-régional au niveau des voies aériennes supérieures,
2. fluctuations importantes et soudaines du débit respiratoire.

Ces deux évènements peuvent induire facilement une obstruction pharyngée par relaxation excessive et discoordination des muscles locaux.

Une fois l'apnée obstructive en cours, celle-ci va entraîner une hypertonie vagale aggravant la relaxation musculaire.

Des obstructions répétitives peuvent altérer le remplissage ventriculaire gauche et droit avec pour conséquence, une baisse du débit cardiaque avec formation d'un cercle vicieux d'auto-entretien.

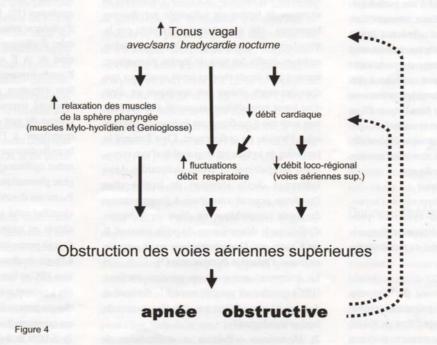


Figure 4. La bradycardie nocturne à l'origine d'apnées obstructives.
I. Effet sur l'hypertonie vagale.
II. Effet sur le débit cardiaque
III. Effet sur la réduction de la pression capillaire pulmonaire
IV. Réduction de l'hyperventilation par augmentation du débit cardiaque

Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et maladie coronarienne

A. Foucher, B. Raffestin

Service d'explorations fonctionnelles multidisciplinaires, Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle, 92104 Boulogne cedex, tél. 01 49 09 57 14

L'existence de relations de causalité entre syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) et maladie coronarienne est suspectée depuis une quinzaine d'années. Un faisceau d'arguments concordants amène à penser que le SAOS constitue un facteur de risque à la fois indépendant et additif de maladie coronarienne, par un effet direct et par un effet d'exacerbation des facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels.

Physiopathologie

Les apnées s'accompagnent de larges oscillations nocturnes de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, ainsi que d'épisodes d'hypoxémie transitoire. Les pics tensionnels post apnéiques, de plusieurs dizaines de mmHg, constituent des "coups de boutoir" qui exercent un effet mécanique sur le système cardiovasculaire. L'hyperactivité sympathique diurne et nocturne associée au SAOS et l'alternance hypoxieréoxygénation entraînent des perturbations hémodynamiques et une cascade de perturbations neuro-humorales aiguës et chroniques qui concourent à favoriser la formation de la plaque d'athérome et les conditions de sa rupture. Toutefois, tous les coronariens ne sont pas apnéiques, tous les apnéiques ne deviendront pas coronariens. Le développement d'une pathologie coronarienne est fonction d'une susceptibilité individuelle qui dépend d'une balance entre facteurs prédisposants et facteurs protecteurs, constitutionnels ou comportementaux. L'intrication de ces facteurs peut conduire à des tableaux cliniques très divers. Parmi les coronariens apnéiques se rencontrent aussi bien l'obèse d'âge moyen, hypertendu, diabétique et somnolent que le sujet jeune et svelte sans trouble évident de vigilance diurne, présentant une rétro-micrognathie ou des antécédents de fracture du nez.

1) SAOS et troubles métaboliques

Sous les effets conjugués de l'hypoxie, de l'hyperactivité sympathique et de cytokines proinflammatoires, le SAOS peut être cause d'apparition ou d'aggravation de troubles du métabolisme glucidique et lipidique

· Métabolisme glucidique

Le suivi prospectif de la cohorte du Wisconsin (dépistage systématique par polysomnographie du SAOS chez des fonctionnaires d'Etat de 30 à 60 ans) a permis tout récemment de mettre en évidence une augmentation du risque relatif de diabète de type 2, 4 à 8 ans après le diagnostic initial, ceci après ajustement pour l'âge et l'index de masse corporelle, ainsi qu'une augmentation d'incidence du diabète chez les sujets qui avaient un index d'apnées-hypopnées ≥ 15 par rapport à ceux ayant un index < 5.

Même en l'absence de diabète, une résistance à l'insuline pourrait exister dans le SAOS, corrélée, indépendamment de l'obésité, à la sévérité des désaturations en oxygène et à l'index d'apnéehypopnée (1, 2).

· La résistance à la leptine

La leptine, hormone peptidique produite principalement dans le tissu adipeux, intervient dans le déterminisme du poids. Elle a pour effet de diminuer la prise alimentaire et d'augmenter la dépense énergétique. Sa concentration plasmatique augmente avec la réserve adipeuse : les sujets obèses ont des taux de leptine d'autant plus élevés que leur masse grasse est importante. Ceci fait penser qu'il existe chez eux un certain degré de résistance aux effets de la leptine. Par ailleurs la sécrétion de leptine est influencée par diverses hormones : elle est notamment inhibée par la stimulation & adrénergique. Cependant, selon certaines études, les taux de leptine plasmatique seraient plus élevés chez les sujets apnéiques que chez des sujets obèses non apnéiques en dépit d'un tonus sympathique augmenté. Ces résultats sont toutefois à confirmer car ils peuvent diverger selon l'horaire du prélèvement. Chez l'animal la perfusion de leptine est responsable d'une stimulation sympathique et d'une tachycardie. Ainsi l'élévation de la sécrétion de leptine chez l'apnéique pourrait contribuer à l'augmentation du tonus sympathique en dépit de l'absence d'effets sur le déterminisme du poids corporel. Il est à noter que l'hyperleptinémie serait associée au risque d'infarctus du myocarde (3).

Le traitement par pression positive continue (PPC) entraînerait parallèlement à la diminution de l'activité sympathique une réduction du taux de leptine circulante (4).

2) Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'athérogénèse dans le SAOS

L'alternance hypoxie - réoxygénation induit un stress oxydatif avec production de radicaux libres, responsable d'une peroxydation lipidique anormale et de réactions inflammatoires et immunitaires qui induiraient une dysfonction endothéliale et favoriseraient l'athérogenèse (5) (voir aussi l'article de P. Tharaux dans la revue). Chez des patients ayant un SAOS sévère, l'oxydation des LDL (low density lipoproteins) se normalise sous PPC (6) de même que la production anormale d'espèces oxygénées réactives par les neutrophiles et monocytes (7). De nombreux marqueurs d'inflammation, dont l'élévation est associée à une augmentation de la mortalité chez les coronariens, sont augmentés dans le SAOS et normalisés par le traitement efficace des apnées par PPC : C-réactive protéine (CRP) (8), interleukine (IL6) (9). Les taux circulants de molécules d'adhésion cellulaire dont l'élévation est associée au risque d'infarctus du myocarde chez les sujets en apparente bonne santé, sont plus élevés chez les patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère que chez les coronariens non apnéiques (10). Les taux circulants de molécules d'adhésion intercellulaire (ICAM-1) et de molécules d'adhésion cellulaire vasculaire (VCAM-1) ainsi de la E sélectine sont corrélés à l'index d'apnée-hypopnée et à l'index de désaturation, et leur élévation est réversible sous PPC (11). L'activité sympathique qui reste élevée de jour comme de nuit chez l'apnéique, peut également contribuer à l'hyperagrégabilité plaquettaire, laquelle diminue sous PPC. Le traitement par PPC réduit également les valeurs matinales de fibrinogène plasmatique (12, 13).

Parmi cès divers marqueurs biologiques, il reste à identifier celui ou ceux qui sont spécifiquement altérés au cours du SAOS. Le marqueur idéal devrait permettre d'identifier les sujets apnéiques à risque cardiovasculaire. Il devrait se normaliser sous PPC et être facile et rapide à mesurer. Faut-il dès à présent conserver un échantillon de sang de chaque patient dans l'espoir de répondre un jour à ces questions?

3) SAOS et hypertension artérielle systémique

L'hypertension artérielle constitue un facteur de risque cardiovasculaire majeur. La responsabilité du SAOS dans son apparition s'établit sur des arguments épidémiologiques, expérimentaux et

sommeil et VIGILANCE

thérapeutiques (voir article des Prs Levy et Mallion dans la revue). Les hypertensions artérielles mal contrôlées sont également fréquentes chez les sujets apnéiques.

Des études récentes randomisées montrent une réduction significative des chiffres tensionnels sous traitement efficace des apnées par PPC alors que la PPC à pression infrathérapeutique diminue de moitié l'index d'apnée sans modifier les chiffres tensionnels. Dans l'étude de Becker et col (14) une réduction de 10 mmHg des pressions systoliques et diastoliques est supposée réduire de 37 % le risque coronarien. Il est donc vraisemblable que la réduction de la mortalité et de la morbidité coronarienne sous PPC soit, au moins en partie, liée à un meilleur contrôle de l'hypertension artérielle.

L'angor nocturne

Après création d'une sténose coronaire, l'occlusion répétée des voies aériennes supérieures chez le Porc et le Chien, induit une ischémie myocardique, même en l'absence d'hypoxie. Il n'est pas surprenant que l'augmentation des besoins en O2 du myocarde, du fait de l'augmentation de la pression artérielle systolique et de la tachycardie qui surviennent en fin d'apnée à un moment où l'apport d'O2 diminue, soit particulièrement délétère chez les coronariens. De fait, les épisodes de sousdécalage du segment ST sont fréquemment observés au décours des apnées et le traitement par PPC permet de diminuer la fréquence des épisodes d'ischémie nocturne chez les coronariens (15). Toutefois, le moment de survenue d'un infarctus du myocarde chez les sujets présentant un SAOS se situe rarement la nuit mais plutôt entre six heures du matin et midi, ce qui est conforme au pic nycthéméral de survenue des accidents cardio- et cérébrovasculaires dans la population générale. Ceci pourrait être lié à l'hyperagrégabilité plaquettaire, à l'augmentation de la viscosité sanguine et à la réduction de l'activité fibrinolytique du petit matin, toutes anomalies également observées chez les patients souffrant de SAOS et en partie corrigées par le traitement par PPC.

Données épidémiologiques

Au cours de la dernière décennie, différentes études ont été mises en place à la recherche d'une relation entre SAOS et morbidité cardiovasculaire :

1) des études transversales concernant la prévalence des affections cardiovasculaires chez les patients souffrant de SAOS à partir d'une population de patients adressés dans un laboratoire de sommeil pour suspicion de SAOS ou d'une population générale pour laquelle la recherche de SAOS a été effectuée de façon systématique, 2) des études cas-témoins permettant de déterminer la prévalence du SAOS chez les patients souffrant d'affections cardiovasculaires, 3) enfin quelques études prospectives permettant de suivre pendant

plusieurs années des sujets au décours d'une polysomnographie.



Coronarographie de M. J.-L. Ren..., 51 ans, infarctus du myocarde, SAOS. Image de rupture de plaque d'athérome évoquant un phénomène mécanique brutal.

1) Etudes transversales

Dans l'étude du Wisconsin, portant sur 1206 sujets, la prévalence de la maladie coronarienne au moment de la polysomnographie diagnostique est de 4% lorsque l'IAH (index d'apnées-hypopnées) est compris entre 0 et 5 événements par heure, de 6% pour un IAH entre 5 à 15, de 10% pour un IAH entre 15 à 30 et de 18% quand l'IAH est supérieur à 30/heure. Après ajustement pour le sexe, l'âge et l'index de masse corporelle, le risque relatif est de 1,2 pour un IAH de 2 à 15, de 1,5 pour un IAH de 15 à 30 et de 3 pour un IAH supérieur à 30 (16).

Dans l'étude multi-cohortes de la Sleep and Heart Health Study portant sur 6 424 sujets, le risque relatif d'HTA s'accroît quand l'index d'apnées augmente selon une relation dose / effet, mais le risque relatif d'insuffisance coronarienne ou d'insuffisance cardiaque qui apparaît pour des index d'apnées-hypopnées modestes (1,28 pour un IAH entre 5 et 11, 1,42 pour un IAH supérieur à 11), demeure stable au-delà, ceci après ajustement pour l'âge, l'ethnie, le sexe, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, le cholestérol total et le HDL. Compte tenu des interactions entre SAOS, pression artérielle et métabolisme glucidique, le fait d'ajuster pour l'HTA et le diabète, peut conduire à une sous-estimation des effets du SAOS sur la morbidité cardiovasculaire (17).

2) Etudes cas-témoins

Les études comparant les polysomnographies de patients coronariens à celle de populations témoins donnent des résultats remarquablement convergents. La prévalence du SAOS est de 30 à 37% chez les coronariens alors qu'elle est de 12 à 19% chez les sujets témoins. Toutes ces études ne permettent pas toutefois de conclure quant à la responsabilité du SAOS sur la maladie coronarienne. De plus, si les patients apnéiques ont une mortalité accrue, la survie des coronariens apnéiques pourrait être diminuée, ce qui serait alors responsable d'une sous-estimation de la prévalence du SAOS chez les patients coronariens.

3) Etudes longitudinales

Chez les patients coronariens, une aggravation du risque cardiovasculaire lié au SAOS a été mise en évidence dans plusieurs études. Lors d'un suivi de 5 ans, Mooe et col (18) ont observé une augmentation relative de 62 % et une augmentation absolue de 10.1 % du risque de survenue d'au moins un événement cardiovasculaire (décès, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde) chez les coronariens apnéiques. Peker et col (19) ont montré qu'au décours d'un syndrome coronarien aigu, après ajustement pour les facteurs de risques conventionnels, le risque de décès était multiplié par 3 chez les patients apnéiques.

La mortalité de cause cardiovasculaire liée au SAOS concerne des sujets jeunes ou d'âge moyen : âge inférieur à 60 ans pour Lindberg et col. (20), inférieur à 50 ans dans les études de He et col. (21), de Lavie et col. (22) et de Marti et col. (23). On peut spéculer que l'absence d'association du SAOS à un excès de mortalité chez les sujets plus âgés est la conséquence d'une moindre susceptibilité d'origine génétique (meilleurs défenses à l'hypoxie-réoxygénation, moindre réponse à la stimulation sympathique etc...) . Ces résultats peuvent également s'expliquer par le fait que plus on est âgé plus on a de chance de mourir pour des raisons autres que le SAOS. Il n'en reste pas moins que ces études doivent inciter à dépister les troubles respiratoires du sommeil d'autant plus activement que les patients sont jeunes.

Données thérapeutiques

A une époque où le seul traitement efficace des apnées était la trachéotomie, Partinen et col ont comparé le devenir de 71 patients SAOS trachéotomisés à celui de 127 patients SAOS qui n'avaient reçu que des conseils hygiéno-diététiques. Les patients trachéotomisés étaient plus obèses et avaient un IAH plus élevé. Néanmoins, la mortalité était de 0% à 5 ans dans le groupe trachéotomisé vs 11% dans le groupe non traité. De même à 7 ans, le risque relatif de survenue d'un nouvel événement cardio- ou cérébrovasculaire dans le groupe non traité était de 2,3 par rapport au groupe trachéotomisé (24).

sommeil et VIGILANCE

He et col ont également mis en évidence un excès de mortalité de 37% à 8 ans, chez 104 patients SAOS non traités qui avaient un index d'apnées-hypopnées supérieur à 20, alors que la mortalité était de 0% chez les 58 patients traités par trachéotomie ou par PPC et de 12% chez 60 patients traités par uvulopalatopharyngoplastie (21).

Plus récemment, Peker et col, comparant les deux années précédant et suivant l'instauration d'un traitement par PPC, ont montré que le traitement efficace des apnées permet de réduire le nombre de jours d'hospitalisation en service de cardiologie ou de pneumologie (25). La même équipe a suivi pendant 7 ans 294 sujets sans antécédent cardiovasculaire au départ de l'étude, dont 91 SAOS (31%). L'incidence d'une maladie coronarienne était de 5,4 % chez les sujets non SAOS, de 23,1 % chez les SAOS non traités et de 3,9 % seulement chez les patients SAOS traités (26).

Selon la très récente étude de Marti et col (2003) portant sur un suivi de 444 patients, l'infarctus du myocarde est la première cause de mortalité chez les patients SAOS non traités. Un excès de mortalité existe non seulement chez les patients non traités mais également chez ceux qui n'ont été traités que par chirurgie ORL ou recommandation diététique. Par contre la mortalité des patients traités par PPC est similaire à celle de la population générale (23). Ces résultats viennent confirmer ceux de l'étude de He réalisée 15 ans auparavant.

A l'Hôpital Ambroise Paré, nous avons suivi prospectivement pendant 5 ans des patients à la fois coronariens et apnéiques. La recherche du SAOS avait été motivée par un mauvais contrôle de la maladie coronarienne, avec resténose ou progression lésionnelle rapide sur plusieurs troncs. Ceci nous incitait à rechercher un facteur favorisant non conventionnel, susceptible d'être responsable de rupture de plaques d'athérome ou de dissections coronaires. Les deux groupes de sujets apnéiques, constitués de 25 patients traités et 29 non traités, étaient comparables en terme d'âge, d'index de masse corporelle, d'index d'apnéeshypopnées, de facteurs de risque cardiovasculaire et de traitement pharmacologique. Nous avons colligé tous les événements cardio-vasculaires majeurs (décès cardiaque, nouvel infarctus du myocarde, resténose sur un site dilaté, apparition d'une nouvelle lésion coronaire) survenus avant le diagnostic du SAOS puis au cours d'un suivi de 5 ans. Entre le diagnostic coronarographique de maladie coronarienne et le diagnostic de SAOS. un délai moyen de trois ans s'était écoulé pendant lequel 91 événements coronariens majeurs étaient survenus dans le premier groupe, contre 52 dans le deuxième. Les patients ultérieurement traités pour leur SAOS présentaient donc une forme plus sévère et plus évolutive de maladie coronarienne. Sur une période moyenne de 74,7 mois, le taux de mortalité ou d'hospitalisation pour au moins un

événement cardiovasculaire était de 24 % chez les patients traités efficacement contre 58 % chez les patients non traités et la survie sans nouvel événement significativement plus longue dans le groupe traité. Le traitement du SAOS semble donc influencer favorablement l'évolutivité de la maladie coronarienne (27).

Pour emporter la conviction définitive de la communauté scientifique, des études d'intervention contrôlées seraient nécessaires. Or s'il est éthiquement acceptable de proposer un traitement par PPC à pression infrathérapeutique pendant quelques semaines pour une étude sur la pression artérielle, il paraît difficile de poursuivre une telle étude pendant plusieurs années chez des coronariens compte tenu des effets néfastes reconnus du SAOS sur la vigilance diurne, ainsi que sur la qualité et l'espérance de vie.

Qui traiter, comment traiter, quelle prévention ?

La nécessité de diagnostiquer et de traiter les apnées des patients symptomatiques est admise, mais la longueur des délais d'obtention des rendezvous de polysomnographie et le caractère astreignant des traitements sont souvent considérés comme décourageants par les cardiologues. Faut-il de surcroît traiter les patients non somnolents ? Comment les reconnaître ? Dans l'état actuel des moyens matériels et humains, il n'est pas envisageable d'effectuer des polysomnographies systématiques chez tous les patients coronariens. Diverses méthodes de dépistage pourraient être utilisées par les cardiologues. L'oxymétrie donne le nombre de désaturations nocturnes, la SaO2 minimale, le pourcentage de temps passé sous une SaO2 < 90 %. Un système très simplifié de détection des apnées, constitué d'un dispositif autocollant à usage unique comportant des thermistances nasobuccales, une micropile, un microprocesseur et un système de lecture directe, ne nécessitant pas l'intervention d'un technicien, a été récemment commercialisé. Des moyens de détection des activations sympathiques associées aux événements respiratoires nocturnes sont disponibles. La mesure du temps écoulé entre le pic de l'onde R de l'ECG et l'arrivée de l'onde de pouls au niveau du doigt, représentant essentiellement le temps de transit du pouls (TTP), lequel varie de façon inversement proportionnelle à la pression artérielle, permet de suivre les variations à court terme de la pression artérielle, notamment celles liées aux pies de pressions post-apnéiques et aux éveils autonomiques non respiratoires. Le TTP permet aussi d'apprécier les efforts ventilatoires et la distinction entre apnées centrales et obstructives. La tonométrie artérielle périphérique utilise un système également peu contraignant qui mesure les variations de volume de l'extrémité du doigt, reflétant les activations sympathiques itératives. Le Holter

cardiaque pourrait permettre grâce au dévelop ment de logiciels adaptés, le dépistage du SA sur l'existence d'alternances bradycardie-tachyca associées aux apnées. Tous ces dispositifs cependant leurs limites en sensibilité et spécifie C'est surtout en cas de forte suspicion clinic après interrogatoire du patient et de son conju et examen clinique de l'oropharynx que de dispositifs ont tout leur intérêt pour confir rapidement le diagnostic. On peut égalem espérer dans l'avenir que certains marque biochimiques permettront de détecter les suje risque cardiovasculaire, voire d'adapter efficacem de nouveaux traitements pharmacologiques. Enfin se posent les problèmes du coût et l'acceptabilité du traitement des apnées par patients non somnolents. La ventilation par P est efficace mais difficile à faire accepter l'absence de troubles de vigilance diurne chez sujets jeunes. La chirurgie ORL et les cons nutritionnels ne réduisent pas l'excès de morta dans les formes modérées ou sévères de SAG De telles mesures sont supposées être plus e caces dans les formes légères, mais ceci reste démontrer. L'efficacité à long terme des prothè d'avancée mandibulaire est également à évalue Si le syndrome d'apnées du sommeil est bien problème de santé publique, une politique prévention primaire des troubles respiratois nocturnes serait à promouvoir. Elle consisterai assurer le bon développement du massif maxil facial pendant l'enfance et la perméabilité nasa à éduquer les comportements alimentaires éga ment dès l'enfance, et à lutter contre la sédentar et la dépendance alcoolique et tabagique. C dernières mesures contribueraient à réduire l facteurs de risque communs au SAOS et à maladie coronarienne.

BIBLIOGRAPHIE

1. PUNJABI NM, SORKIN ILL, KATZEL LI, GOLDBERG AP, SCHWARTZ AR, SMITH PL Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle aged and overweight men. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:677-82

2. IP MS, LAM B, NG MM, LAM WK, TSANG KW, LAM KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:670-6.

3. SODERBERG S, AHREN B, JANSSON JH, JOHNSON O, HALLMANS G, ASPLUND K, OLSSON T. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction.: J Intern Med. 1999 Oct;246(4):409-18.

4. SHIMIZU K, CHIN K, NAKAMURA T, MASUZAKI H, OGAWA Y, HOSOKAWA R, NIIMI A, HATTORI N, NOHARA R, SASAYAMA S, NAKAO K, MISHIMA M, NAKAMURA T, OHI M. Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. Thorax 2002 May;57(5):429-34

5. LAVIE L. Obstructive sleep apnoea syndrome – an oxidative stress disorder. Sleep Med Rev 2003 Feb;7(1):35-51.

6. BARCELO A, MIRALLES C, BARBE F, VILA M, PONS S, AGUSTI AG. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. Eur Respir J 2000;16:644-7.

7. DYUGOVSKAYA L., LAVIE P, LAVIE L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:934-9.

8. SHAMSUZZAMAN AS, WINNICKI M, LANFRANCHI P, ET AL. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2002;105:2462-4.

9. YOKOE T, MINOGUCHI K, MATSUO H, ET AL. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. Circulation 2003:107:1129-34 10. EL-SOLH AA, MADOR MJ, SIKKA P, DHILLON RS, AMSTERDAM D, GRANT BJ. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. Chest 2002;121:1541-7.

11. OHGA E, NAGASE T, TOMITA T, ET AL. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. J Appl Physiol 1999;87:10-4

 CHIN K, OHI M, KITA H, ET AL. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1972-6.

13. SANNER BM, KONERMANN M, TEPEL M, GROETZ J, MUMMENHOFF C, ZIDEK W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J 2000;16:648-52.

14. BECKER HF, JERRENTRUP A PLOCHT, ET AL. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatmen on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2003;107:68-73.

15.PELED N, ABINADER EG, PILLAR G, SHARIF D, LAVIE P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. J Am Coll Cardiol 1999;34:1744.9.

16. YOUNG T, PEPPARD P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. Sleep 2000;23 (suppl 4):122-126.

17. SHAHAR E, WHITNEY CW, REDLINE S, LEE ET, NEWMAN AB, NIETO FI ET AL. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:19-25

18. MOOE T, FRANKLIN KA, HOLMSTROM K, RABBEN T, WIKLUND U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1910-3. PEKER Y, HEDNER J, KRAICZI H, LOTH S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:81-6.

20. LINDBERG E, CHRISTER J, SVARDSUDD K, GISLASON T. JERKER H. BOMAN G. Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study. Thorax 1998;53:631-637.

21. HE J, KRYGER MH, ZORICK FJ, CONTWAY W, ROTH T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. Chest 1988;94:9-14.

 LAVIE P, HERER P. PELED R, BERGER I, YOFFE N. ZOMER J. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. Sleep 1995: 18: 149-157.

23. MARTI S, SAMPOL G, MUNOZ X, TORRES F, ROCA A, LLOBEREZ P, SAGALES T, QUESADA P, MORELL F. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: inpact of treatment. Eur Respir J 2002 Dec;20(6):1511-8.

24.PARTINEN M, JAMIESON A, GUILLEMINAULT C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. Chest 1988;94:1200-1204.

25.PEKER Y, HEDNER L JOHANSSON A, BENDE M. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment. Sleep 1997; 20: 645-653

26.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;166:159-65.

27.PILLIÈRE R, FOUCHER A, FAYET G, LEROY M, PLANÈS C, RAFFESTIN B, DUBOURG O. Outcome of patients with coronary artery disease and treated obstructive sleep apnoea vs untreated. J Sleep Res 2000; 9(suppll):155.



Dysfonction endothéliale au cours du syndrome d'apnées du sommeil

P.L. Tharaux

INSERM, v 489, Bât Castaigne, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, Tél. 01 56 01 66 80, Fax 01 43 64 54 48

Le syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS) est étroitement associé à un excès de morbidité et de mortalité cardiovasculaire. En particulier, la prévalence de l'hypertension artérielle essentielle est beaucoup plus élevée dans le SAOS que dans la population générale (50% vs. 20%) (1,2). Réciproquement, la prévalence du SAOS est plus importante chez les hypertendus que dans la population générale (40% vs.17%) (1,2). L'étude "Sleep Heart Health Study" d'une cohorte suivie prospectivement et transversalement a examiné l'association entre les troubles respiratoires du sommeil et la pression artérielle au repos chez plus de 6000 sujets de plus de 40 ans (3). Les données suggèrent que les troubles respiratoires du sommeil et la pression artérielle sont statistiquement liés après ajustement sur les facteurs de risque de SAOS et de maladie cardiovasculaire. En particulier, la prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) (définie par des valeurs supérieures ou égales à 140/90 mmHg ou par le recours antécédent d'un traitement pharmacologique de l'HTA) augmente avec la sévérité des troubles respiratoires. Cette interaction persiste après ajustement sur l'index de masse corporelle. Des données cliniques similaires résultent de l'étude de Bixler et là où le risque d'HTA est d'autant plus associé à l'index d'apnée-hypopnée que le poids est proche de la normale (4). Enfin, une seule véritable étude prospective d'envergure a étudié l'association entre les troubles respiratoires du sommeil et le risque de survenue de l'HTA sur un suivi de 4 ans (5). L'existence d'un SAOS chez les sujet de cette cohorte "Winsconsin Sleep Cohort Study" était accompagnée d'un risque élevé d'HTA. Ce risque était multiplié par trois lorsque l'index d'apnée-hypopnée était supérieur ou égal à 15/heure. A l'heure actuelle, les rapports de causalité réciproque entre le SAOS et la morbidité cardiovasculaire demeurent débattus. Celle-ci est en forte interaction avec l'obésité et plus généralement les syndromes d'insulino-résistance. L'analyse des études cliniques et expérimentales de la physiopathologie vasculaire et en particulier endothéliale, suggère des mécanismes pouvant expliquer comment les conséquences cellulaires du SAOS (hypoxie, stimuli sympathiques et hormonaux) peuvent être pathogènes dans un contexte d'obésité favorable, non seulement pour le

SAOS lui-même, mais pour directement aggraver les conséquences de l'agression endothéliale. A titre d'exemple a contrario, on retiendra que ni l'hypoxie chronique ni la fragmentation du sommeil sans apnée ne suffisent isolément à induire une dysfonction endothéliale et/ou une

L'endothélium exerce un rôle pivot dans le contrôle du tonus et de la structure vasculaire. Cet " organe " présente une surface résistante à la thrombose, à l'inflammation et forme une barrière qui compartimente les cellules et les molécules du sang et de la paroi vasculaire (6). Le tonus vasculaire est du à un équilibre entre les effets des vasodilatateurs, au premier chef le monoxyde d'azote (NO), et des vasoconstricteurs, en particulier angiotensine II et endothéline. La résultante de cet équilibre module les résistances vasculaires et le phénotype endothélial, et par là, les messages physiques et biochimiques vers les cellules du sang et les cellules musculaires lisses sous-jacentes.

Une dysfonction endothéliale est également susceptible de favoriser la thrombose par un déséquilibre entre l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et l'inhibiteur de type 1 de l'activateur du plasminogène (7).

Les épisodes d'apnée et d'hypopnée mettent en jeux un chemo-réflexe qui s'accompagne d'une activité sympathique neuro-musculaire, neurovasculaire et endocrine. Les concentrations de catécholamine plasmatique et urinaire sont élevées (8). L'activité sympathique est un puissant stimulant de la rénine et par suite de la génération d'angiotensine II. Les actions de l'angiotensine II sur l'endothélium sont essentiellement médiées par le récepteur AT1. On constate une activation de la production de dérivés réactifs de l'oxygène qui est une clef de l'équilibre redox (de réduction-oxydation) cellulaire endothélial (9). Un équilibre homéostatique entre le NO et les produits réactifs de l'oxygène, anion superoxyde et peroxyde d'hydrogène, est nécessaire pour une fonction endothéliale normale. La perte de la vasodilatation adaptative au flux, à la bradykinine et à l'acétylcholine reflète, pour une large part, un excès de catabolisme du NO par la présence de ces derniers produits réactifs de l'oxygène, réalisant un "stress oxydant".

Le NO est non seulement un vasodilatateur par le biais de l'action juxtacrine des cellules endothéliales qui le produisent vers les cellules musculaires lisses (CML) mais aussi par cette même action, le NO module la prolifération et la migration des CML. Ce gaz radicalaire exerce l'effet inverse sur les cellules endothéliales et ainsi contribue au maintien et à la réparation de l'endothélium. Le NO est également un inhibiteur de l'expression des molécules proinflammatoires telles que VCAM-1 et ICAM, molécules d'adhérences d'importance majeure pour arrêter et promouvoir la diapédèse des cellules inflammatoires (10,11). De manière surprenante et importante, des sujets présentant un SAS mais dépourvu d'autre facteur de risque vasculaire ont présenté une diminution de la réponse vasodilatatrice des vaisseaux de résistance de l'avant-bras après l'injection d'acétylcholine (12,13). Cette anomalie n'apparaissait pas chez des sujets soigneusement appariés mais ne souffrant pas de SAOS (13). De façon logique, Kraiczi et al ont rapporté une réponse vasoconstrictive à l'angiotensine II (14) exagérée et Duchna et al ont observé une diminution de la dilatation induite par la bradykinine (celle-ci dépend pour partie de la production endothéliale de NO) (15).

Comment le SAOS peut-il promouvoir cette dysfonction ? Il n'existe pas encore de réponse univoque. L'apnée induit deux tonus vasoconstricteurs, le tonus sympathique et celui du système rénine angiotensine subséquent. Indirectement, la vasoconstriction est aussi favorisée par le stress oxydant généré qui diminue la biodisponibilité du NO et donc les mécanismes dilatateurs et anti-inflammatoires. L'alternance des épisodes d'hypoxie et de réoxygénation a fait évoquer une parenté avec l'ischémie-reperfusion et la formation de dérivés réactifs de l'oxygène avec une déplétion d'adénosine triphosphate. Cependant, cette hypothèse n'a pas été solidement étayée.

En revanche, par le biais de l'hypoxie, le gène de l'endothéline, un vasoconstricteur puissant, est activé dans l'endothélium (16). L'expression accrue de l'endothéline est de surcroît facilitée par la déficience en NO et participe au remodelage fibrosant des vaisseaux de résistance (17). Chez les patients non traités, des apnées nocturnes répétées pendant 4 à 5 heures s'accompagnent d'une élévation marquée de l'endothélinémie et de la pression artérielle. Le traitement du SAOS lors des 4 heures suivantes réduit la pression artérielle et l'endothélinémie (18). Même si une élévation de l'endothélinémie n'a pas toujours été confirmée (19), cela ne réfute pas le rôle physiopathologique de ce peptide dont l'action est avant tout locale, juxtacrine/paracrine. A l'instar d'expériences encourageantes menées chez l'animal (20), des études de l'effet des antagonistes des récepteurs de l'endothéline seront utiles pour connaître l'importance de ce peptide d'action prolongée, vasoconstricteur, chimiotactique et fibrosant. L'obésité est un facteur prédisposant au SAOS et aux troubles cardiovasculaires. Le produit du gène ob est une hormone peptidique, la leptine. Elle est produite principalement par les adipocytes (21,22). Cette hormone contrôle l'appétit, les dépenses énergétiques et agit comme un signal régulateur de la masse grasse par une action sur des récepteurs dans les noyaux hypothalamiques. Des récepteurs OB-db pour la leptine ont été mis en évidence à la surface des cellules endothéliales (23) et des CML (24). L'effet vasculaire de la leptine est dual. La leptine stimule la NO synthase endothéliale mais également, à forte dose, la synthèse de l'endothéline. D'autre part, la leptine limite le pic de mobilisation du calcium intracellulaire induit par l'angiotensine II dans les CML ainsi que la contraction de ces cellules. Cet effet anti vaso-

constricteur de la leptine nécessite un endothélium intact chez le rat et est perdu chez le rat obèse (25). Dans ce cas, la leptine stimule la synthèse d'endothéline et donc exerce un effet opposé à la situation normale. La stimulation des récepteurs OB-db endothéliaux génère également des radicaux libres oxygénés et la surexpression de la molécule d'adhérence MCP-1 qui promeut ainsi le chimiotactisme et l'adhérence des monocytes à l'endothélium (26). La leptinémie est étroitement corrélée à l'index de masse corporelle et en particulier à la masse grasse. Schäfer et al ont observé que la leptine plasmatique ajustée à la masse grasse n'est pas corrélée à la sévérité du SAS bien qu'elle soit corrélée à l'index d'apnée-hypopnée (27). L'hypothèse que cette hormone exerce des effets vasculaires, soit propres soit indirectement par la modulation de l'équilibre entre les médiateurs endothéliaux, est considérablement renforcée par les travaux récent de Singhal et al qui rapportent une association entre la leptinémie et l'altération de la distensibilté artérielle dans une cohorte de 294 adolescents. Cette relation est indépendante de la masse grasse, de la pression artérielle, de la C-reactive protein, de l'insulinémie à jeun et de la concentration de cholestérol LDL (28). Il est donc envisageable que l'obésité qui favorise la

sécrétion adipocytaire de leptine, potentialise le risque vasculaire aussi par ce biais. D'autre part, l'obésité qui favorise le SAOS pour des raisons anatomiques, engendre de ce fait des perturbations neuroendocriniennes vasculaires qui ne compensent pas les effets de la leptine. En conclusion, l'endothélium est modifié dans sa fonction et sa structure par le SAOS, que celui-ci survienne dans un contexte de comorbidité ou non. Le traitement des apnées par la pression continue positive (PCP) permet de faire régresser la dysfonction endothéliale et par là peut-être, le risque cardio-vasculaire. Il est intéressant d'observer que, tout comme l'endothélinémie et les trouble de relaxation vasculaire dependant de l'endothélium, l'hyperleptinémie associée au SAS diminue avec la mise en œuvre d'une ventilation nasale par PCP sans ou avec une diminution de la graisse viscérale (29,30). Ces données suggèrent que d'autres mécanismes que la masse grasse déterminent la leptine plamatique et soulèvent l'hypothèse que la traitement par la PCP, ou par des agonistes de la leptine qui restaurent la sensibilité des récepteurs de la leptine, pourrait permettre d'atténuer les anomalies centrales et vasculaires du SAOS.

BIBLIOGRAPHIE

YOUNG T, PALTA M, DEMPSEY J, SKATRUD J, breathing among middle-aged adults. New Engl J Med 1993; 328:1230-1235.

2-HLA K.M., YOUNG T.B., BIDWELL T, PALTA M, SKATRUD J.B., DEMPSEY J. Sleep apnea and hypertension: a population-based study. Ann Int Med 1994; 120:382–388.

3-NIETO F.I., YOUNG T.B., LIND B.K., SHAHAR E, SAMET J.M., REDLINE S, D'AGOSTINO R.B., NEWMAN A.B., LEBOWITZ M.D., PICKERING T.G. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 2000; 283:1829-36.

4-BIXLER E.O., VGONTZAS A.N., LIN H.M., TEN HAVE T, LEIBY B.E., VELA-BUENO A, KALES A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. Arch Intern Med 2000; 160: 2289-95.

5- PEPPARD P.E., YOUNG T, PALTA M, SKATRUD J. Prospective study of the association between disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000:342:1378-1784.

6-GIBBONS G.H., DZAU V.J. The emerging conc ular remodeling. N. Engl. J. Med. 1994; 550: 1451-0.

7. RIDKER P.M., GABOURY C.L., CONLIN P.R., SEELY E.W., WILLIAMS G.H., VAUGHAN D.E. Stimulation plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II: evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. renin-angiotensin system and fibr Circulation 1993; 87: 1969-1973.

8-SOMER V.K., DYKEN M.E., CLARY M.P., ABBOUD F.M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest 1995; 96: 1897-1904.

9-ALEXANDER R.W. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. Hypertension 1995; 25:155–161.

10- DE CATERINA R. LIBBY P. PENG H.B. THANNICKAL V.J., RAJAVASHISTH T.B., GIMBRONE M.A., SHIN W.S., LIAO J.K. Nitric oxide decreases cytokineinduced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflam-matory cytokines. J Clin Invest 1995; 96: 60–68.

11- OHGA E, NAGASE T, TOMITA T, TERAMOTO S.

of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstrusleep apnea syndrome. J Appl Physiol 1999; 87:10–14.

12-CELERMAJER D.S. SORENSEN K.E., GOOCH V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111-1115.

13- KATO M, ROBERTS-THOMSON P, PHILLIPS B.G., HAYNES W.G., WINNICKI M, ACCURSO V, SOMERSOMERS V.K. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2000; 102:2607-2610.

14- KRAICZI H, HEDNER J, PEKER Y, CARLSON J. apnea. J Appl Physiol 2000; 89: 493-498.

15- DUCHNA H.W., GUILLEMINAULT C, STOOHS R.A., FAUL J.L., MORENO H, HOFFMAN B.B., BLASCHKE T.F. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:187–191.

16- KOUREMBANAS S, MARSDEN P.A., MC QUILLAN L.P., FALLER D.V. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. J expression and secretion in cultu Clin Invest 1991; 88: 1054-1057.

17-THARAUX P.L., CHATZIANTONIOU C, CASELLAS D, FOUASSIER L, ARDAILLOU R, DUSSAULE J.C. Vascular endothelin-I gene expression and synthesis and effect on renal type I collagen synthesis and nephroangioscle rosis during nitric oxide synthase inhibition in rats. Circulation 1999: 99: 2185-2191.

18-PHILLIPS B.G., NARKIEWICZ K, PESEK C.A., HAYNES W.G., DYKEN M.E., SOMERS V.K. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. J Hypertens 1999; 17:61-66.

19-GRIMPEN F, KANNE P, SCHULZ E, HAGENAH G, HASENFUSS G, ANDREAS S. Endothelin-1 plasma levels are not elevated in patients with obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 2000; 15:320-325.

20-KANAGY N.L., WALKER B.R., NELIN L.D. Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension Hypertension 2001; 37:511.

21-ROSENBAUM M, NICOLSON M, HIRSCH J, MUR-PHY E, CHU F, LEIBEL R.L. Effects of Weight Change on Plasma Leptin Concentrations and Energy Expenditure. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:3647-3654.

HEYMSFIELD S.B., GALLAGHER D., CHU F, LEIBEL R.L. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. J Clin Endocrinol Metab 1996:81:3424-3427.

23-SIERRA-HONIGMANN M.R., NATH A.K., MURAKAMI C, GARCIA-CARDENA G, PAPAPETROPOULOS A, SESSA W.C., MADGE L.A., SCHECHNER J.S., SCHWABB M.B., POLVERINI P.I., FLORES-RIVEROS J.R. Biological action of leg angiogenic factor. Science 1998; 281:1683–1686.

24-ODA A, TANIGUCHI T, YOKOYAMA M. Leptin stir lates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. Kobe J Med Sci 2001; 47:141–150.

25-FORTUNO A, RODRIGUEZ A, GOMEZ-AMBROSI J, MUNIZ P, SALVADOR J, DIEZ J, FRUHBECK G. Leptin inhibits angiotensin II-induced intracellular calcium increase and vasoconstriction in the rat aorta. Endocrinology 2002:143:3555-3560

26-YAMAGISHI S.I., EDELSTEIN D, DU X.L., KANEDA Y, GUZMAN M, BROWNLEE M. Leptin induces mitochon-drial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. J Biol Chem 2001

27- SCHAFER H, PAULEIT D, SUDHOP T, GOUNI-BERTHOLD I, EWIG S, BERTHOLD H.K. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascula s in men with obstructive sleep apnea. Chest 2002 Sep;

28-IP M.S., LAM K.S., HO C, TSANG K.W., LAM W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. Chest 2000: 118: 580-586.

29-CHIN K, SHIMIZU K, NAKAMURA T, NARAI ! MASUZAKI H, OGAWA Y, MISHIMA M, NAKAMURA T, NAKAO K, OHI M. Changes in intraabdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. Circulation 1999; 100:706-712.

30-SINGHAL A, FAROOGI I.S., COLE T.J., O'RAHILLY S, FEWTRELL M, KATTENHORN M, LUCAS A, DEANFIELD J. The influence of leptin on arterial distensi bility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? Circulation 2002; 106: 1919-1924.