

LE DOSSIER

SAOS : ce que le cardiologue doit savoir

PPC dans l'HTA résistante chez le patient apnéique

RÉSUMÉ : Épidémiologiquement, il existe un lien fort entre hypertension artérielle (HTA) résistante et syndrome d'apnées du sommeil (SAS) qui justifie la recherche de cette association morbide de manière systématique dans le cadre du bilan étiologique ou diagnostique de ces deux entités.

La prise en charge de l'HTA résistante peut améliorer le SAS (par effet de la perte de poids, du contrôle de la pression artérielle) et, inversement, la prise en charge du SAS peut améliorer certains aspects de l'HTA résistante. Les données des essais montrent que la PPC (pression positive continue) réduit modestement la pression artérielle (PA) mais que le bénéfice porte davantage sur les symptômes de la somnolence. Ces effets presseurs modestes dépendent de l'observance des patients et, à ce jour, aucun bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a été rapporté chez des hypertendus résistants dans des essais bien conçus avec une méthodologie robuste.



→ **A. PATHAK¹, B. GARDINI²,
A. ARANDA², G. ROSEY⁵,
T. GUIRAUD⁴, D. ATTIAS¹**
au nom de **i-REST**
(innovation Recherche
Enseignement Sommeil
Toulouse)

¹ Clinique Pasteur, TOULOUSE.

² Service ORL, Clinique Sarrus Teinturiers, TOULOUSE.

³ Clinique de l'Union, SAINT-JEAN.

⁴ Clinique Cardiocéan, Centre de Réadaptation cardiaque, PUILBOREAU.

⁵ Clinique du Parc, TOULOUSE.

Il est désormais établi que le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est non seulement un facteur de risque de maladie cardiovasculaire mais aussi une cause fréquente d'hypertension artérielle (HTA). Ces relations sont influencées par la sévérité du syndrome d'apnées du sommeil et expliquent que la présence d'un SAOS identifie des patients à haut risque de morbidité et mortalité cardiovasculaire [1]. Pour cette raison, le bilan d'une HTA résistante doit comporter la recherche d'un SAOS qui reste une cause curable de l'HTA. Cependant, l'intérêt d'un traitement par PPC (pression positive continue) de ce SAOS au cours d'une HTA résistante fait débat : aux effets presseurs modestes, il faut ajouter la difficulté pour les patients d'être observants à la PPC, les limites méthodologiques de certains essais et la publication plus récente d'essais négatifs.

diovasculaire qui fait le lit de l'HTA mais aussi de l'atteinte des organes cibles de l'HTA. Ainsi, l'activation du système nerveux sympathique et le retrait du tonus vagal contribuent à des effets hémodynamiques délétères qui sont potentialisés par les effets pro-inflammatoires, endothéliaux et métaboliques du SAS. Ces effets physiopathologiques expliquent en partie la raison pour laquelle le SAS entretient ou aggrave une HTA et le fait que son traitement puisse avoir un intérêt pour les patients hypertendus résistants à court et moyen terme, tant sur le plan presseur que sur celui des conséquences de l'HTA en termes d'atteintes d'organes ou de survenue d'événements (**fig. 1**).

Effets de la PPC sur la pression artérielle et dans l'HTA légère à modérée

Les effets de la PPC sur le niveau tensionnel restent modestes. L'ensemble des études montre une action sur la pression artérielle qui dépend de l'intensité

Physiopathologie

Le SAS obstructif entraîne, par l'hypoxie répétée, une réponse végétative et car-

LE DOSSIER

SAOS : ce que le cardiologue doit savoir

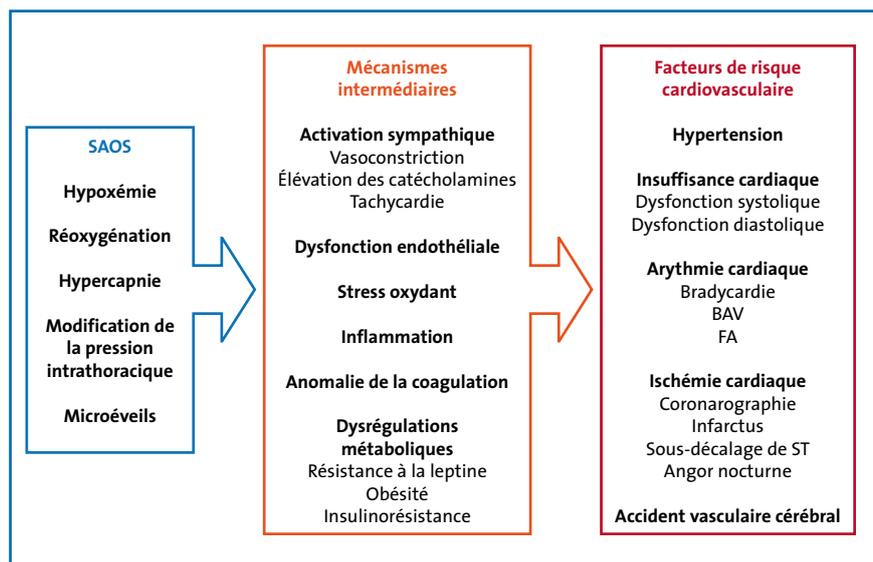


FIG. 1 : Mécanismes physiopathologiques du SAS obstructif.

de la somnolence diurne, du niveau de la pression basale et de l'observance thérapeutique. Ces effets suggèrent un intérêt potentiel dans l'HTA résistante.

Études observationnelles au cours des HTA résistantes

L'une des premières études suggérant l'intérêt de la PPC au cours de l'HTA résistante porte sur une population restreinte de patients (11 sujets) [2] mais rapporte, dès la première nuit de traitement, une réduction significative non seulement de la pression artérielle (PA) mais aussi de la fréquence cardiaque (FC). Cela s'explique en partie par une amélioration du fonctionnement de la boucle baroréflexe avec une augmentation du tonus vagal à destinée cardiaque. Le suivi à 2 mois de cet échantillon confirme le maintien de la baisse tensionnelle nocturne (-9/-8 mmHg) mais également diurne de près de 14 mm pour la pression artérielle systolique (PAS) et donc des 24 heures (-11/6 mmHg). Ces données sont confirmées par d'autres études observationnelles qui retrouvent des baisses de la PA du même ordre mais sur des périodes de suivi plus longues

(pouvant aller jusqu'à 1 an) et accompagnées parfois d'une réduction du nombre ou de la dose des médicaments antihypertenseurs [3].

Plus récemment, Witkowski *et al.* montrent que la dénervation rénale est associée à une amélioration de l'index d'apnées-hypopnées (IAH) déterminé avant, puis 3 et 6 mois après la procédure, le bénéfice portant sur 8 des 10 patients traités [4]. Ces études observationnelles souffrent des écueils classiques sur le plan méthodologique, se caractérisent par l'absence de bras contrôle et de la mesure des effets avant/après, mais identifient un signal suggérant que la prise en charge du SAS peut réduire les chiffres de PA et, inversement, que la prise en charge de l'HTA, qu'elle soit pharmacologique ou non, peut améliorer la sévérité du SAS.

Essais randomisés et méta-analyse évaluant la PPC dans l'HTA résistante

Plusieurs essais randomisés comportant un suivi de près de 6 mois ont été menés [5-8] et leurs conclusions collectives pré-

sentées dans des méta-analyses récentes [9]. Ainsi, les auteurs d'un essai espagnol ont randomisé des patients hypertendus résistants ayant un SAS modéré (IAH > 15/h) en deux bras, traitement standard vs traitement standard + PPC. Le suivi à 3 mois par la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) montre une baisse significative de la pression artérielle diastolique (PAD) des 24 heures (-4,9 ± 6,4 vs 0,1 ± 7,3 mmHg; p = 0,027). Ce bénéfice était d'autant plus important que les patients étaient observants à la PPC. Ainsi, au-delà d'un seuil d'observance de 5,8 h/nuit, le bénéfice de la baisse tensionnelle s'étendait à la PAD de jour et aux chiffres de PA des 24 heures. Fait notable, dans le groupe PPC, on observait également une augmentation de plus de 50 % du nombre de patients récupérant un profil jour/nuit normal (c'est-à-dire avec un *dip* de la pression artérielle significatif) [7].

Une étude brésilienne confirmait ces observations, mais en incluant des patients plus sévères sur le plan de l'HTA résistante (en termes de nombre de médicaments antihypertenseurs) et du SAS avec un IAH proche de 29/h associé à des symptômes, sur la base du questionnaire d'Epworth. Dans cette étude, le suivi par MAPA était à 6 mois contre 3 dans l'essai ancillaire espagnol. Sur la base d'une méthodologie identique à celle de l'étude précédente, à savoir randomisation en deux bras (traitement médical vs traitement médical + PPC), on retrouve une diminution significative de la PA de jour en MAPA dans le groupe PPC [8].

Les deux études précédentes souffraient de l'absence, dans le bras contrôle, d'une intervention placebo, dite *sham*, et d'une standardisation du traitement antihypertenseur. C'est dans une étude publiée en 2013 que Litvin *et al.* [5] ont utilisé cette approche au cours d'un essai dans lequel 44 patients porteurs d'une HTA résistante et souffrant d'apnées du sommeil sévères (IAH > 30) étaient

randomisés dans un bras PPC efficace (pressions entre 4 et 15 cm d'H₂O) et un bras dans lequel la PPC était utilisée de manière inefficace (pression < 4 cm d'H₂O), et ce pendant 3 semaines. À cette intervention standard était ajoutée une procédure de traitement croisé (*cross-over*) pour la PPC, autrement dit selon laquelle chaque individu devient son propre témoin et a reçu alternativement la PPC efficace et la PPC *sham*. Dans cet essai, le traitement efficace par PPC a entraîné non seulement une réduction de la PA de consultation à la MAPA, mais aussi une diminution de la PA centrale et de la vitesse de l'onde de pouls, confortant l'effet bénéfique d'une PPC dans le contrôle de la PA chez des hypertendus résistants. Ces effets ont été confirmés dans d'autres études [10] ou sur d'autres paramètres comme les taux d'aldostérone plasmatique [6].

Enfin, la méta-analyse d'Iftikhar *et al.* [9], réalisée à partir d'essais randomisés contrôlés et d'études observationnelles, confirme que, dans l'HTA résistante, la PPC entraîne effectivement une baisse significative de la PA. De manière globale, ce bénéfice retrouvé en *poolant* les données de six études est de -7,2/-4,99 mm pour la PAS/PAD des 24 heures en MAPA. Cet effet est minoré mais reste significatif si on prend en compte uniquement les essais randomisés contrôlés (-6,74 /-5,94 mmHg). Il y avait dans cette analyse une corrélation entre la compliance à la PPC et l'intensité de la baisse tensionnelle mais, en revanche, aucune relation avec les signes de somnolence diurne.

PPC et essais de morbi-mortalité CV

Deux essais ont marqué la communauté cardiologique au cours des derniers mois.

>>> Le premier est l'essai SERVE-HF [11], qui montre que la ventilation auto-

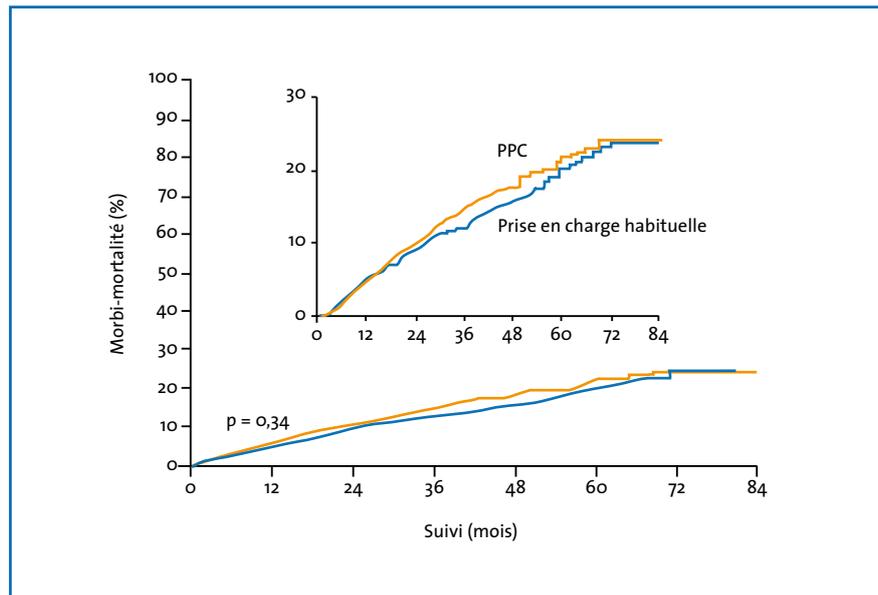


FIG. 2 : Effets de la PPC sur la morbi-mortalité CV dans l'essai SAVE (d'après [12]).

asservie chez des sujets porteurs d'une dysfonction ventriculaire gauche et d'un SAS central ne réduit pas le risque d'événement et augmente même la mortalité des patients traités par ce mode de ventilation. Plus de 40 % des patients de cet essai avaient une cardiopathie non ischémique susceptible d'être le stigmate d'une HTA résistante, de même les patients ayant une cardiopathie ischémique ont pu eux aussi être des hypertendus résistants. En pratique, si des patients hypertendus résistants ont une dysfonction ventriculaire gauche systolique avec SAS central, il faut désormais proscrire la ventilation auto-asservie (mais cela reste une extrapolation des données de l'essai SERVE-HF).

>>> Le second essai, dit SAVE [12] (fig. 2) a évalué l'intérêt de la PPC chez des sujets ayant fait un accident coronarien ou cérébrovasculaire dans le but de prévenir la morbi-mortalité cardiovasculaire (CV). Ces sujets présentaient un SAS modéré tant en intensité que sur le plan de la somnolence diurne. L'essai s'est révélé négatif. Le suivi tensionnel ne montre aucun effet à type de baisse de la PA. Là encore, plus de 78 % des

patients étaient hypertendus : on peut donc imaginer que des hypertendus résistants était aussi inclus dans l'essai. La négativité des résultats peut s'expliquer par la faible adhésion à la PPC au cours du temps (passé de 4,4 à 3,2/h) et par un recrutement des patients qui n'a pas recouru aux techniques classiques d'évaluation du SAS (polygraphie [PG] ou polysomnographie [PSG]) mais à l'enregistrement de l'oxymétrie nocturne. En pratique, chez un hypertendu résistant, coronarien ou ayant fait un accident vasculaire cérébral (AVC), le recours à la PPC pour un SAS modéré, non symptomatique, ne doit pas être proposé pour améliorer le contrôle tensionnel.

Conclusion

L'HTA résistante doit faire rechercher un SAS par une technique appropriée. Le recours à la PPC a un effet modeste sur le contrôle de la pression artérielle, quel que soit le mode de mesure, tant sur la pression de jour que de nuit. L'efficacité de la PPC est d'autant plus marquée que l'adhésion est importante, et ce quels que soient les symptômes.

LE DOSSIER

SAOS : ce que le cardiologue doit savoir

Bibliographie

1. KENDZERSKA T, GERSHON AS, HAWKER G *et al.* Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med*, 2014;11:e1001599
2. LOGAN AG, PERLIKOWSKI SM, MENTE A *et al.* High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*, 2001;19:2271-2277.
3. DERNAIKA TA, KINASEWITZ GT, TAWK MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 2009;5: 103-107.
4. WITKOWSKI A, PREJBISZ A, FLORCZAK E *et al.* Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*, 2011;58:559-565.
5. LITVIN AY, SUKMAROVA ZN, ELFIMOVA EM *et al.* Effects of PPC on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*, 2013;9:229-235.
6. LLOBERES P, LOZANO L, SAMPOL G *et al.* Obstructive sleep apnoea and 24-h blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Sleep Res*, 2010;19:597-602.
7. LOZANO L, TOVAR JL, SAMPOL G *et al.* Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*, 2010;28:2161-2168.
8. PEDROSA RP, DRAGER LF, GONZAGA CC *et al.* Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*, 2011;58:811-817.
9. IFTIKHAR IH, VALENTINE CW, BITTENCOURT LR *et al.* Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*, 2014;32:2341-2350.
10. MARTÍNEZ-GARCÍA MA, CAPOTE F, CAMPOS-RODRÍGUEZ F. Spanish Sleep Network. Effect of PPC on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;310:2407-2415.
11. COWIE MR, WOEHRLE H, WEGSCHEIDER K *et al.* Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*, 2015;373:1095-2105.
12. McEVOY RD, ANTIC NA, HEELEY E *et al.* SAVE Investigators and Coordinators. PPC for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*, 2016;375:919-931.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Toute l'équipe de *Réalités Cardiologiques*
vous souhaite une belle et heureuse année

2017