

# TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ASSOCIÉE AU SYNDROME DES APNÉES DU SOMMEIL

A. PERSU

Mots clefs : hypertension artérielle, apnées du sommeil, obésité, beta-bloquants.

Correspondance :

Dr A. Persu

Service de Néphrologie

Cliniques Universitaires Saint Luc

10, avenue Hippocrate

1200 Bruxelles

Belgique

Tel : 02 764 18 55

Fax : 02 764 28 36

e-mail : Alexandre.Persu@nefr.ucl.ac.be

## INTRODUCTION

Une hypertension artérielle (HTA) est retrouvée chez 30 à plus de 50 % des patients atteints de syndrome des apnées du sommeil (1). En cas d'HTA résistante au traitement, sa prévalence pourrait même atteindre les 80 % (2). La présence de ronflements avec apnées doit donc être recherchée à l'anamnèse chez tout patient hypertendu, en particulier en cas de symptômes ou de signes évocateurs tels qu'une obésité ou une hypersomnolence diurne. On sait également que les apnées obstructives du sommeil (AOS) constituent une affection à haut risque cardiovasculaire, indépendamment du niveau tensionnel et de l'indice de masse corporel des patients (3,4). L'élévation du risque cardiovasculaire associée aux AOS est vraisemblablement à mettre en relation avec l'hypoxémie répétée, l'hyperactivité sympathique et la diminution de la sensibilité du baroréflexe qui en résultent. Elle pourrait également refléter l'association fréquente des AOS avec une dysfonction endothéliale et un syndrome métabolique (3). Ces différents éléments devront être gardés en mémoire tant pour le traitement antihypertenseur que pour la prise en charge des autres facteurs de risque des patients atteints d'AOS.

Le traitement de l'HTA des patients présentant un syndrome des apnées du sommeil repose sur trois types de mesures : les mesures hygiéno-diététiques (en particulier la perte pondérale), le traitement étiologique (le plus souvent la CPAP) et enfin le traitement anti-hypertenseur médicamenteux.

## MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

On sait que 70 % des patients atteints d'apnées obstructives du sommeil sont obèses (5). Chez la plupart des patients hypertendus présentant un excès de poids, une perte pondérale de 5 à 10 kg permet une baisse de pression artérielle de l'ordre de 5 à 20 mmHg (6, 7). En outre, chez les patients atteints d'AOS, une perte pondérale de 10 % est associée à une diminution de l'indice d'apnée-hypopnée (IAH) et donc de la sévérité du syndrome des apnées du sommeil (8). En cas d'obésité morbide, la chirurgie bariatrique est également accompa-

gnée d'une amélioration du syndrome des apnées du sommeil et doit donc être considérée comme une option thérapeutique possible (9). Enfin, chez l'hypertendu présentant des AOS, la réduction de la consommation de boissons alcoolisées devrait non seulement contribuer à la réduction pondérale et à l'amélioration de l'équilibre tensionnel (7) mais également permettre une diminution de la fréquence des apnées (10).

## TRAITEMENT CAUSAL

Le traitement par CPAP constitue aujourd'hui le traitement étiologique de choix dans la plupart des cas d'apnées obstructives. Outre ses effets bénéfiques sur la qualité du sommeil et l'état de vigilance diurne, la CPAP a également des effets favorables sur le plan cardiovasculaire. En effet, plusieurs travaux montrent que ce traitement est associé à une diminution des catécholamines plasmatiques et urinaires et de leurs métabolites, en particulier la nuit (11), à une réduction de l'activité sympathique évaluée par microneurographie (12) et à une amélioration de la sensibilité du baroréflexe (13). Dès lors, il n'est pas étonnant d'apprendre que la CPAP permet aussi une diminution de la pression artérielle chez l'hypertendu atteint d'AOS.

L'effet antihypertenseur du traitement par CPAP est bien démontré dans plusieurs études prospectives randomisées (14). Dans les travaux les plus récents, les patients étaient traités soit par CPAP thérapeutique soit par CPAP réglée à des pressions infra-thérapeutiques (15, 16). Ces études ont démontré l'importance d'un traitement optimal pour l'obtention du bénéfice tensionnel. En particulier, dans l'étude de Becker *et al.* (15), on n'observait pas de diminution de pression artérielle dans le groupe recevant un traitement sub-optimal, et ce malgré une diminution de moitié de la fréquence des apnées-hypopnées. En revanche, le traitement par CPAP thérapeutique, associé à une quasi disparition des apnées (IAS : -95%) permettait une diminution de pression artérielle de l'ordre de 10 mmHg, tant le jour que la nuit.

De manière plus générale, l'analyse de la littérature permet d'espérer une baisse moyenne de pression artérielle de 5 à 10 mmHg sous l'effet d'un traitement par CPAP bien calibré. Cet effet antihypertenseur est observé après une période assez courte, de sept jours à neuf mois en fonction des études (14). Les facteurs prédictifs de la réponse à la CPAP sont la sévérité du syndrome des apnées du sommeil (16), la durée et l'efficacité de

la CPAP (17), la sévérité de l'HTA et l'absence de traitement antihypertenseur (18). Enfin, il est rassurant de savoir que les effets favorables attribués au traitement par CPAP chez les patients atteints d'OAS se traduisent par une réelle diminution du risque d'événements cardiovasculaires par rapport à des sujets atteints de la même affection mais non traités (4).

## TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR MÉDICAMENTEUX

Pour les raisons expliquées plus haut (3,4), il paraît raisonnable d'appliquer aux patients hypertendus atteints d'AOS les recommandations de la Société Européenne (ESH) (19) en cas d'HTA associée à un haut risque cardiovasculaire. En pratique, le traitement antihypertenseur médicamenteux sera instauré d'emblée, sans attendre les effets éventuels d'une perte pondérale et de la CPAP, on visera un objectif tensionnel strict (< 140/90 mmHg, voire < 130/80 mmHg en cas de diabète ou de néphropathie associée) et on veillera à dépister et à traiter les autres facteurs de risque associés (hypercholestérolémie ...).

Au-delà de ces recommandations de bon sens, il existe à ce jour très peu de données permettant de dire si certaines classes d'antihypertenseurs sont supérieures à d'autres pour la prévention des événements cardiovasculaires en cas de syndrome des apnées du sommeil. Etant donné le rôle déterminant de l'hyperactivité sympathique dans l'hypertension associée aux AOS, il paraît fondé de donner la préférence aux médications à effet sympatholytique, savoir les beta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (20).

Les données existantes relatives à l'efficacité des différentes classes d'antihypertenseurs en cas d'AOS proviennent essentiellement de deux études randomisées crossover à court terme (21, 22). La plus convaincante a inclus 40 patients atteints d'hypertension et d'AOS (22). Ceux-ci ne pouvaient pas être traités par CPAP au cours de l'étude. Chacun d'entre eux a reçu successivement deux des cinq antihypertenseurs suivants : Atenolol 50 mg, Amlodipine 5 mg, Enalapril 20 mg, Hydrochlorothiazide 25 mg et Losartan 50 mg. Les périodes de traitement ont duré six semaines séparées à chaque fois par trois semaines de *wash-out*. L'efficacité antihypertensive a été évaluée tant pour la pression artérielle au cabinet de consultation que pour la pression artérielle ambulatoire. Le beta-bloquant s'est avéré plus efficace

que les autres classes d'antihypertenseurs sur la pression artérielle au cabinet de consultation et la pression artérielle nocturne (22). Dans le même ordre d'idées, un travail de Salo et al. (23) a montré une diminution de la variabilité tensionnelle et un « shift » de la régulation autonome de l'ortho- vers le parasympathique sous Atenolol. Ces effets a priori favorables n'étaient pas retrouvés avec un antagoniste calcique, un diurétique thiazidique ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

En théorie, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion pourraient également constituer un traitement de choix. En effet, outre la diminution de l'activité sympathique qui leur est associée, ils inhibent le système rénine-angiotensine - activé en cas d'AOS-, améliorent la fonction endothéliale et exercent des effets métaboliques favorables (19), ce qui est souhaitable chez des patients présentant souvent une dysfonction de l'endothélium et un syndrome métabolique.

Bien entendu, des études plus approfondies seront nécessaires pour préciser le traitement anti-hypertenseur médicamenteux optimal chez le patient hypertendu atteint d'AOS. En particulier, il serait intéressant de savoir si certains médicaments antihypertenseurs permettent de réduire l'index d'apnée-hypopnée ou encore la rigidité artérielle associée aux AOS (24). Quoi qu'il en soit, en pratique, la plupart des patients atteints de syndrome des apnées du sommeil présentent une HTA réfractaire. Dès lors, la combinaison de plusieurs antihypertenseurs sera nécessaire pour atteindre l'objectif tensionnel, dans la majorité des cas en association avec un régime hypocalorique et un traitement par CPAP.



## RÉFÉRENCES

- Silverberg DS, Oksenberg A : Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension ? *Current Hypertension Reports*. 2001 ; 3 : 209-215.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M et al. : High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertension*. 2001 ; 19 : 2271-2277.
- Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Carlson J : Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 ; 166 : 159-165.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN : Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure : an observational study. *Lancet*. 2005 ; 365 : 1046-1053.
- Wolk R, Shamsuzzaman SM, Somers VK : Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*. 2003 ; 42 : 1067-1074.
- Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P et al. : Weight loss intervention in phase 1 of the trials of hypertension prevention. *Arch Intern Med*. 1993 ; 153 : 849-858.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. : Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003 ; 42 : 1206-1252.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J : Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000 ; 284 : 3015-3021.
- Lankford DA, Proctor CD, Richard R : Continuous positive airway pressure (CPAP) changes in bariatric surgery patients undergoing rapid weight loss. *Obesity Surgery*. 2005 ; 15 : 336-341.
- Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT : Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnea. *Eur Respir J*. 2000 ; 16 : 909-913.
- Hedner J, Darpö B, Ejnell H, Carlson J, Caidahi K : Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea : cardiovascular implications. *Eur Respir J*. 1995 ; 8 : 222-229.
- Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK : Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999 ; 100 : 2332-2335.
- Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P, Romano S et al. : Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 ; 166 : 279-286.
- Robinson GV, Stradling JR, Davies RJO : Sleep . 6 : obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. *Thorax*. 2004 ; 59 : 1089-1094.
- Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR et al. : Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea : a randomised parallel trial. *Lancet*. 2001 ; 359 : 204-210.
- Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Psych D, Grote L, Penzel T et al. : Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003 ; 107 : 68-73.
- 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 : 344-348.
- Börgel J, Sanner BM, Keskin F, Bittlinsky A, Bartels NK, Büchner N et al. : Obstructive sleep apnea and blood pressure. *AJH* 2004 ; 17 : 1081-1087.
- Guideline Committee : 2003 European study of hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension*. 2003 ; 21 : 1011-1053.
- Grassi G : Counteracting the sympathetic nervous system in essential hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2004 ; 13 : 513-519.
- Pelttari LH, Hietanen EK, Salo TT, Kataja MJ, Kantola IM : Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing. *AJH*. 1998 ; 11 : 272-279.
- Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Grote L : Comparison of Atenolol, Amlodipine, Enalapril, Hydrochlorothiazide, and Losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 ; 161 : 1423-1428.
- Salo TM, Kantola I, Voipio-Pulkki LM, Pelttari L, Viikari JSA : The effect of four different antihypertensive medications on cardiovascular regulation in hypertensive sleep apneic patients – assessment by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999 ; 55 : 191-198.
- Phillips C, Hedner J, Berend N, Grunstein R : Diurnal and obstructive sleep apnea influences on arterial stiffness and central blood pressure in men. *Sleep*. 2005 ; 28:604-609.