

Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et Hypertension artérielle systémique

Sandrine Launois, Jean Louis Pépin, Renaud Tamisier, Patrick Lévy et
Jean Philippe Baguet

Pôle Locomotion Rééducation et Physiologie, CHU de Grenoble
Laboratoire HP2 INSERM U1042, UJF
Centre Santé Sommeil, Grenoble



(Photo : J.-Marc Blache/Mission)

Déclaration des conflits d'intérêt

- Investigateur ou co-investigateur pour des protocoles de recherche clinique financés ou co-financés par
 - les laboratoires Bioprojet, Actelion, GSK
 - par les prestataires d'assistance respiratoire à domicile AGIRadom et BASTIDE
 - par RESMED et ORTHOSOM
- Interventions ponctuelles rémunérées pour le laboratoire Bioprojet



Recommandations ESH 2007

Pour la prise en charge de l'hypertension artérielle

Groupe de travail pour la prise en charge de l'hypertension de la Société européenne d'hypertension (ESH) et de la Société européenne de cardiologie (ESC)

9. Diagnostic et traitement des hypertensions secondaires

9.1 Néphropathies parenchymateuses

9.2 Hypertension rénovasculaire

9.3 Phéochromocytome

9.4 Hyperaldostéronisme primaire

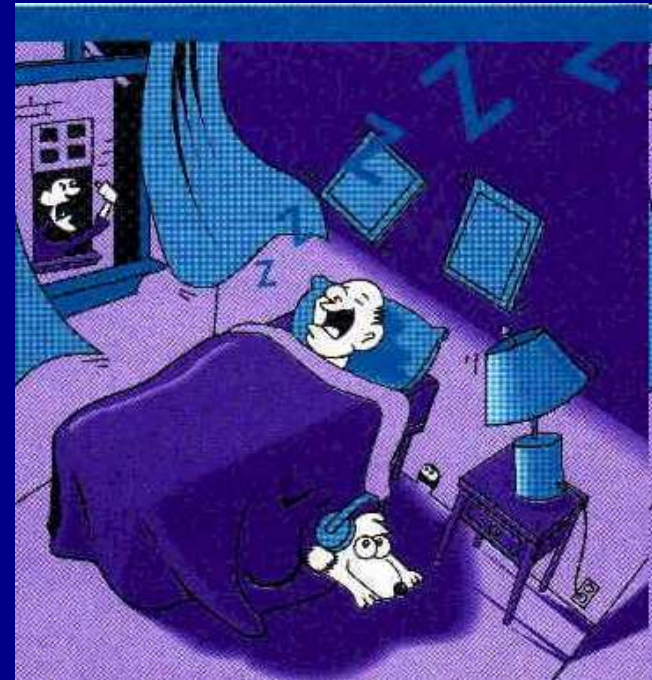
9.5 Syndrome de Cushing

9.6 Syndrome d'apnées du sommeil

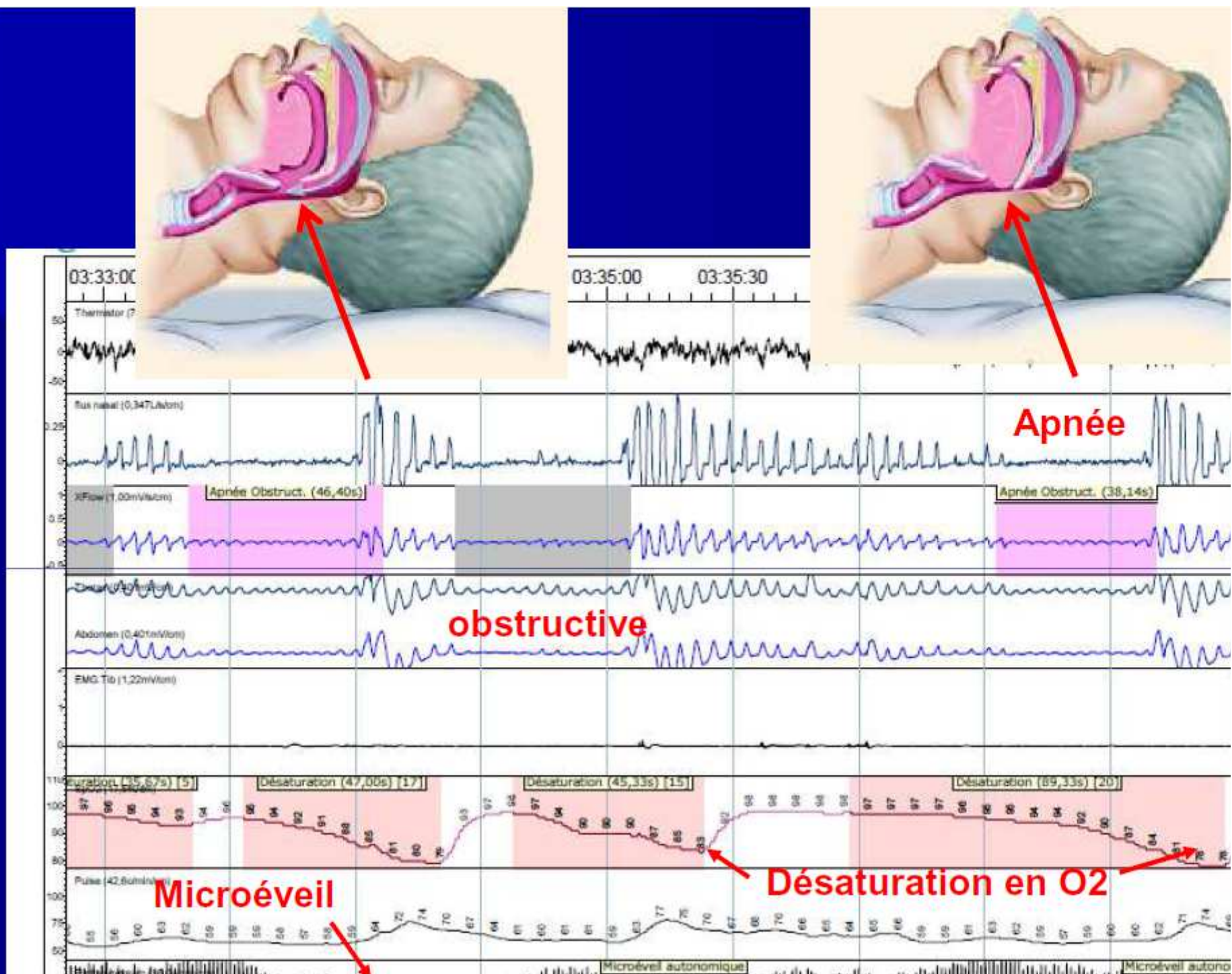
9.7 Coarctation de l'aorte

SAS et HTA

- Introduction: le SAS
- Constatations épidémiologiques
- Mécanismes potentiels
- Etudes expérimentales
- Etudes cliniques
- Aspects thérapeutiques
- Conclusions



SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL DE L'ADULTE



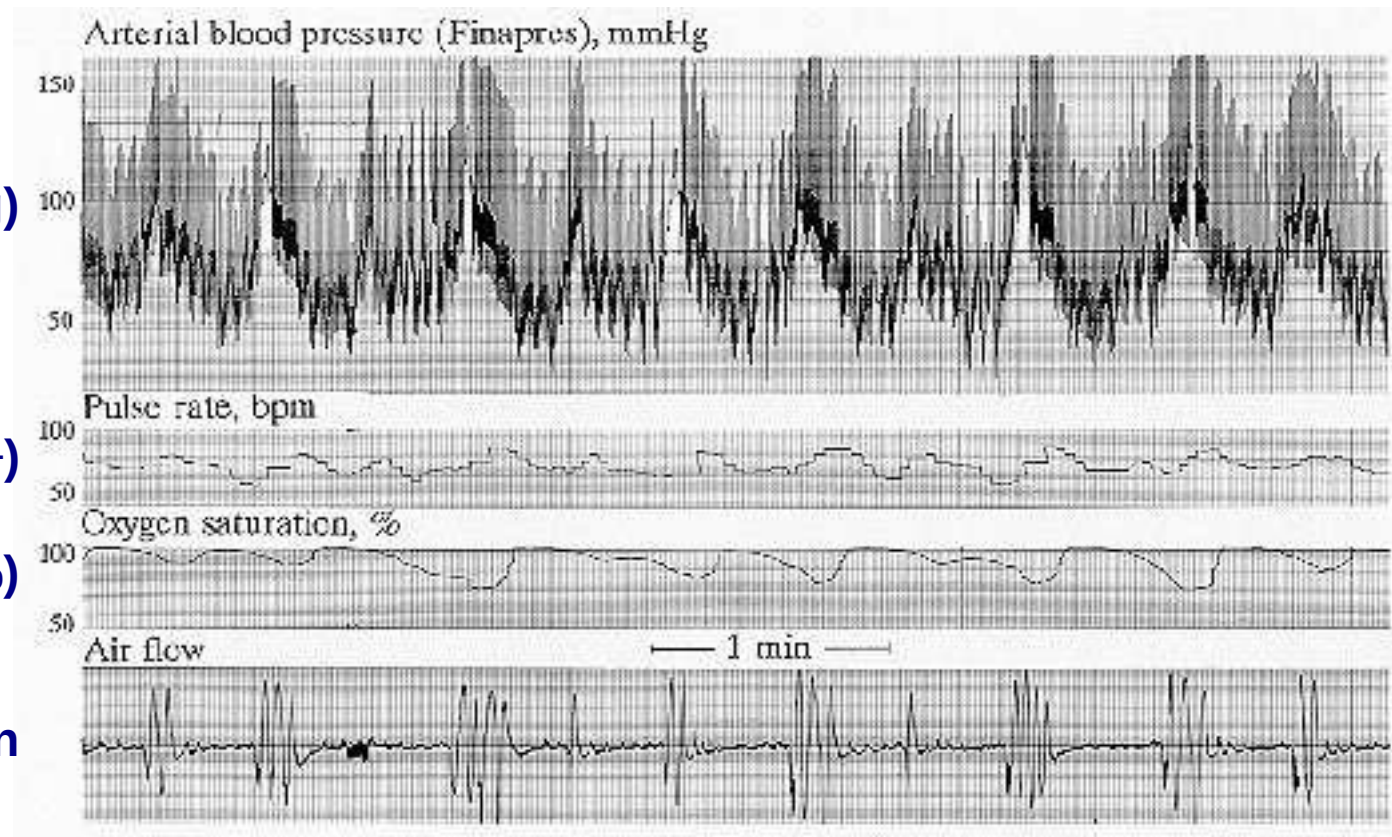
Syndrome d'apnées du sommeil de l'adulte

PA (mmHg)

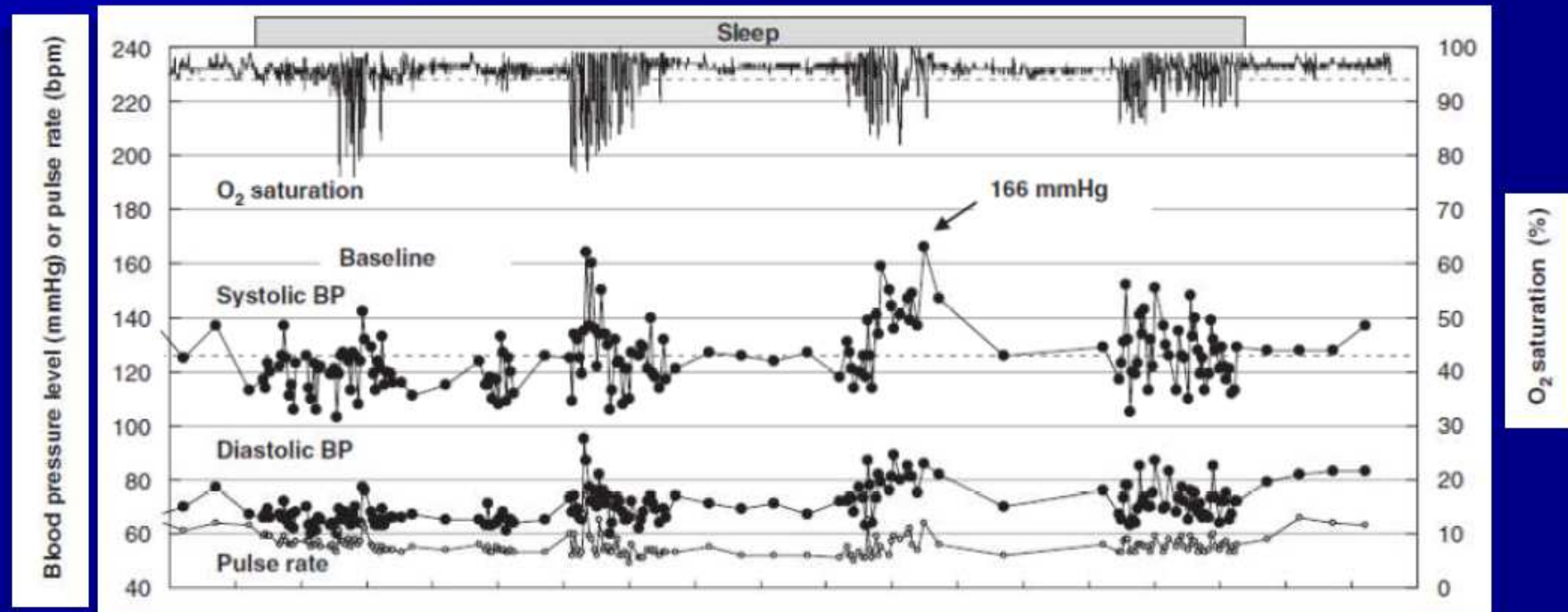
FC (min⁻¹)

SaO₂ (%)

Débit aérien



Syndrome d'apnées du sommeil de l'adulte



Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Définition du SAHOS

Le SAHOS est défini, à partir des critères de l'*American Academy of Sleep Medicine* [1], par la présence des critères A ou B et du critère C :

– A. Somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs ;

– B. Deux au moins des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs :

- ronflements sévères et quotidiens,
- sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil,
- sommeil non réparateur,
- fatigue diurne,
- difficultés de concentration,
- nycturie (plus d'une miction par nuit) ;

- C. Critère polysomnographique ou polygraphique : apnées + hypopnées 5 par heure de sommeil (index d'apnées hypopnées [IAH] ≥ 5).

Syndrome d'apnées du sommeil de l'adulte



Polygraphie

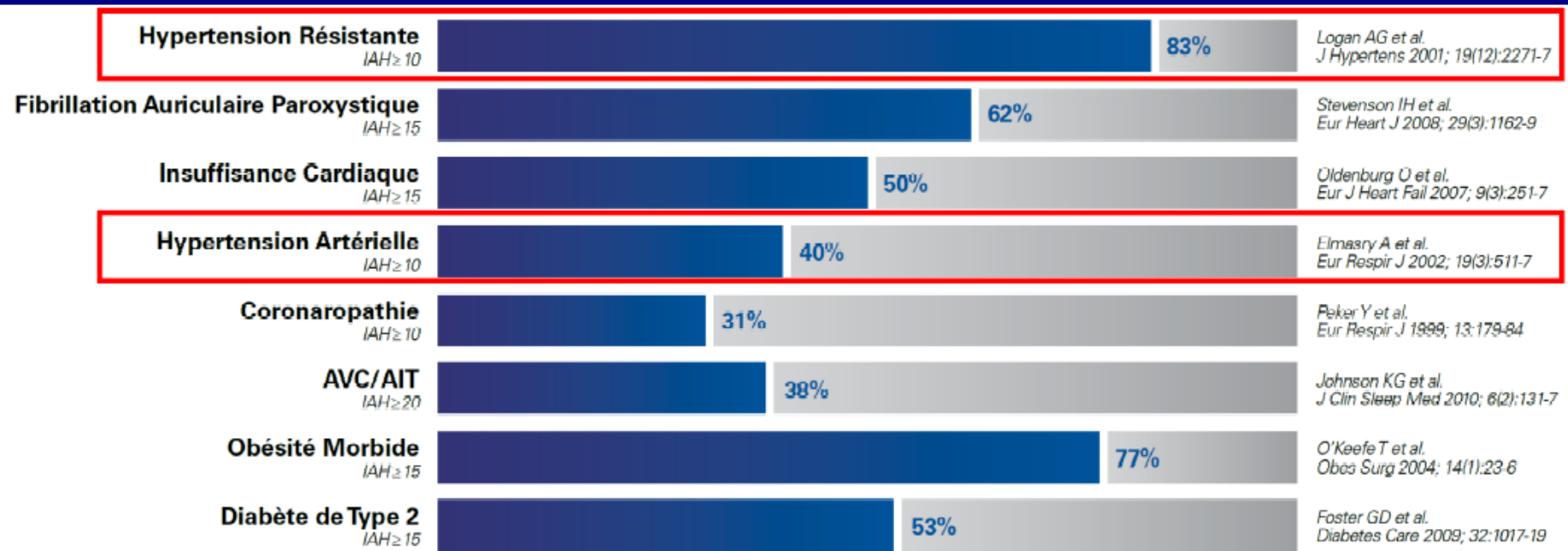


Polysomnographie

CONSTATATIONS EPIDEMIOLOGIQUES

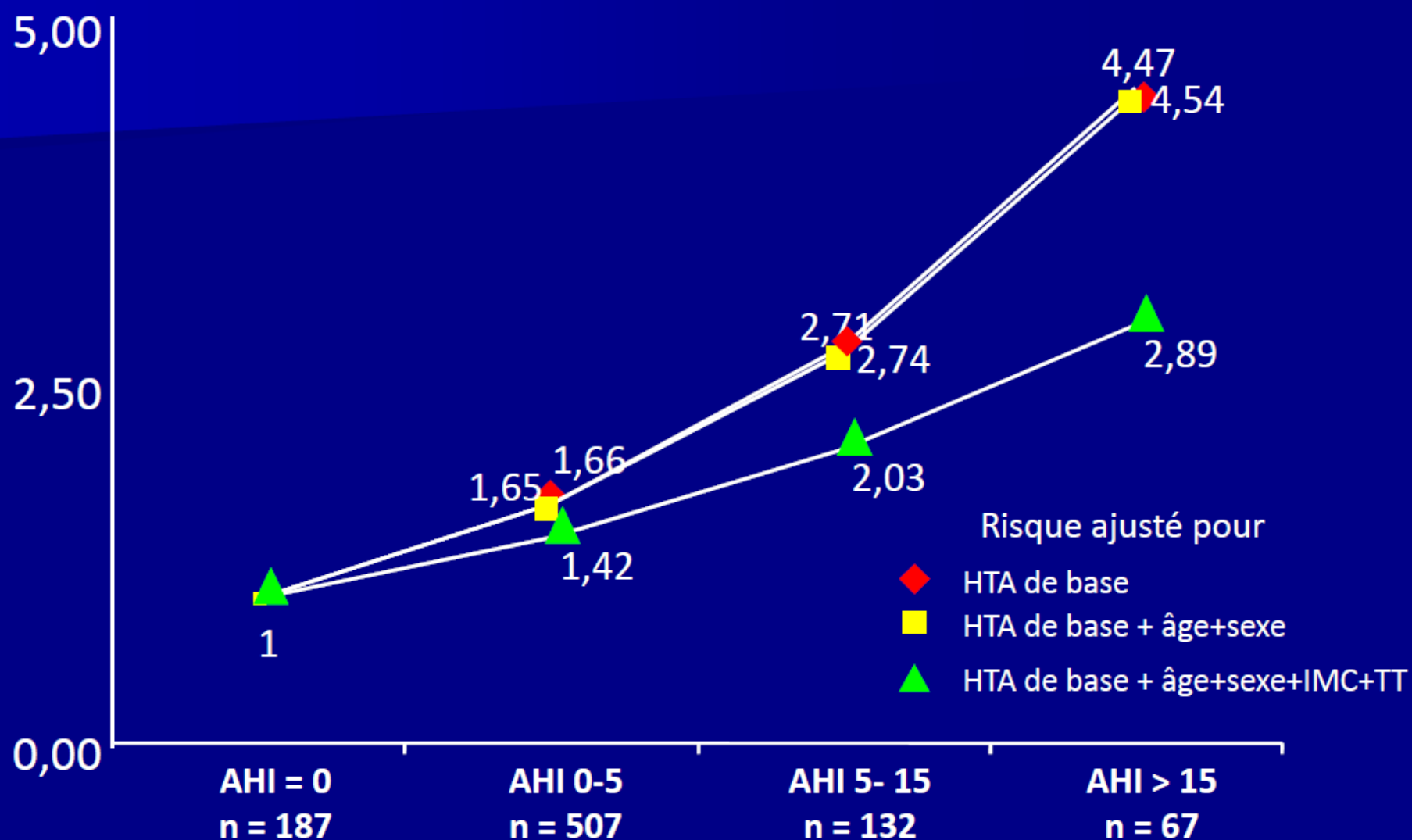
SAS et HTA: Constatations épidémiologiques

Prévalence du SAS obstructif dans les pathologies cardio-métaboliques



N = 709, Wisconsin Sleep Cohort Study, 4 ans de suivi

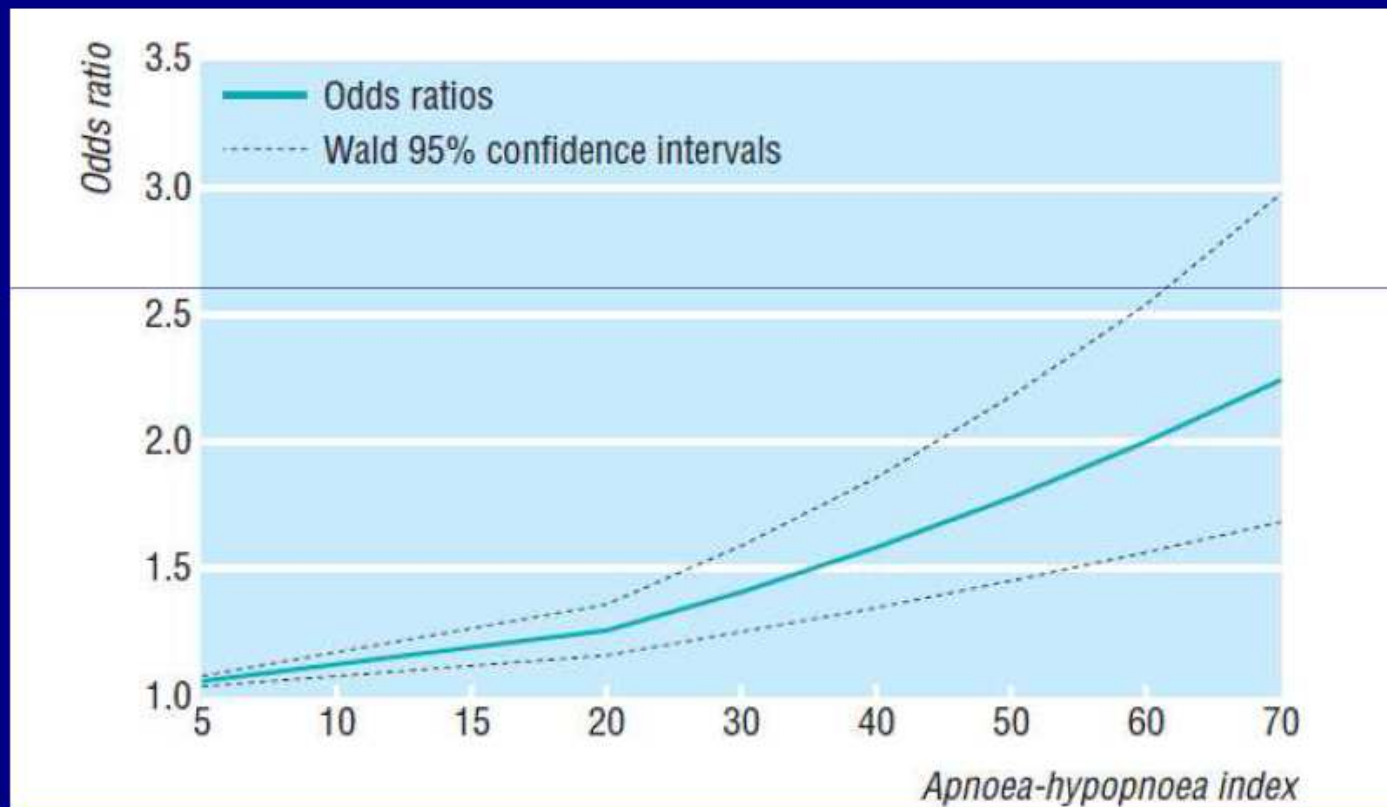
RR d'HTA



D'après Peppard et al N Engl J Med 2000

SAS et HTA: Constatations épidémiologiques

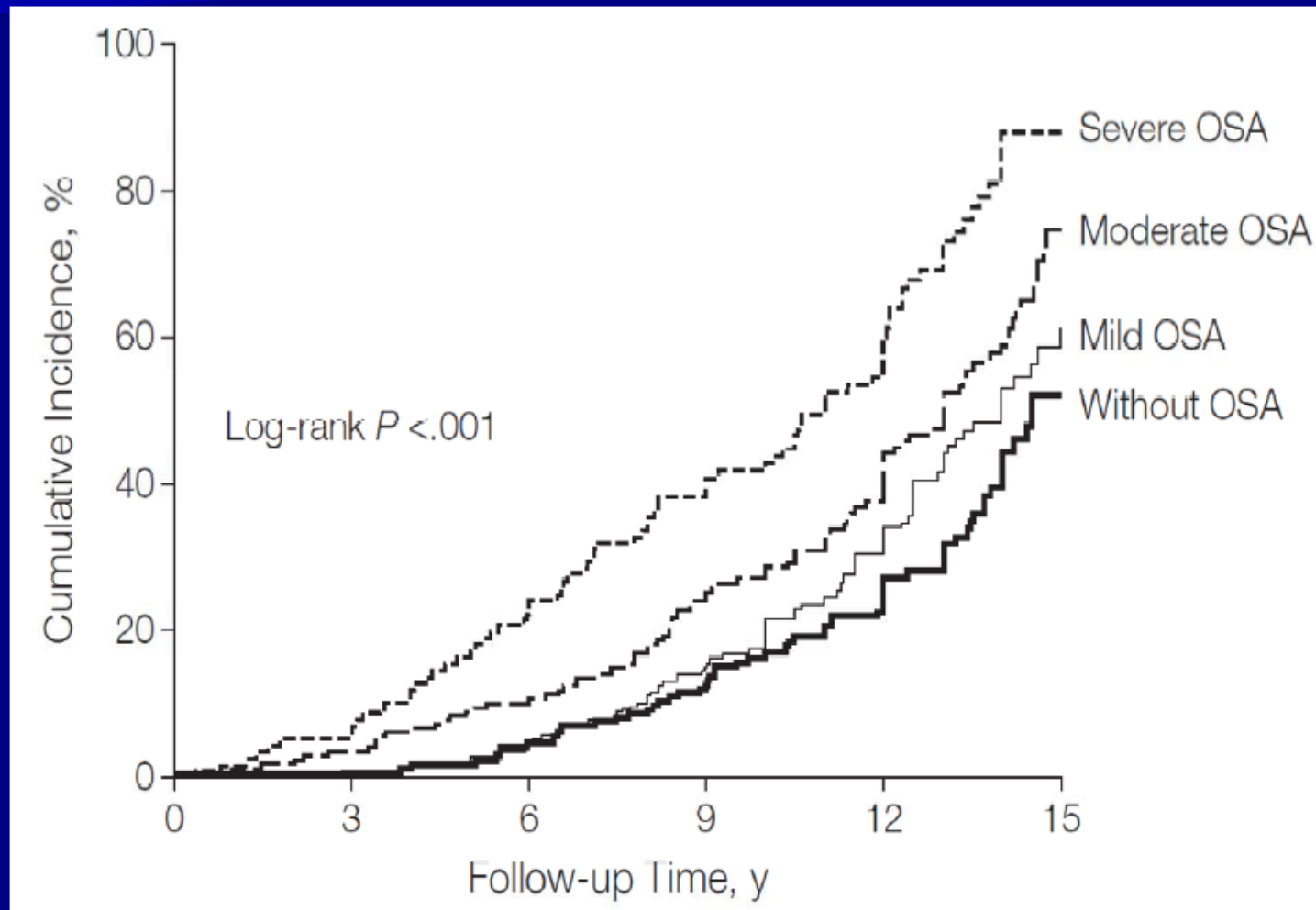
Cohorte de 2677 adultes de 20 à 85 ans



Lavie et al, BMJ 2000

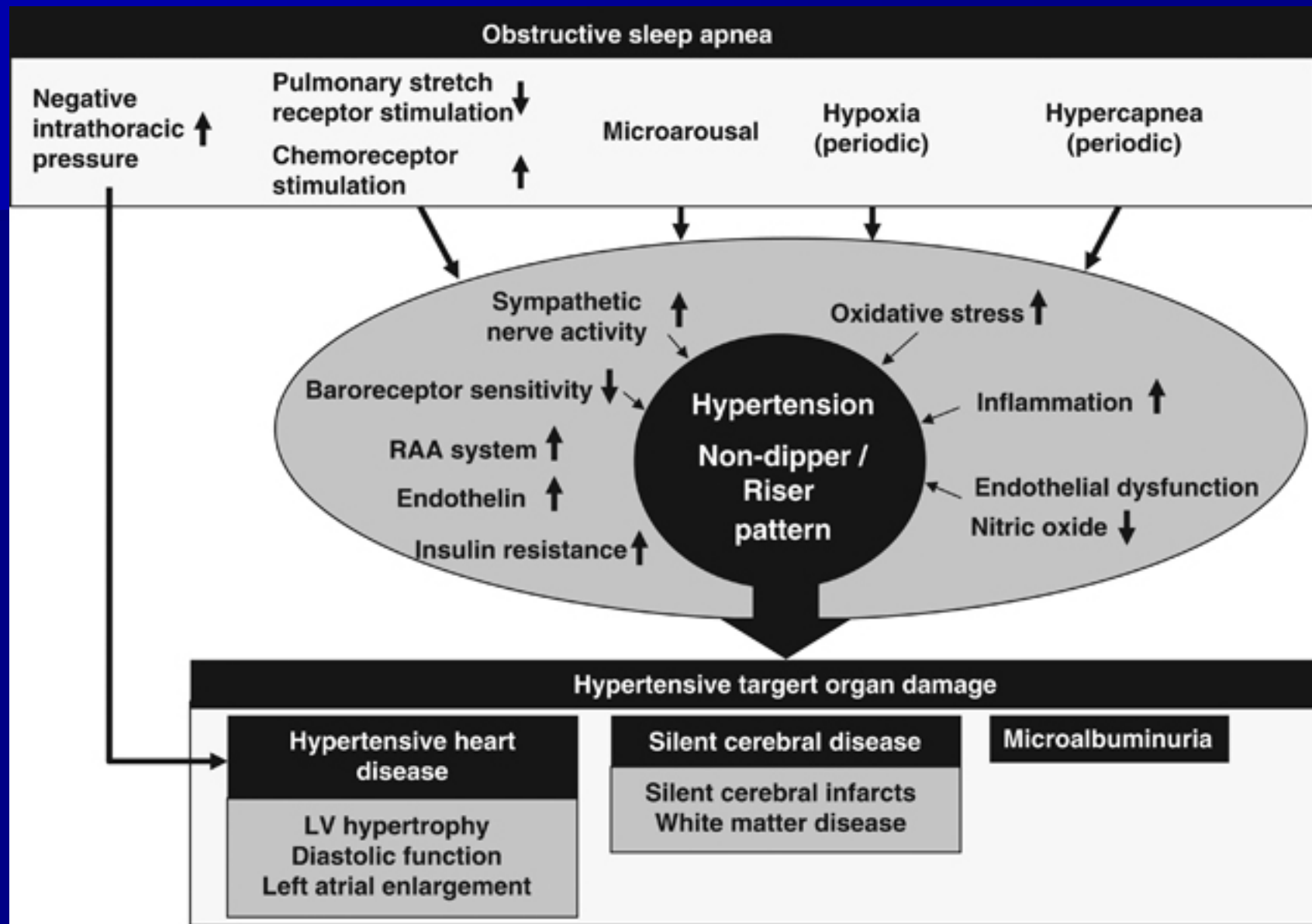
SAS et HTA: Constatations épidémiologiques

Cohorte prospective de 1889 patients normotendus à l'inclusion



Marin, JAMA 2012

MÉCANISMES POTENTIELS

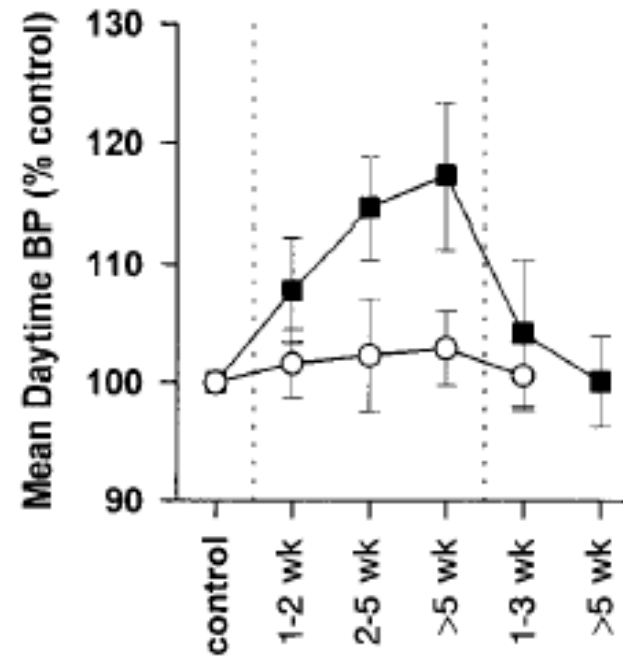
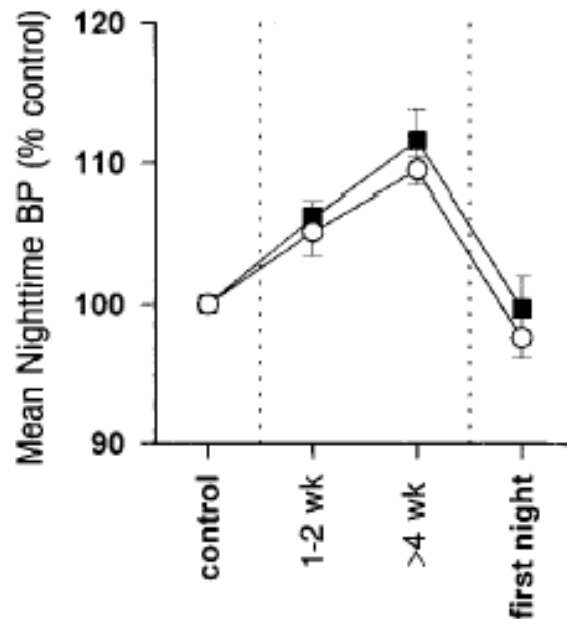


ETUDES EXPÉRIMENTALES

SAS et HTA: Etudes expérimentales

Obstructive Sleep Apnea as a Cause of Systemic Hypertension Evidence from a Canine Model

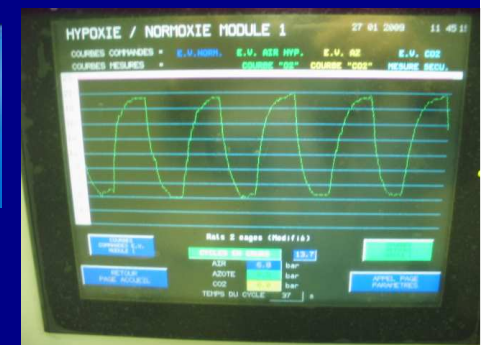
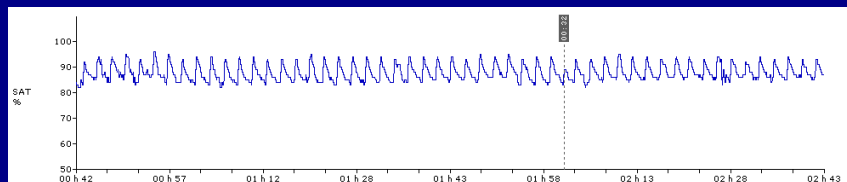
Dina Brooks, Richard L. Horner, Louise F. Kozar, Caroline L. Render-Teixeira, and Eliot A. Phillipson
Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, M5S 1A8



■ SAS ○ Fragmentation du sommeil

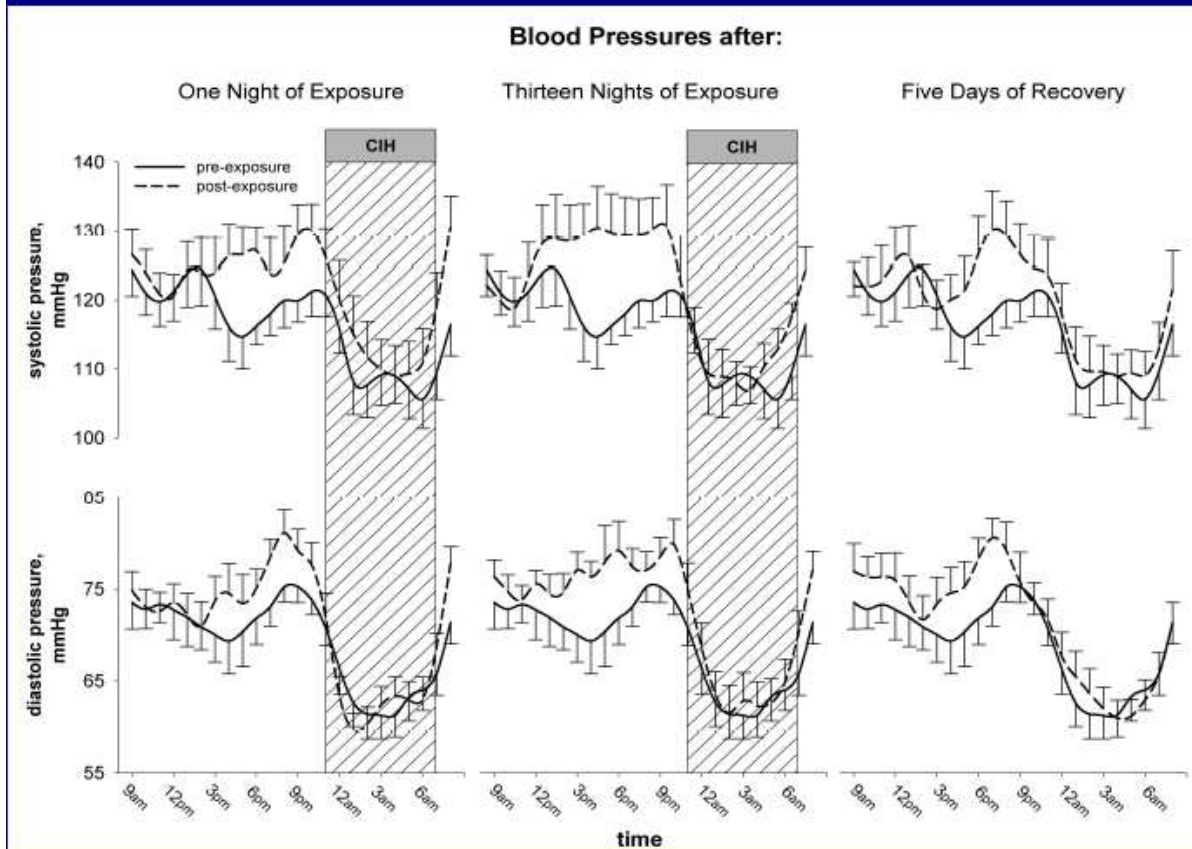
Brooks et al, JCI, 1997

SAS et HTA: Etudes expérimentales

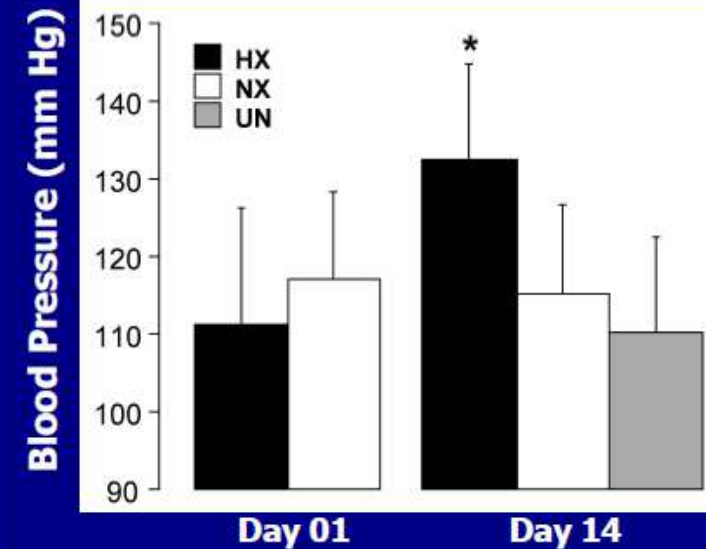


SAS et HTA: Etudes expérimentales

Volontaires sains



Rongeurs



SAS et HTA: Etudes expérimentales

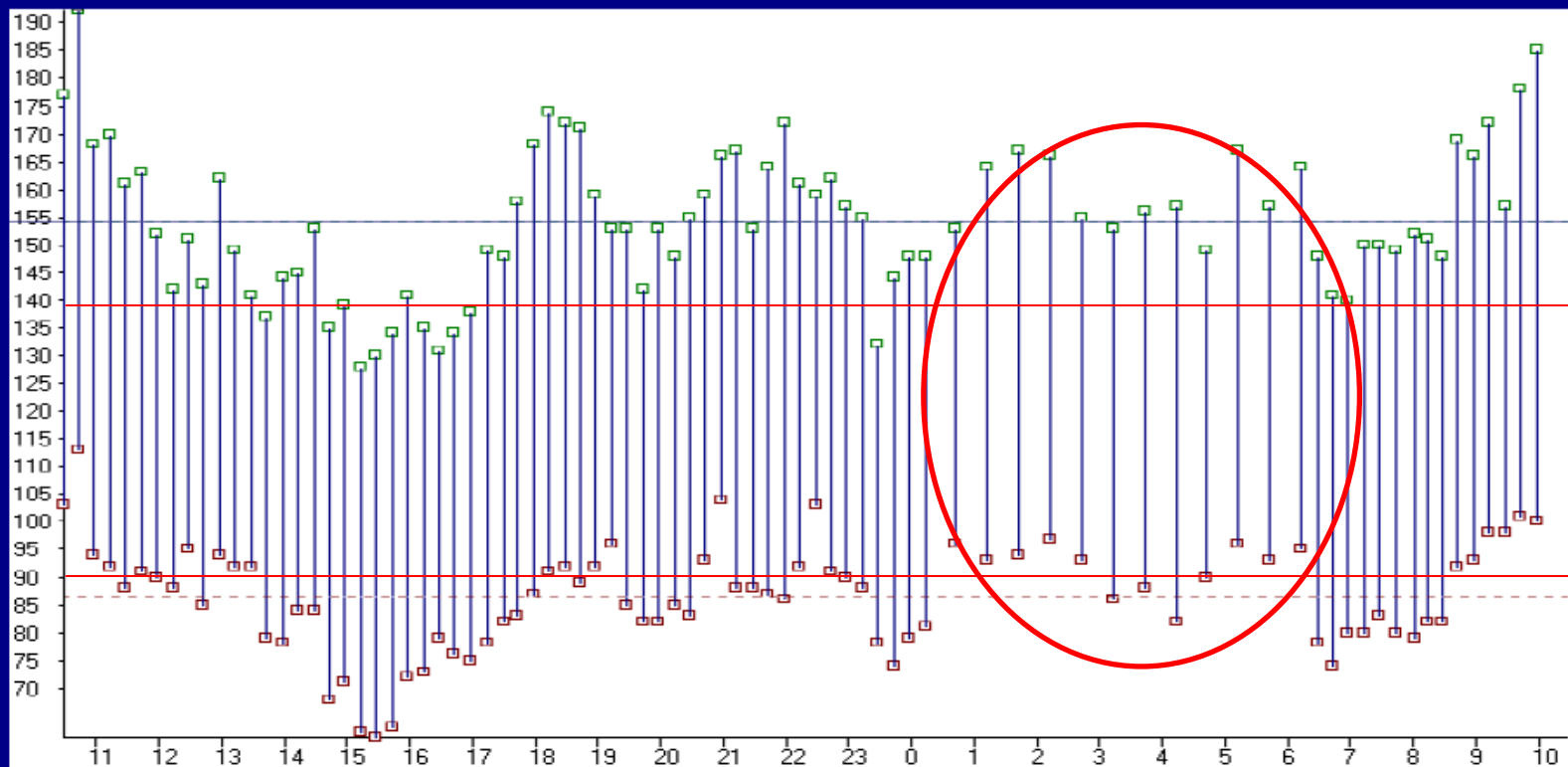
■ En résumé:

- Rôle prépondérant de l'hypoxie intermittente chronique
- Rôle discuté de la fragmentation du sommeil
- Rôle des comorbidités et du terrain génétique

ETUDES CLINIQUES

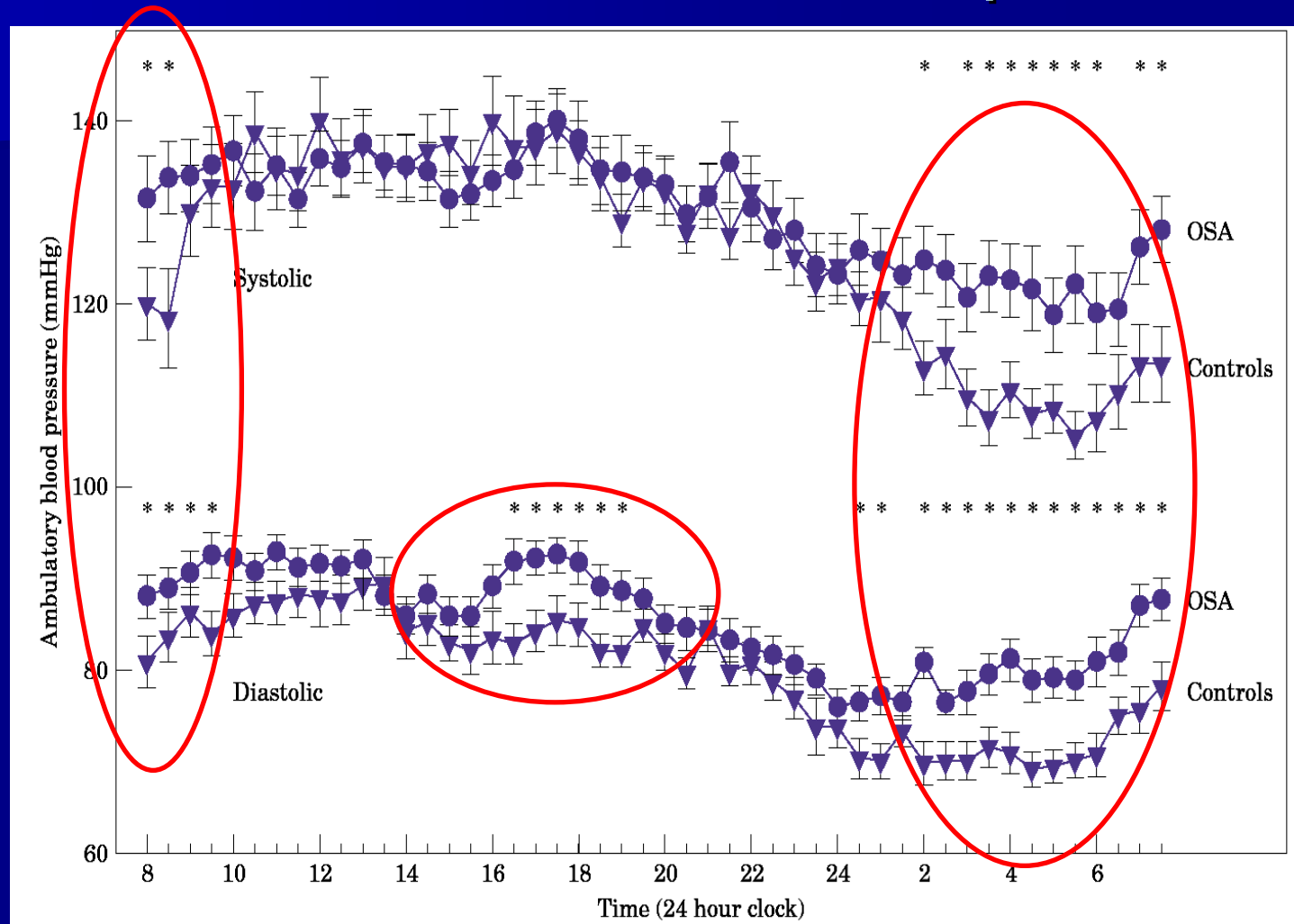
SAS et HTA: Etudes cliniques

Perte du rythme nyctéméral (non dipping)



MAPA d'un sujet apnéique

SAS et HTA: Etudes cliniques

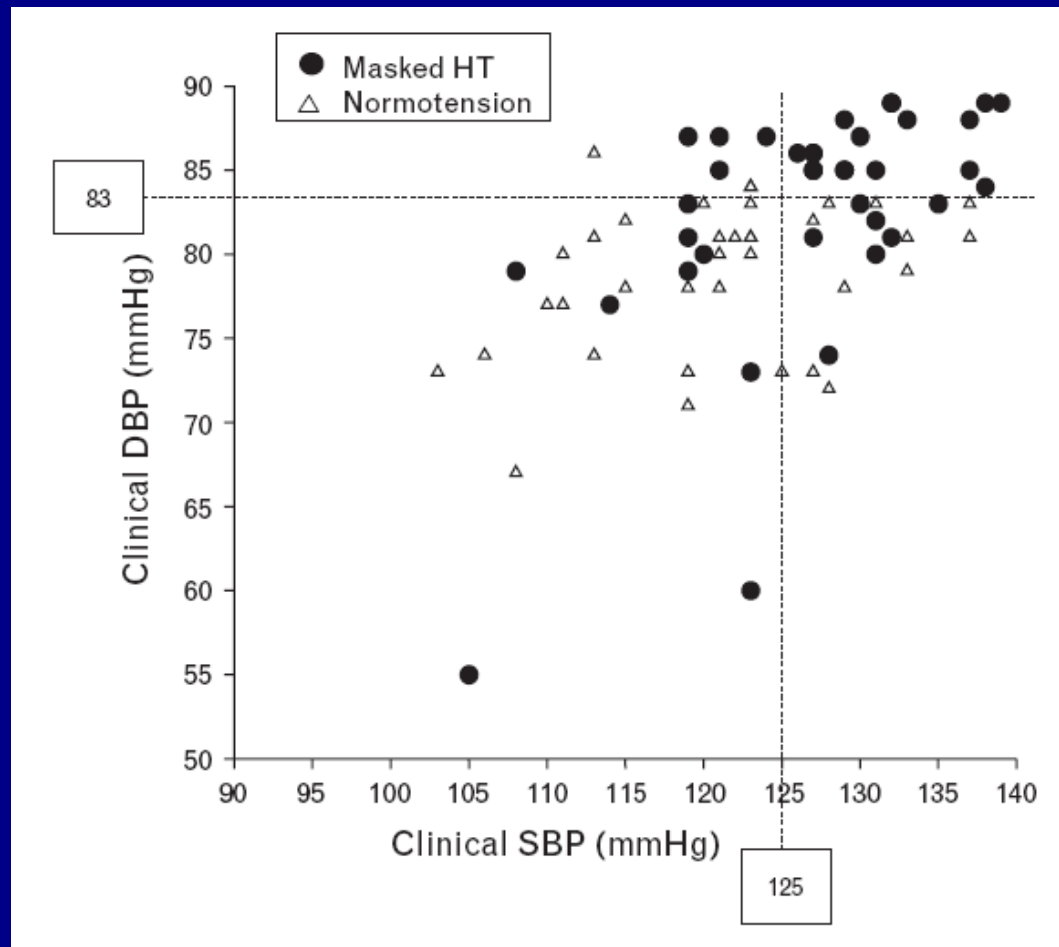


45 SAS appariés avec 45 sujets témoins

Davies, Thorax, 2000

SAS et HTA: Etudes cliniques

Si PAsC > 125 mmHg et PADc > 83 mmHg, RR de MAPA pathologique = 1,7



130 patients sans HTA venant d'être diagnostiqués comme apnéiques *Baguet et al, J Hypertens 2008*

SAS et HTA: Etudes cliniques

59 patients venant d'être diagnostiqués comme apnéiques (IAH $\geq 15/h$)

Table 3 Respective rate of normotension (NT) and isolated diastolic, isolated systolic and systolo-diastolic hypertension (HT) using clinical and 24-h ambulatory blood pressure measurements (ABPM)

	Clinic BP	Daytime BP	Night-time BP
NT	34 (58%)	25 (42%)	14 (24%)
HT	25 (42%)	34 (58%)	45 (76%)
Isolated diastolic HT	6 (24%)	15 (44%)	33 (73%)
Isolated systolic HT	3 (12%)	3 (9%)	2 (5%)
Systolo-diastolic HT	16 (64%)	16 (47%)	10 (22%)

N = 709, Wisconsin Sleep Cohort Study, 4 ans de suivi

RR d'HTA

5,00

2,50

0,00

AHI = 0
n = 187

AHI 0-5
n = 507

AHI 5- 15
n = 132

AHI > 15
n = 67

Risque ajusté pour



HTA de base



HTA de base + âge+sexe



HTA de base + âge+sexe+IMC+TT

1

1,65

1,66

1,42

2,71

2,74

2,03

4,47

4,54

2,89

D'après Peppard et al N Engl J Med 2000

SAS et HTA: Etudes cliniques

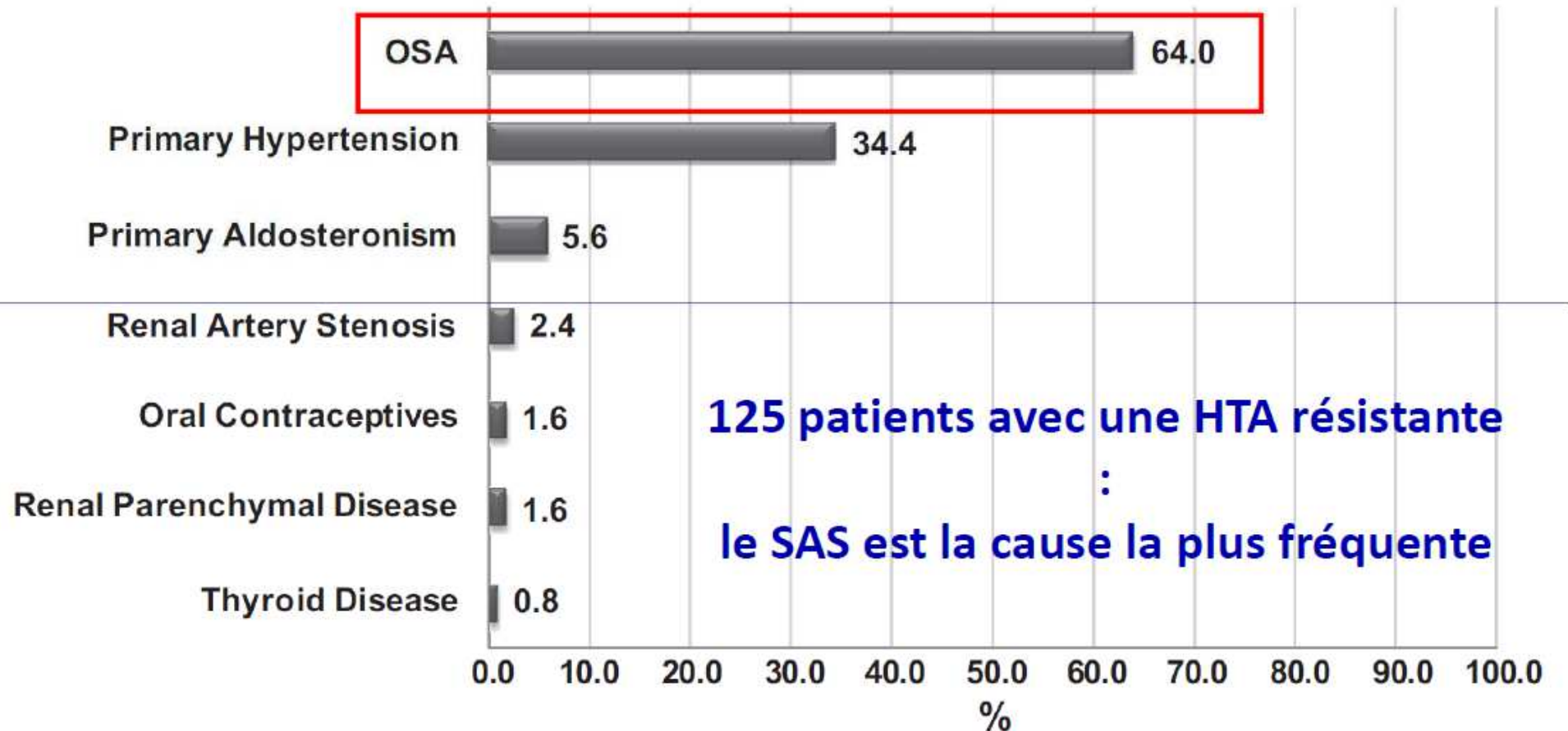
41 patients porteurs d'une HTA réfractaire
(57 ± 2 ans; 34 ± 1 kg/m²)

Table 1 Prevalence of obstructive sleep apnoea (OSA) and mean apnoea–hypopnoea index (AHI)

	Prevalence (%)	Mean AHI $\pm$ SE (events/h)
Men	95.8*	$32.2 \pm 4.5^\dagger$
Women	64.7*	$14.0 \pm 3.1^\dagger$
All	82.9	24.7 ± 3.2

Data are mean $\pm$ SEM. * $P < 0.05$, Fisher's exact test; $^\dagger P < 0.05$, unpaired t -test.

SAS et HTA: Etudes cliniques



SAS et HTA: Etudes cliniques

Table 4. Predictors of Obstructive Sleep Apnea Among Patients With Resistant Hypertension

Variable	Univariate		Multivariate			
	OR	P	β Coefficient	SE	OR (CI)	P
Male	3.00	0.006				
Large neck circumference	2.77	0.032	1.55	0.65	4.7 (1.3–16.9)	0.02
Waist circumference	1.40	0.42				
Snoring	5.43	0.001	1.31	0.55	3.7 (1.3–11.0)	0.02
Metabolic syndrome	2.63	0.015				
Age >50 y	4.97	<0.001	1.63	0.52	5.2 (1.9–14.2)	0.002
Systolic nondipping	0.60	0.20				
Diastolic nondipping	0.81	0.62				
Epworth Sleepiness Scale	1.24	0.61				
Obesity	2.20	0.038				
Constant	...	...	–3.36	0.97	0.035	0.001

Data are presented as odds ratios (95% CIs).

SAS et HTA: Etudes cliniques

- En résumé, l'HTA dans le SAS est fréquemment
 - Masquée (nocturne/matinale)
 - Diastolique
 - Réfractaire
- Elle est d'autant plus fréquente que le SAS est sévère

ASPECTS THERAPEUTIQUES

SAS et HTA: effets du traitement

■ Traitement Conservateur

- Maigrir
- Dormir sur le côté
- Eviter la prise d'alcool ou de tranquillisants le soir

■ Traitement Chirurgical

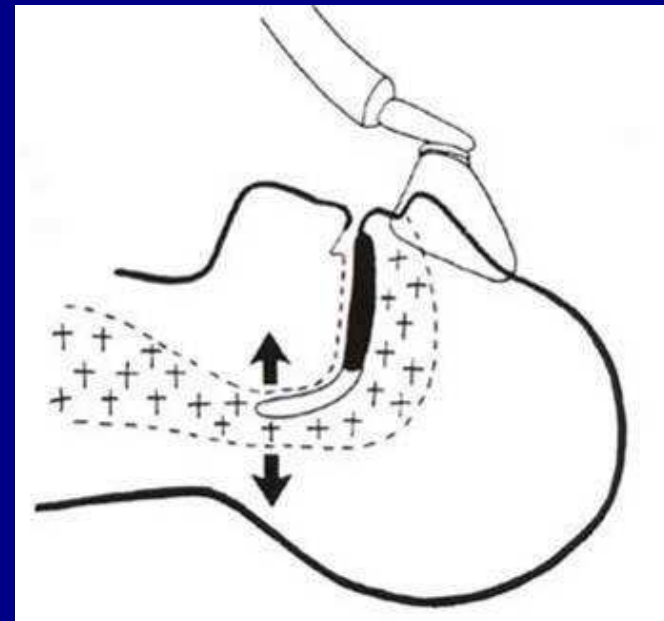
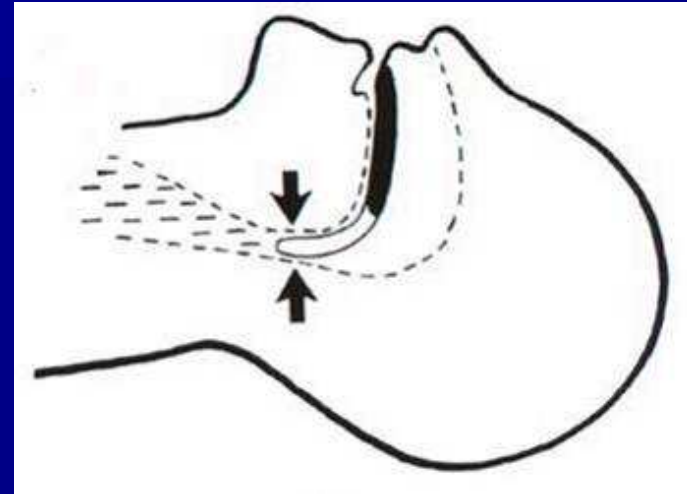
- Chirurgie du voile
- Chirurgie maxillo-faciale

■ Traitement Mécanique

- Pression positive continue par voie nasale (PPC)
- Orthèse d'avancée mandibulaire (OAM)

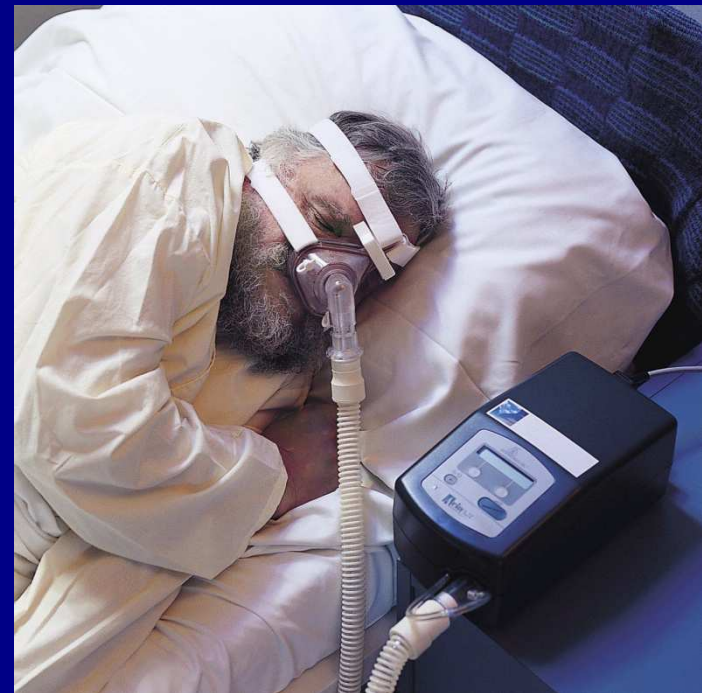
SAS et HTA: traitement (s)

- Pression positive continue par voie nasale (PPC)
 - Application d'une pression positive dans le pharynx
 - Maintient le pharynx perméable pendant l'inspiration



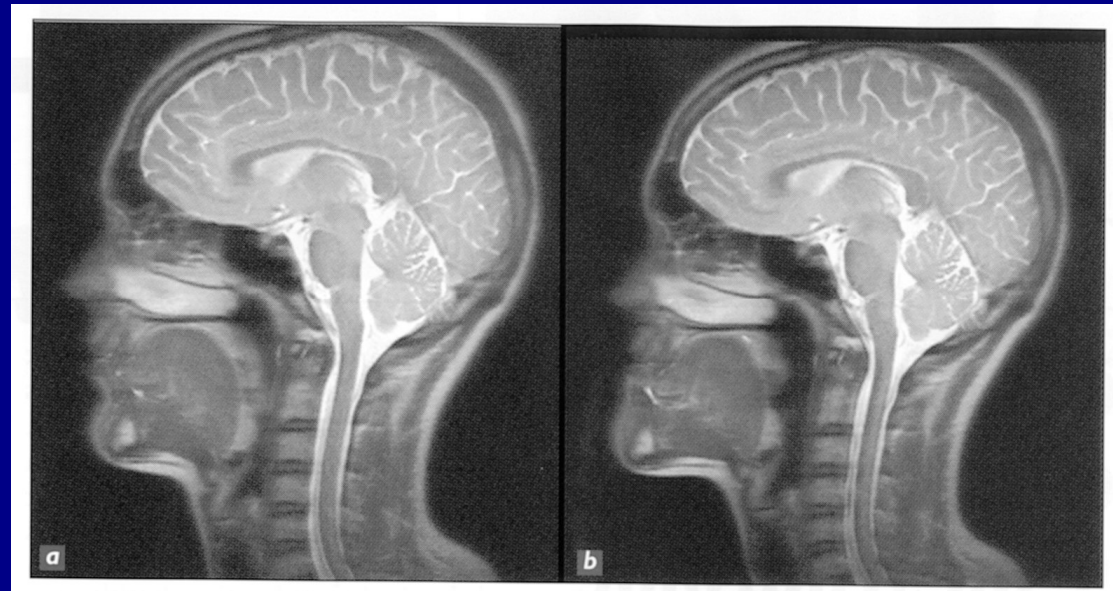
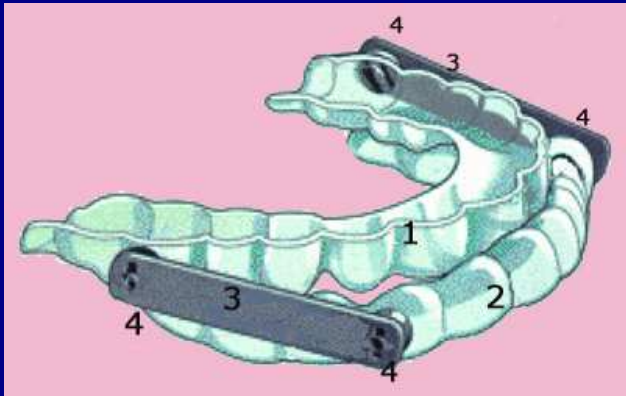
SAS et HTA: traitement (s)

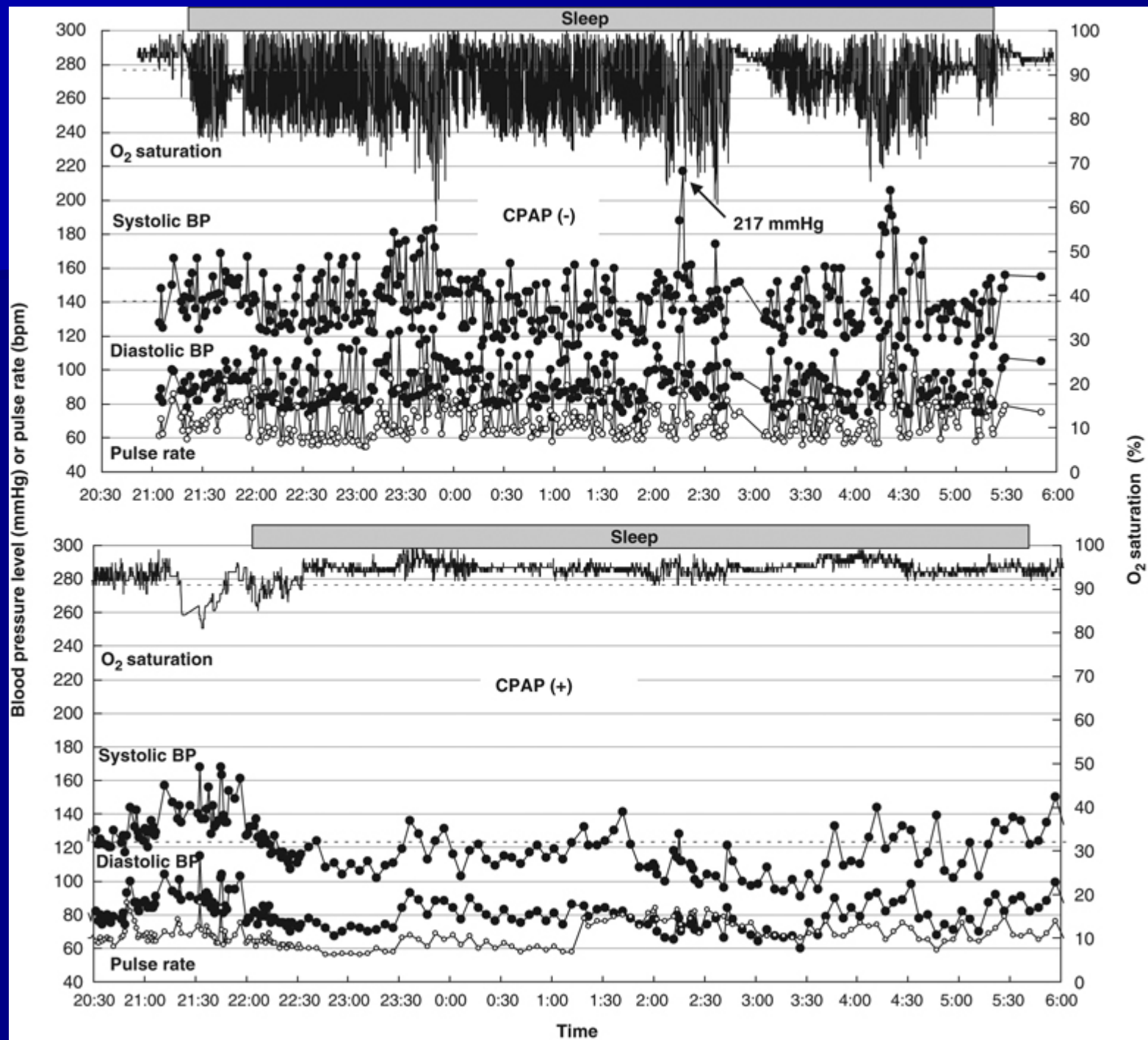
- Pression positive continue par voie nasale (PPC)
 - Efficace à 100%, pas d'effets secondaires
 - Problème de compliance malgré les innovations technologiques constantes



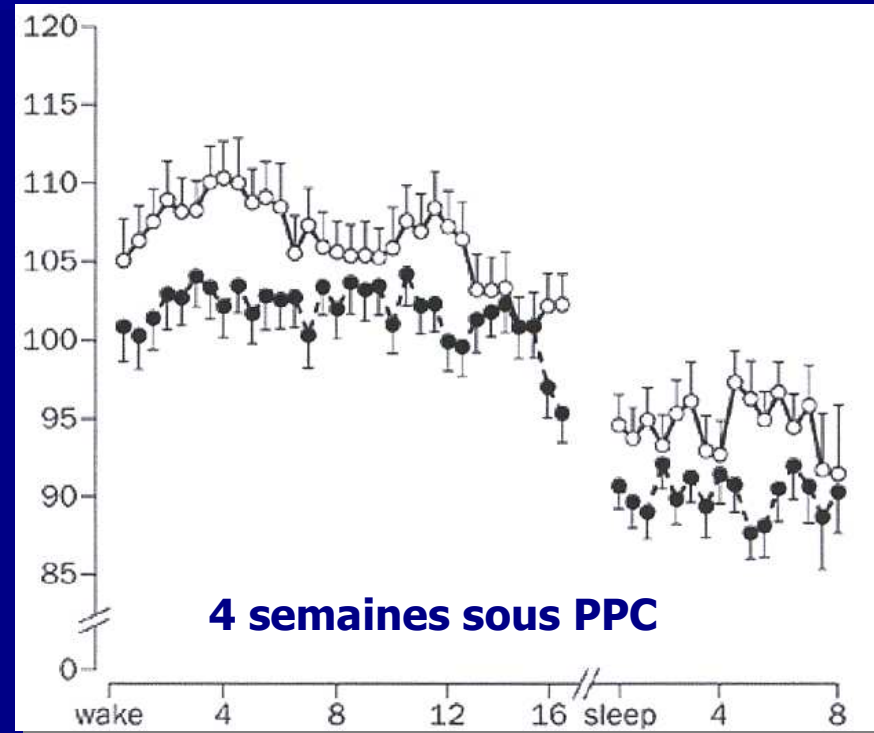
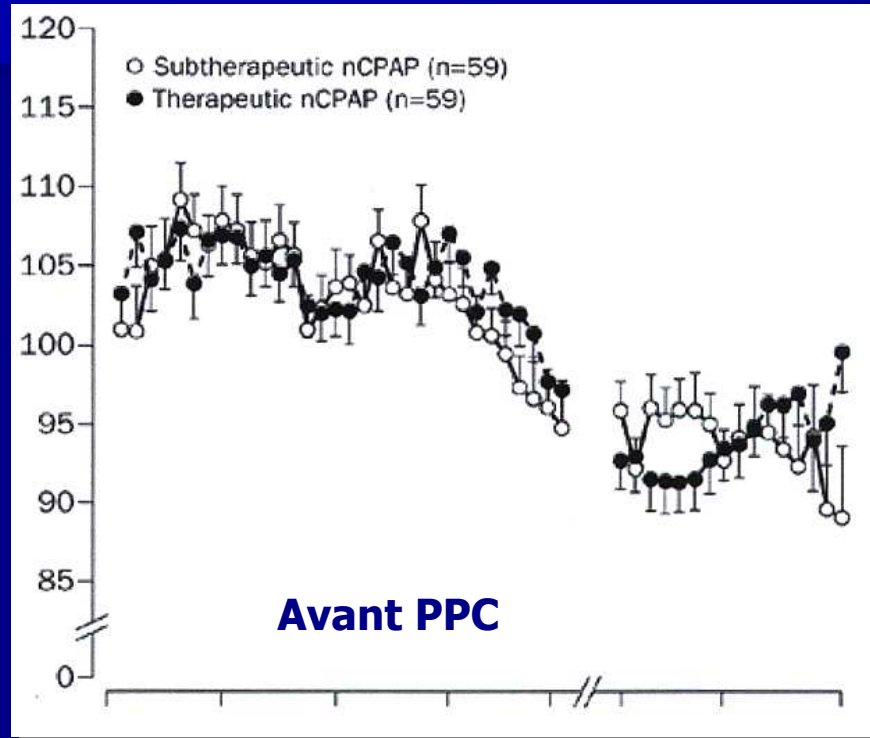
SAS et HTA: traitement (s)

■ Orthèse d'avancée mandibulaire





SAS et HTA: effets du traitement



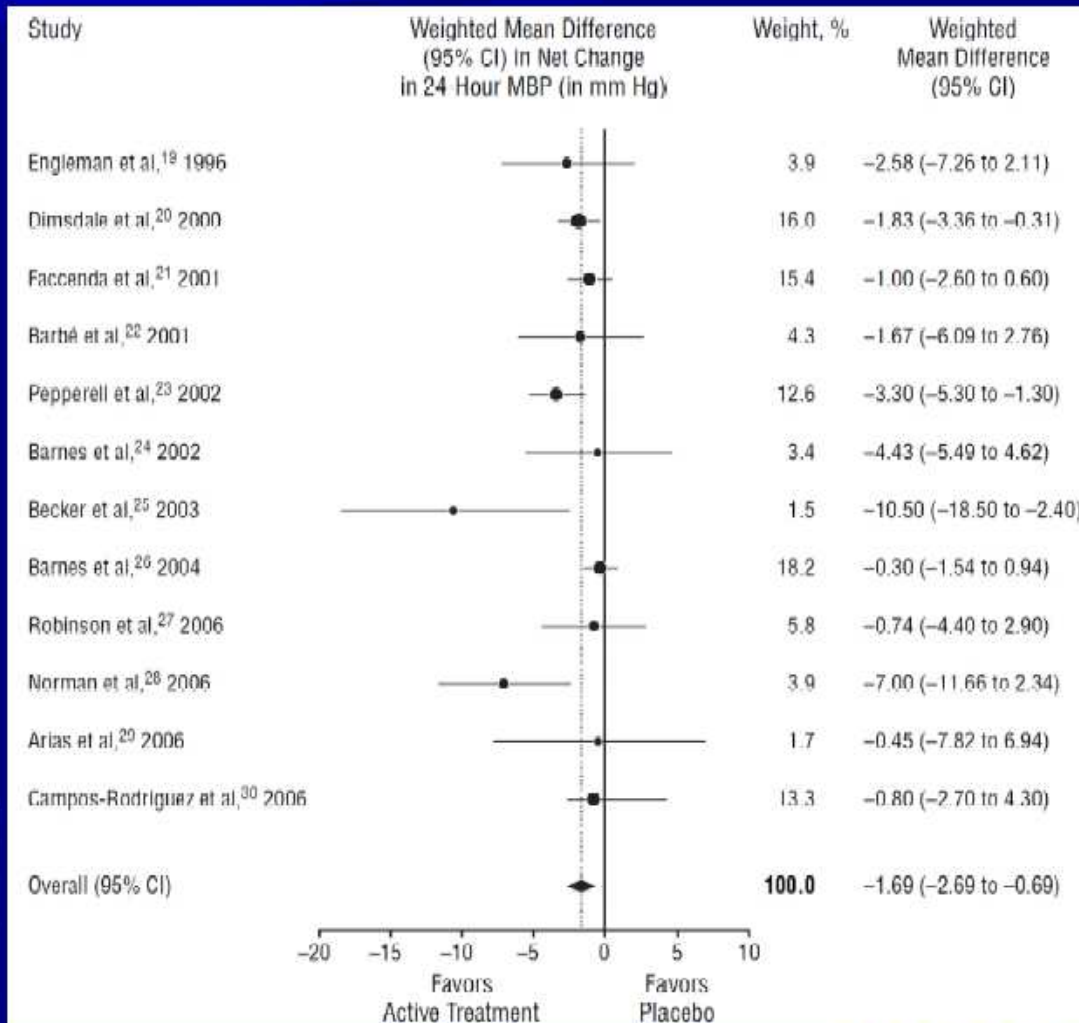
MAPA: PA moyenne



Pepperell et al., Lancet 2001

SAS et HTA: traitement(s)

Effet de la PPC sur 572 pts dans 12 RCT: -1.69 mm Hg PAM des 24 h (CI: -2.69, -0.69)



**Les deux facteurs exp
principaux étaient la s
d'utilisation de la pres**



Haentjens, Arch Intern Med 2007

Quels patients hypertendus bénéficient des effets de la PPC sur la PA ?

Table 2 Determinants of effective reduction in blood pressure by CPAP therapy in hypertensive patients with obstructive sleep apnea syndrome

Characteristics

Obesity (increased BMI)

Blood pressure

Higher BP level before treatment

Untreated hypertension

Nocturnal hypertension

Resistant hypertension

OSAS factor

Severe OSAS AHI > 30

OSAS with daytime sleepiness

CPAP factor

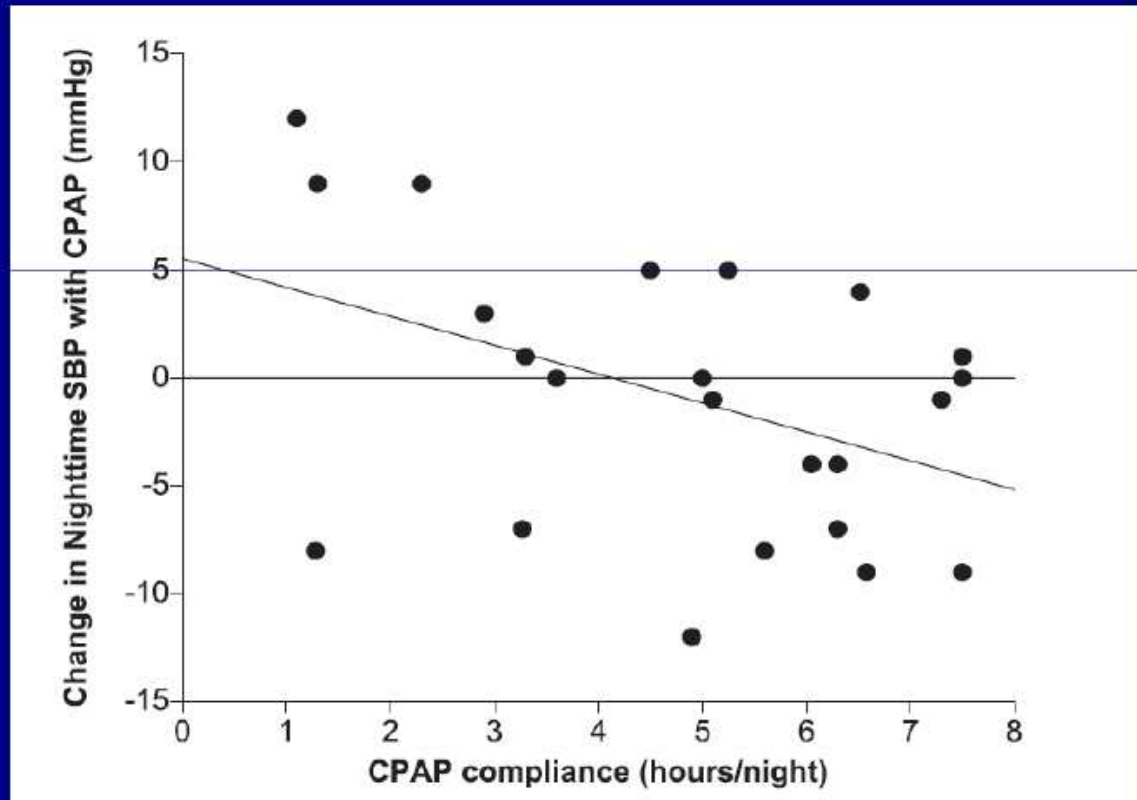
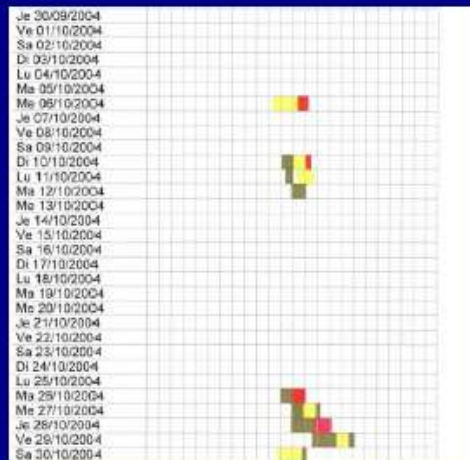
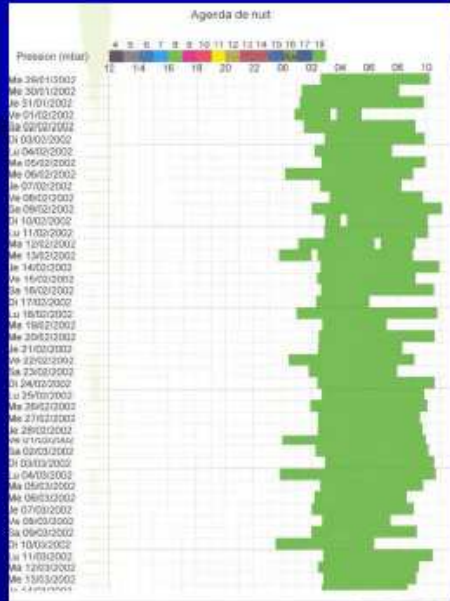
Adequate compliance for CPAP use for >3-h/night

Long-term use of CPAP

Effectiveness of CPAP (AHI reduction > 50%)



Quels patients hypertendus bénéficient des effets de la PPC sur la PA ?



Pépin, Am J Respir Crit Care Med 2010

SAS et HTA: traitement(s)

OAM efficace vs placebo, 3 mois de traitement

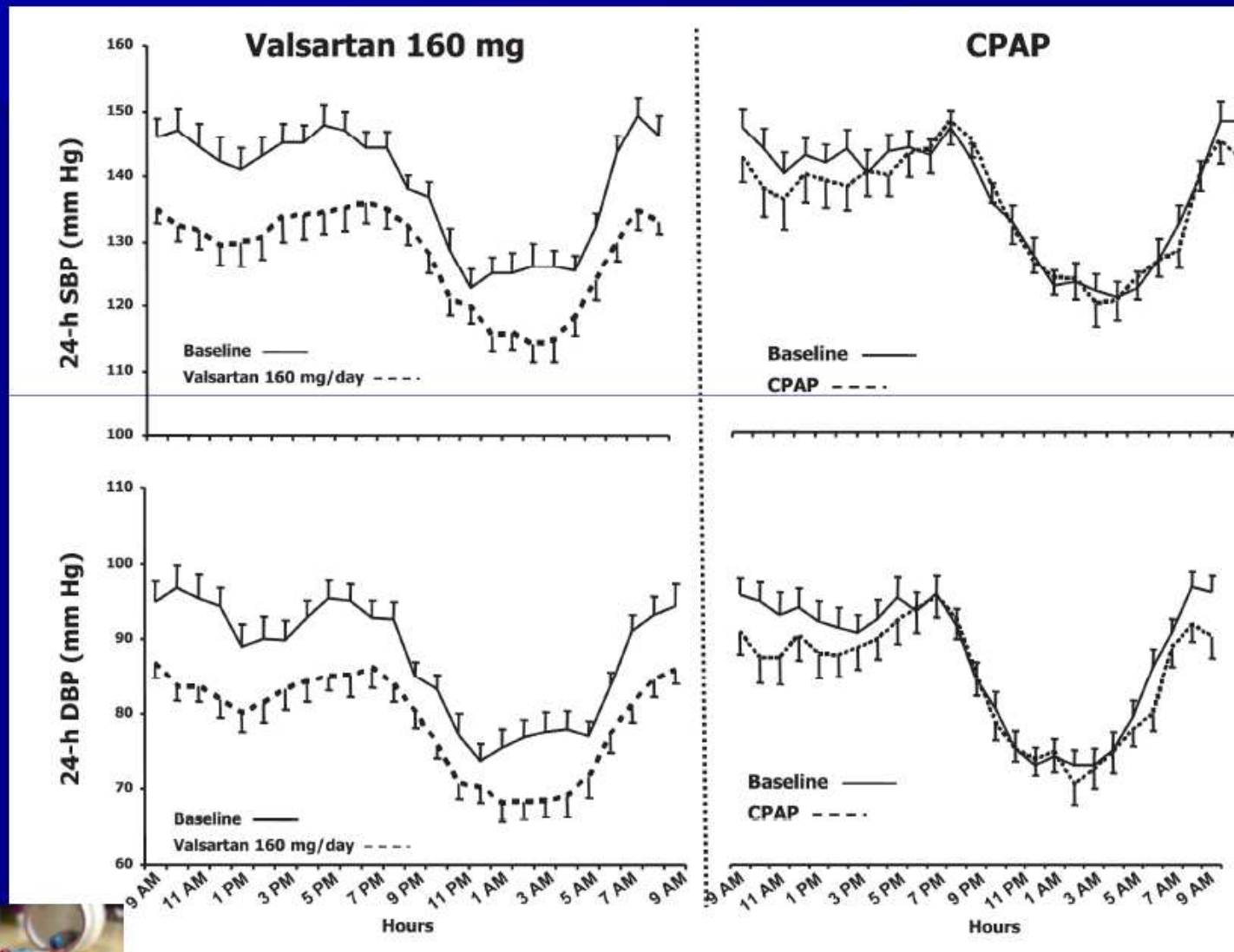
BP (mmHg)	Active group <i>n</i> =32		Control group <i>n</i> =34		Net difference between groups ^a (95 % CI)
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	
24-h mean systolic	138.8±9.9	135.7±10.3	140.3±9.1	139.8±10.5	2.6 (-1.4 to 6.6)
24-h mean diastolic	85.1±8.1	82.6±8.5	84.6±7.0	83.4±8.0	1.3 (-1.8 to 4.3)
24-h MAP	103.7±8.0	100.2±8.5	103.2±6.4	100.9±9.6	1.2 (-2.3 to 4.7)
Daytime mean systolic	145.7±9.1	142.7±10.1	146.3±8.8	146.0±10.3	2.6 (-1.4 to 6.7)
Daytime mean diastolic	91.2±7.8	88.3±7.5	89.7±7.7	88.3±8.5	1.5 (-1.4 to 4.3)
Daytime MAP	109.4±7.2	106.4±7.7	108.6±6.7	106.1±10.6	0.4 (-3.4 to 4.3)
Night time mean systolic	125.7±13.5	122.2±13.7	128.2±12.4	127.0±11.4	2.4 (-1.4 to 6.2)
Night time mean diastolic	74.3±10.6	71.4±11.4	73.8±7.4	72.8±7.3	1.9 (-0.8 to 4.6)
Night time MAP	91.3±11.2	88.3±11.8	91.9±8.0	90.6±8.2	1.5 (-1.7 to 4.7)

- 1.8 mmHg pour le groupe OAM efficace
- 2.6 mmHg si PA moyenne initiale > 135/85
- 4.4 mmHg si PA > 135/85 et si IAH > 15/h (*p* = 0.044)

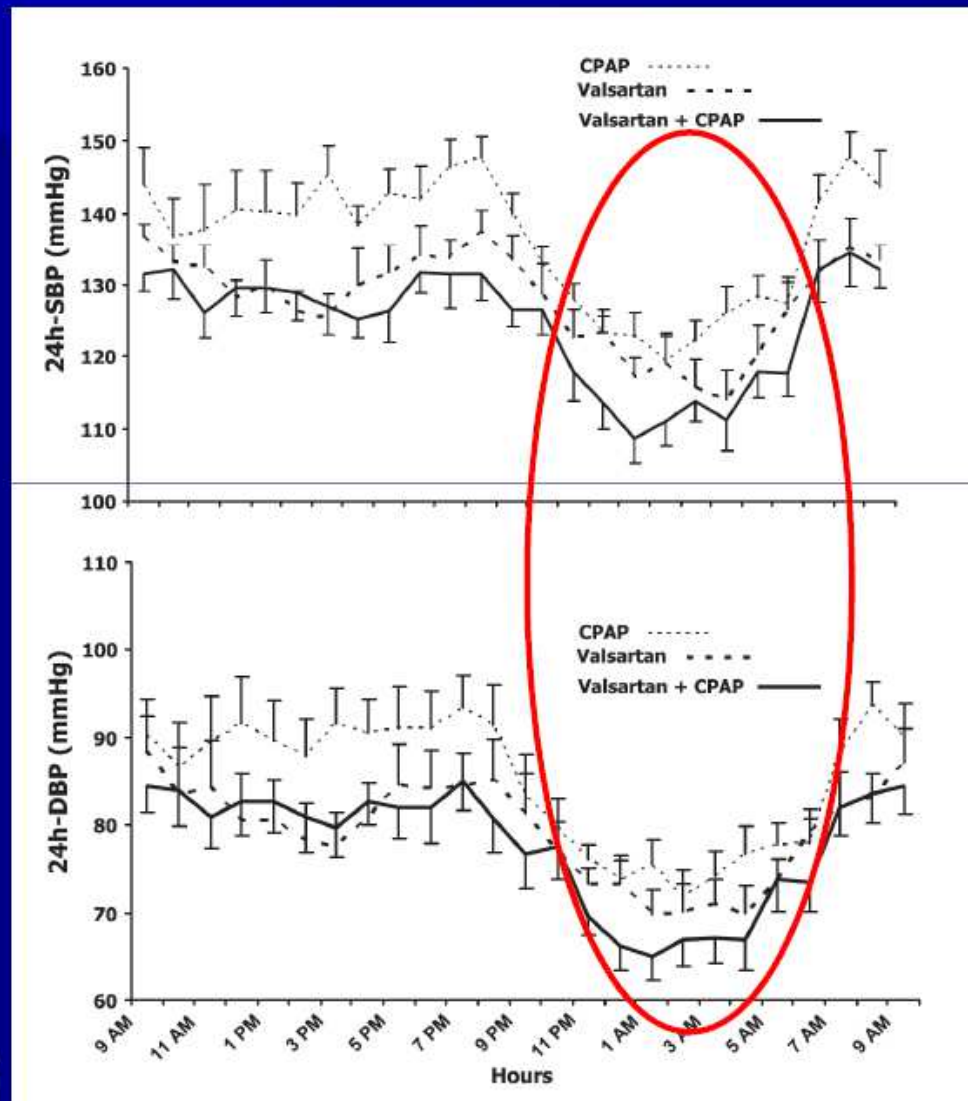
Andrén, Sleep Breath 2012



SAS et HTA: traitement(s)



SAS et HTA: traitement(s)



SAS et HTA: traitement(s)

- 40 patients SAS + HTA randomisés entre 2 de 5 traitements possibles pendant 6 semaines:
 - atenolol (50 mg)
 - amlodipine (5 mg)
 - enalapril (20 mg)
 - hydrochlorothiazide (25 mg)
 - losartan (50 mg)
- PA clinique et MAPA



SAS et HTA: traitement(s)

OFFICE BLOOD PRESSURE: BASELINE VALUES AND MEAN CHANGES DURING TREATMENT

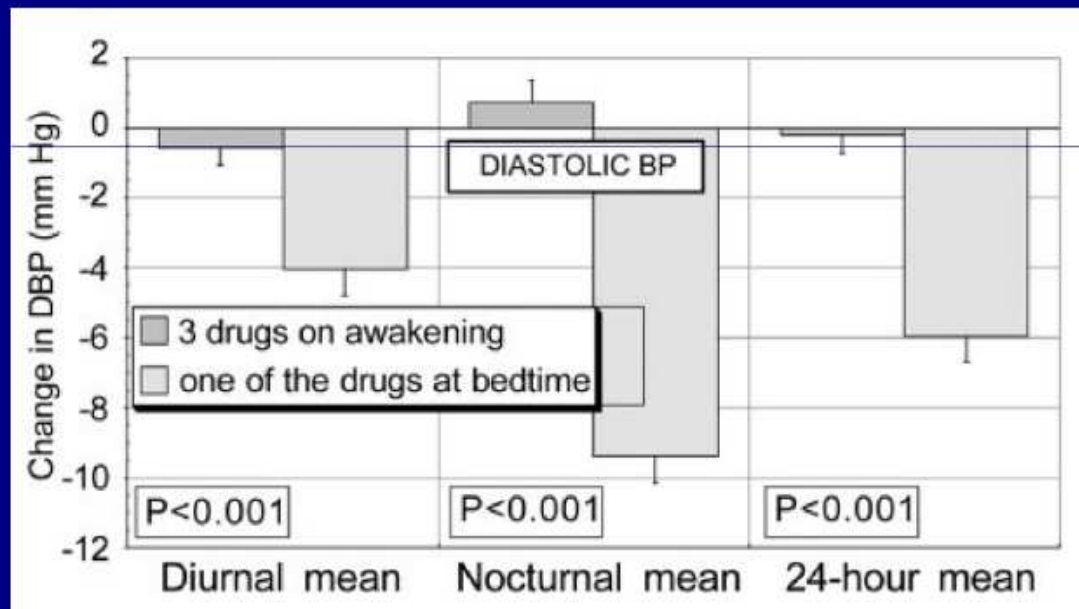
Variable and Treatment	Baseline	Mean Change (95% CI)	n	p Value
Office systolic BP, mm Hg				
Atenolol	157.7 ± 15.7	-13.4 (-20.0 to -6.8)	15	0.392
Amlodipine	164.4 ± 10.1	-14.0 (-21.7 to -6.2)	15	
Enalapril	163.3 ± 14.5	-7.3 (-11.6 to -3.0)	16	
Hydrochlorothiazide	163.4 ± 11.0	-8.8 (-15.4 to -2.4)	15	
Losartan	161.1 ± 10.5	-10.7 (-15.3 to -6.0)	16	
Office diastolic BP, mm Hg				
Atenolol	100.8 ± 6.1	-12.1 (-17.6 to -6.5)	15	0.046
Amlodipine	102.3 ± 6.6	-6.8 (-10.9 to -2.7)*	15	
Enalapril	102.0 ± 5.7	-4.6 (-6.5 to -2.6)*	16	
Hydrochlorothiazide	101.8 ± 5.2	-7.4 (-12.4 to -2.4)*	15	
Losartan	100.9 ± 4.9	-5.2 (-8.9 to -1.6)*	16	

Baisse de la PA significativement plus marquée avec l'aténolol pour la PAD clinique qu'avec les 4 autres traitements, idem pour paramètres tensionnels nocturnes (sauf hydrochlorothiazide)



SAS et HTA: traitement(s)

250 patients avec HTA réfractaire randomisés entre 3 molécules le matin (dont une modifiée) et 3 molécules dont 1 le soir



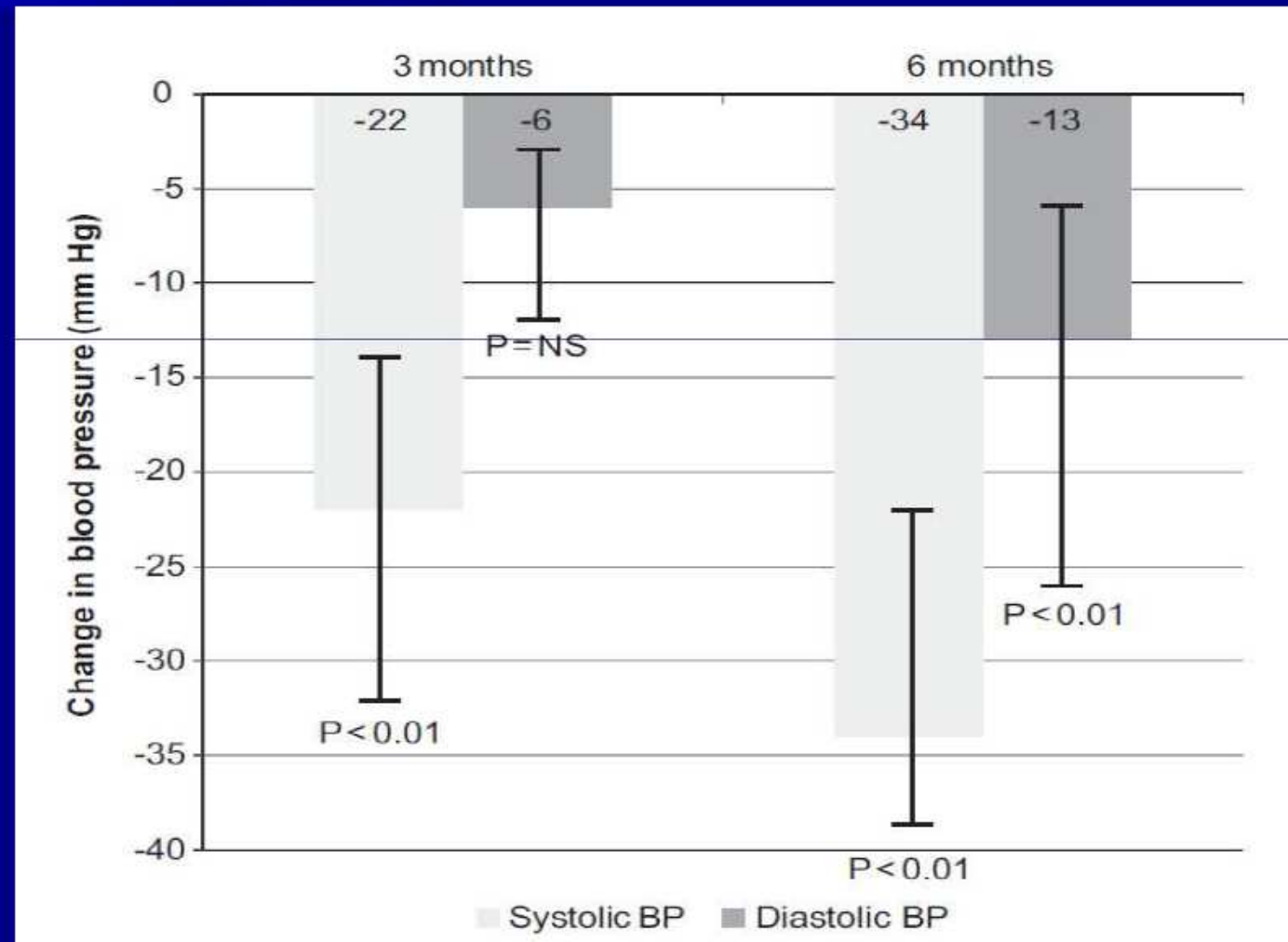
Pas de changement dans le premier groupe (PA ou % non dippers)

-9.4/6.0 mmHg pour PAS/PAD dans le second groupe avec non dippers passant de 84% à 43%



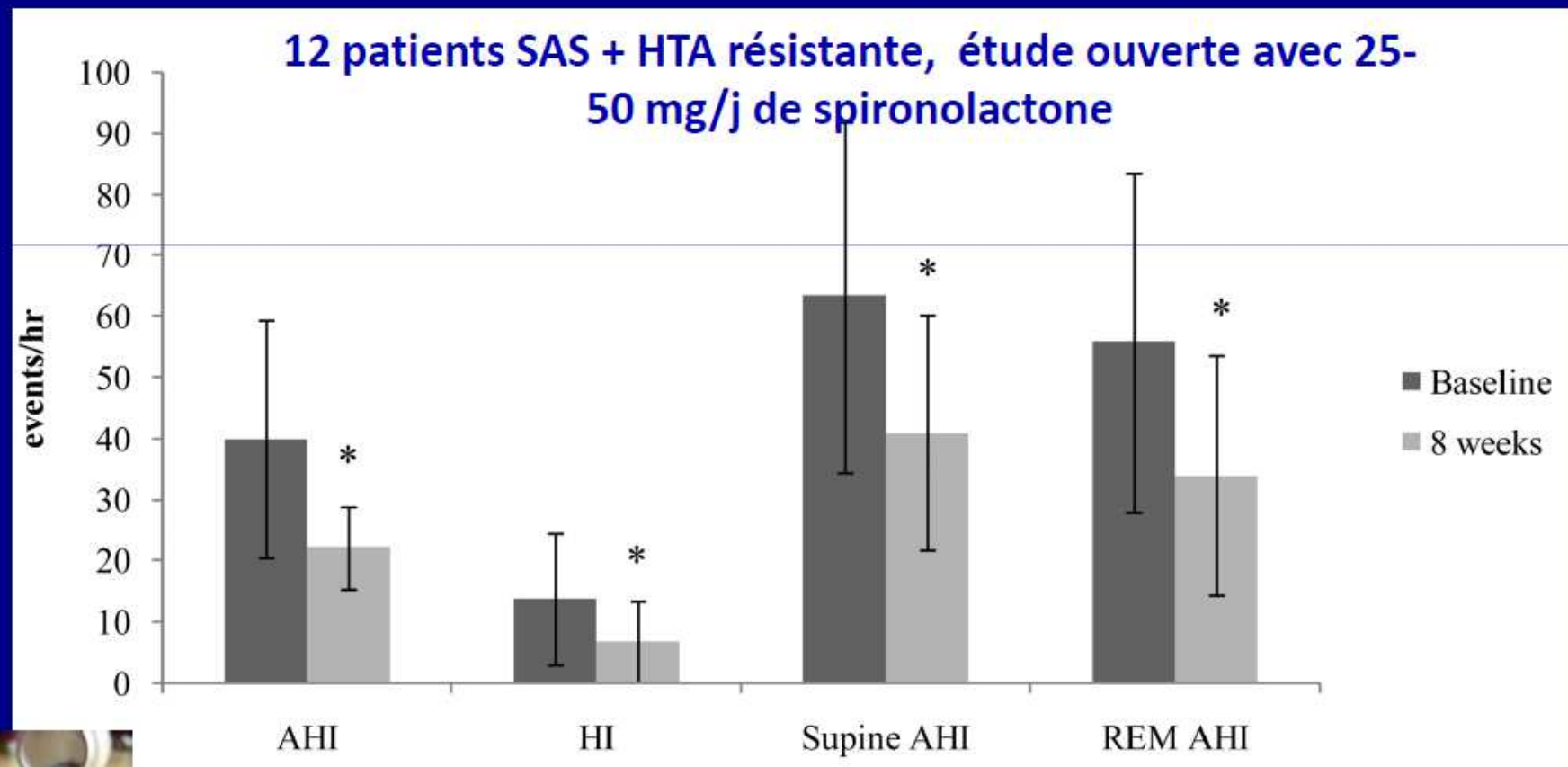
SAS et HTA: traitement(s)

HTA résistante et SAOS : Effets de la dénervation rénale



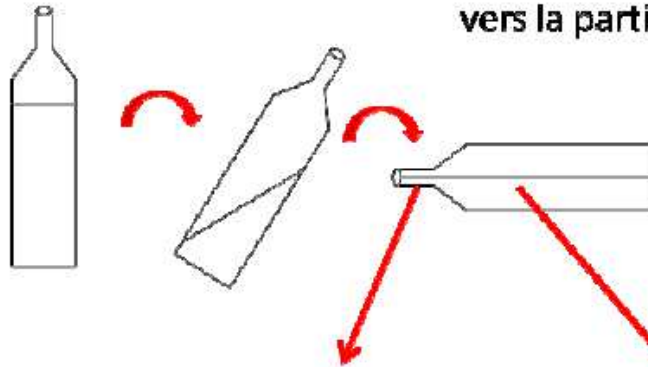
SAS et HTA: traitement(s)

Le traitement de l'HTA peut-elle améliorer le SAS??

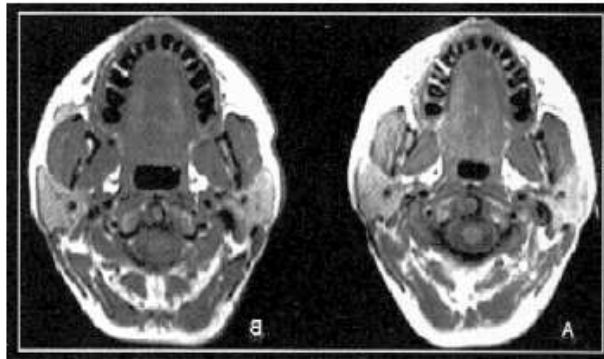


Leg Fluid Volume (LFV) shift

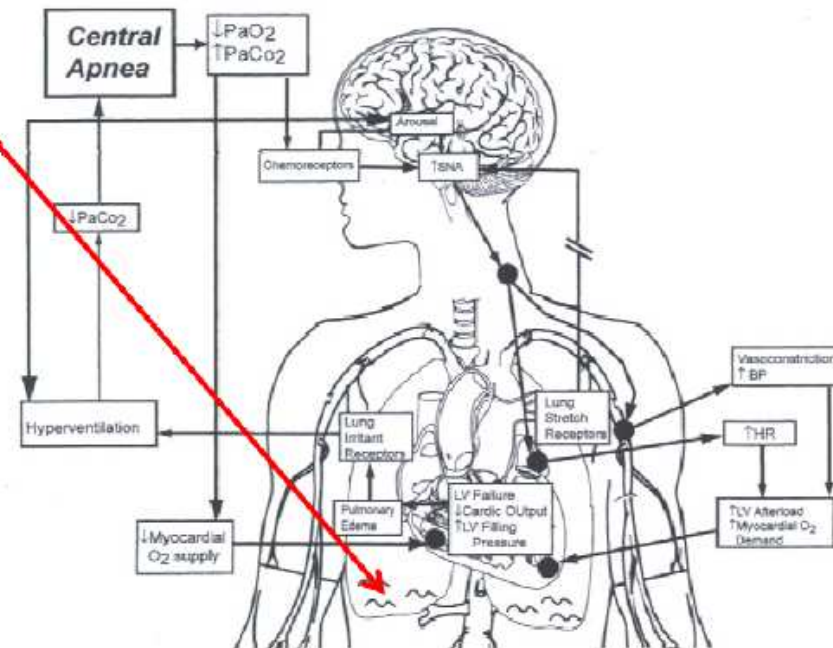
Le décubitus dorsal et le sommeil s'accompagnent de mouvements liquidiens des jambes vers la partie supérieure du corps



Œdème pharyngé → SAS Obstructif



Œdème pulmonaire → SAS Central



"A unifying Concept for the Pathogenesis of Obstructive and Central Sleep Apnea" Yumino, 2010

CONCLUSIONS

Conclusions

- Le SAS est un facteur indépendant d'HTA
- Le SAS est inclus dans les facteurs d'HTA secondaire dans les recommandations ESH -ESC 2007 pour la prise en charge de l'HTA
- Le SAS doit être systématiquement recherché dans l'HTA réfractaire
- Le traitement du SAS améliore l'HTA

SAS et HTA: dépistage du SAS

- Interrogatoire:

- Ronflement, pauses nocturnes
- Sommeil non réparateur, somnolence diurne

- Examen clinique

- IMC, tour de taille
- Examen ORL

SAS et HTA: dépistage du SAS

Echelle d'Epworth

Situation	Chance d'assoupissement			
Assis en lisant.	0	1	2	3
En regardant la télévision.	0	1	2	3
Assis inactif en public (cinéma, théâtre ou réunion).	0	1	2	3
Comme passager en voiture pendant une heure sans arrêt.	0	1	2	3
En s'allongeant pour faire la sieste l'après-midi si les circonstances le permettent.	0	1	2	3
Assis en discutant avec quelqu'un.	0	1	2	3
Assis tranquillement après un repas sans alcool.	0	1	2	3
Au volant, après quelques minutes d'arrêt lors d'un embouteillage.	0	1	2	3
TOTAL	[0 à 24]			

Risque de somnoler:

Aucun 0

Faible 1

Modéré 2

Elevé 3

Somnolence:

Absente < 10

Modérée 11-15

Elevée > 16

SAS et HTA: dépistage du SAS

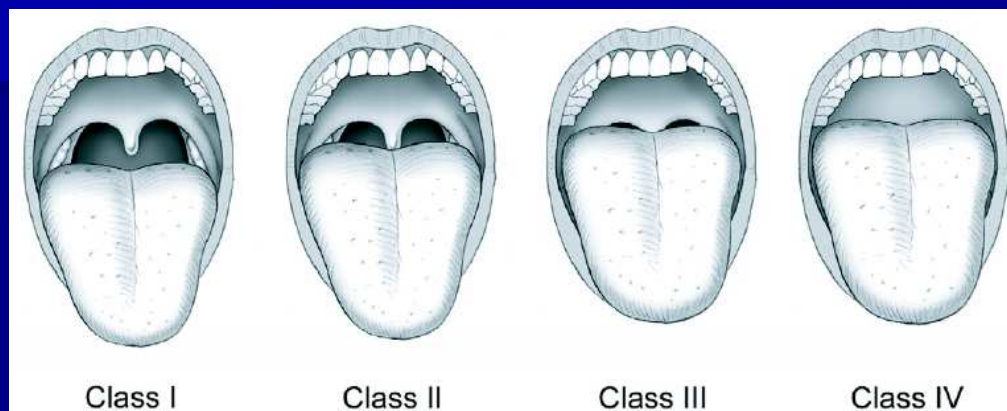
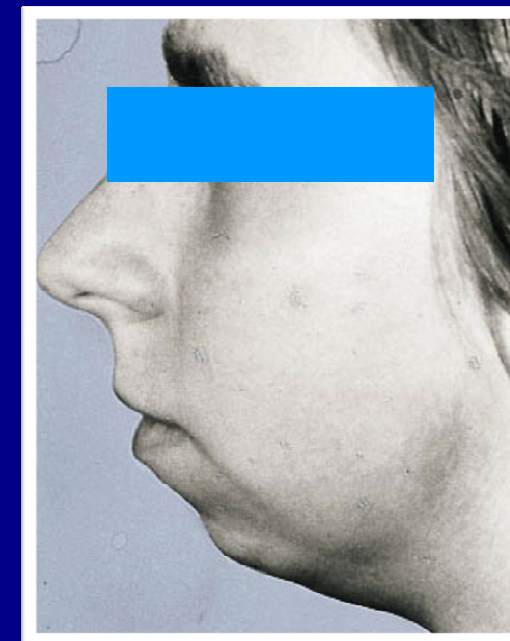


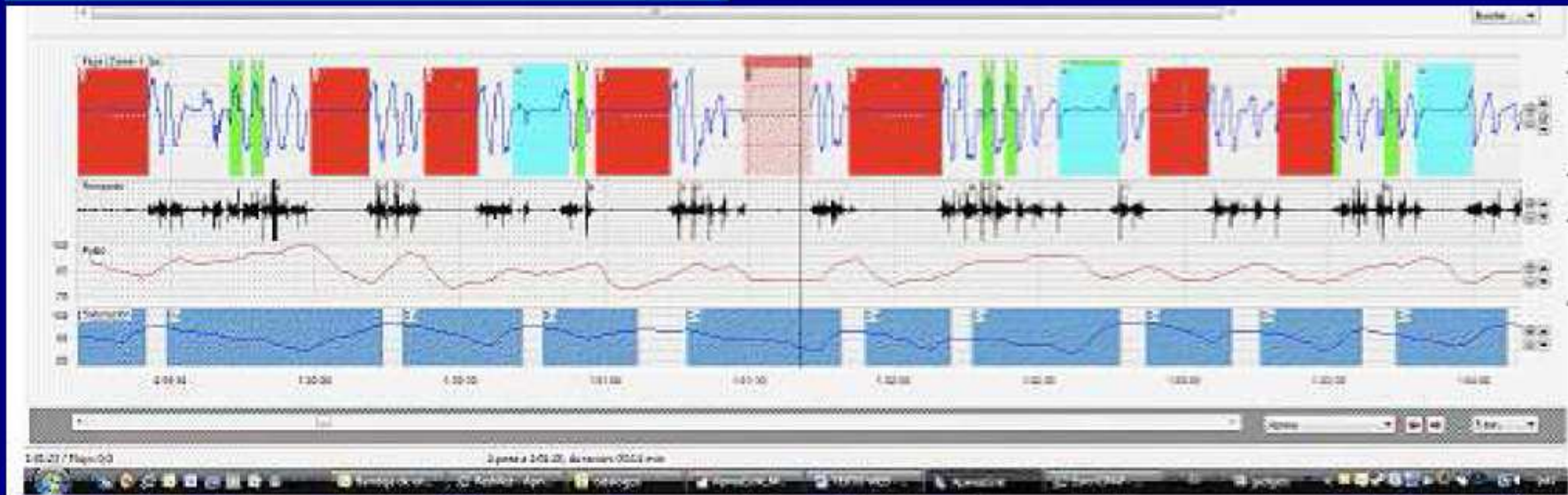
Figure 1—Mallampati Airway Classification (I-IV Scale).



SAS et HTA: dépistage du SAS

- En cas de suspicion de SAS
 - Consultation spécialisée en vue d'un enregistrement nocturne
 - En fonction de la sévérité de l'HTA et des délais pour le diagnostic de SAS, retarder ou non la mise en route du traitement anti-HTA

SAS et HTA: dépistage du SAS

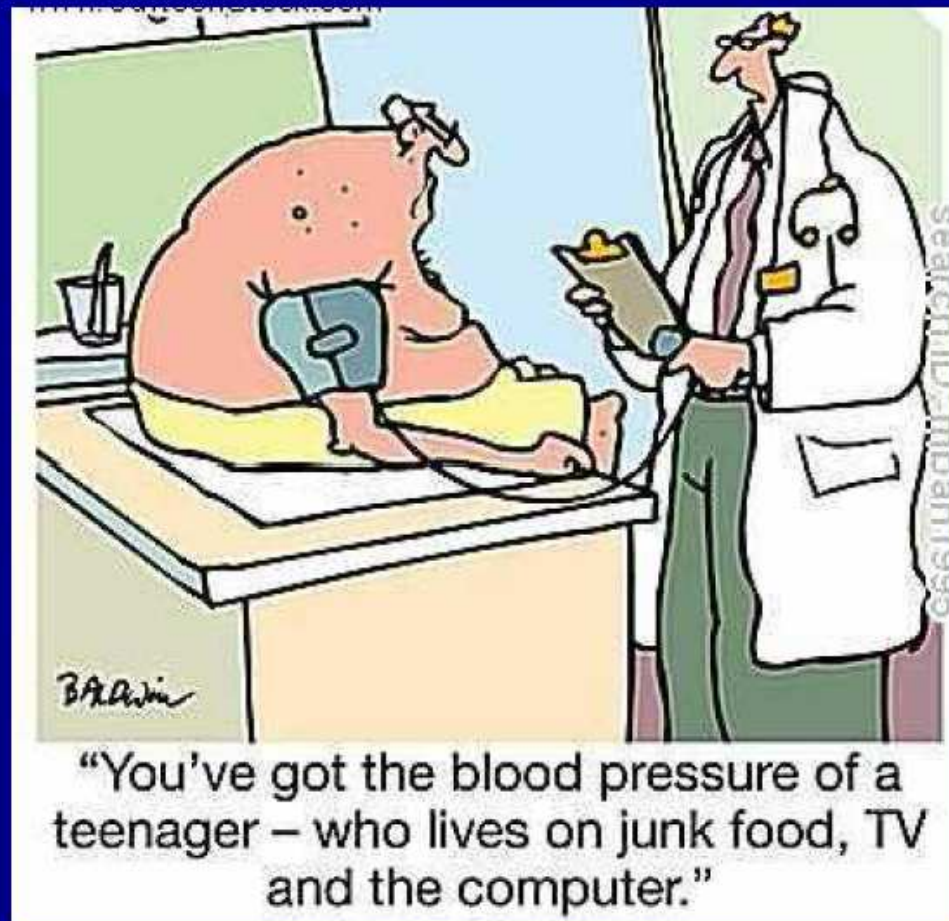


Conclusions

■ Les pistes actuelles

- Identification des patients à risque
- Contribution relative des FDR (âge, obésité, SAS)
- Prise en charge des patients non observants de la PPC
- Evaluation des effets de l'OAM

Conclusions



Attention à la relation SAS-HTA
chez les enfants et adolescents