

EXPERTISE MÉDICALE CONTINUE EN NÉPHROLOGIE

Conséquences cardiovasculaires des apnées du sommeil [☆]

Cardiovascular consequences of sleep apnea

Arlette Foucher

Unité du sommeil, service d'explorations fonctionnelles, hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne, France

Reçu le 30 mai 2007 ; accepté le 31 mai 2007

MOTS CLÉS

Syndrome d'apnées obstructives du sommeil ;
Troubles respiratoires du sommeil ;
Pathologies cardiovasculaires ;
Hypertension ;
Stress oxydatif ;
Dialyse

KEYWORDS

Obstructive sleep apnea syndrome;
Sleep disordered breathing;
Cardiovascular disease;
Hypertension;
Oxydative stress;
Dialysis

Résumé Une morbidité et une mortalité cardio- et cérébrovasculaires sont associées aux apnées du sommeil. La notion de lien de causalité s'est confirmée ces dernières années sur des données épidémiologiques, expérimentales et thérapeutiques. L'hyperactivité sympathique et les réactions inflammatoires et immunitaires engendrées par l'alternance hypoxie-réoxygénation exacerbent les facteurs de risque cardiovasculaire connus et constituent un facteur de risque à part entière de dysfonction endothéliale et d'athérogenèse. La prévalence dans la population générale et l'impact sur la genèse et l'évolution de l'hypertension artérielle systémique et pulmonaire, des troubles du rythme cardiaque, de la maladie coronarienne, de l'insuffisance cardiaque, de l'insuffisance rénale et des accidents vasculaires cérébraux doivent inciter à diagnostiquer et à traiter précocement les troubles respiratoires du sommeil et si possible à les prévenir.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Abstract A growing body of epidemiologic, experimental, and therapeutic data supports an association between sleep disordered breathing and cardiovascular morbidity and mortality. Pathophysiologic mechanisms including sympathetic activation, oxidative stress, systemic inflammation, hyperleptinemia, insulin resistance, lipidic peroxydation, may influence the development and progression of hypertension, ischemic cardiopathy, cardiac rhythm disturbances, cardiac failure, renal failure and stroke. Treatment of apneas is associated with a decrease in new cardiovascular events. These results support the importance of recognising, treating, and if possible preventing OSA.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

[☆] Cet article est paru initialement dans l'Encyclopédie EMC-Cardiologie, III-2002, volume 3, 11-053-b-10, 6 pages. Nous remercions la rédaction de EMC-Cardiologie pour son aimable autorisation de reproduction.

Adresse e-mail : arlette.foucher@apr.aphp.fr (A. Foucher).

Introduction

Un faisceau croissant de preuves confirme l'effet délétère des apnées du sommeil sur le cœur et les vaisseaux. Alors que le pic de mortalité, par mort subite de cause cardiovasculaire se situe entre 6 heures du matin et midi dans la population générale, il se situe entre minuit et 6 h chez les patients apnéiques [1]. Le risque relatif de morbidité cardiovasculaire est élevé dans les syndromes d'apnées du sommeil (SAS) sévères, et proportionnel au nombre d'apnées hypopnées par heure de sommeil [2,3]. En revanche, il est similaire à celui de la population générale chez les patients dont les apnées sont traitées efficacement [4]. Enfin, le risque relatif de mortalité cardiovasculaire est particulièrement élevé avant 50 ans [2], ce qui doit inciter à diagnostiquer et à traiter précocement les troubles respiratoires du sommeil, et si possible, à les prévenir.

Syndrome d'apnées du sommeil

Mécanismes des apnées

Les apnées se définissent par la suppression du flux aérien nasobuccal et les hypopnées par une diminution franche du flux aérien, d'une durée d'au moins dix secondes, accompagnée d'un microéveil ou d'une baisse de la saturation en oxygène du sang (SaO_2) d'au moins 3 %. L'index d'apnées hypopnées (IAH), c'est-à-dire le nombre d'événements respiratoires par heure de sommeil, est considéré comme pathologique à partir de 5/h. Une apnée est dite obstructive si l'interruption du flux aérien s'accompagne d'une persistance des efforts thoracoabdominaux ; elle est dite centrale si les efforts thoracoabdominaux sont abolis. Les apnées de type central sont principalement associées aux pathologies neurologiques ou à l'insuffisance cardiaque. Les apnées obstructives relèvent de causes plus mécaniques. Pendant l'inspiration, l'activité des muscles qui tendent à dilater le pharynx (généoglosse, hyoglosse, etc.) s'oppose au collapsus des voies aériennes supérieures lié à la dépression endothoracique. Cet équilibre est rendu précaire dès l'endormissement par la chute physiologique du tonus de ces muscles. Il peut de surcroît être perturbé par de nombreux facteurs morphologiques ou fonctionnels qui vont augmenter la résistance au passage de l'air :

- soit obstacles anatomiques : hypertrophie amygdalienne ou linguale, graisse dans le pharynx, rétrognathie, micrognathie, œdème et inflammation chronique dus au tabagisme, obstruction nasale ;
- soit facteurs fonctionnels : prise d'alcool ou de benzodiazépines, dette de sommeil chronique, qui accentuent la chute du tonus des muscles des voies aériennes supérieures.

Lorsque les apnées de type obstructif sont prédominantes, on parle de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS).

Épidémiologie

La prévalence du SAS, défini par l'association d'une hypersomnolence diurne et d'un nombre d'événements respiratoires égal ou supérieur à cinq par heure de sommeil, est de 2 % pour les femmes et de 4 % pour les hommes [5]. Quand les apnées et hypopnées sont comptabilisées indépendamment des troubles de vigilance diurnes, on parle de « troubles respiratoires du sommeil », qui sont très largement répandus dans la population générale puisque 24 % des hommes et 9 % des femmes ont au moins cinq événements respiratoires par heure de sommeil, et que 15 % des hommes et 5 % des femmes en ont au moins dix [5]. Malgré une proportion d'une femme pour deux hommes dans les études épidémiologiques, le SAS des femmes est encore sous-diagnostiqué et sous-traité [6].

Sous le vocable général de troubles respiratoires du sommeil, on tend également à désigner les arrêts respiratoires de durée inférieure à dix secondes et le syndrome de haute résistance des voies aériennes supérieures [7] caractérisé par une succession d'épisodes de limitations du débit aérien inspiratoire et d'augmentations des efforts thoracoabdominaux sans apnée et sans baisse de la SaO_2 . Ces phénomènes sont, comme les apnées, associés à des microéveils (brève activation électroencéphalographique non perçue par le dormeur mais destructurant le sommeil) et à des à-coups de pression artérielle.

Clinique

Les événements respiratoires nocturnes se traduisent cliniquement par une rhonchopathie sévère : les ronflements sont forts, irréguliers, entrecoupés d'arrêts qui inquiètent l'entourage. Il existe souvent une nycturie, des céphalées matinales, des difficultés de mémoire et de concentration, une irritabilité, un syndrome anxiodépressif, une perte de la libido, une dysfonction érectile. Cette dysfonction érectile, fréquente dans le SAOS, est associée à une augmentation du nombre de facteurs de risque cardiovasculaires et de l'épaisseur intima-média (EIM). Elle doit être dans ce contexte considérée comme un symptôme « sentinelle ». L'hypertension artérielle systémique (HTA) et la surcharge pondérale concernent 50 à 75 % des patients.

La fragmentation du sommeil entraîne souvent une somnolence diurne excessive qui altère la qualité de vie et peut être responsable d'accidents du travail ou de la circulation ; le risque d'accident de la voie publique est multiplié par 7. De ce fait les arrêtés ministériels du 7 mai 1997 puis du 28 décembre 2005 ont porté le SAS dans la liste des pathologies hypersomniantes incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire en l'absence de traitement efficace.

Exploration

L'identification des événements respiratoires et cardiaques nécessite l'enregistrement du flux aérien, des efforts thoracoabdominaux, de la SaO_2 , de l'électrocardiogramme, voire de la pression artérielle en continu (Fig. 1). De nombreux systèmes de polygraphie ventilatoire ambulatoire existent. Le recueil simultané des signaux neurophysiologi-

ques (électroencéphalogramme, oculogramme, électromyogramme d'un muscle axial et des muscles jambiers antérieurs) permet d'étudier la structure du sommeil et les événements neuromusculaires conjoints. Une polysomnographie complète est indispensable au diagnostic d'autres pathologies hypersomniantes, isolées ou associées. Des systèmes de détection des activations itératives du système sympathique appelées « éveils autonomiques », basés sur l'étude du temps de transit du pouls ou de la tonométrie artérielle périphérique, se développent.

Traitement

Le traitement de référence est la ventilation en pression positive continue nocturne par voie nasale (PPC). Une turbine à air soumet les voies aériennes supérieures pendant l'inspiration et l'expiration à une pression supérieure à la pression atmosphérique d'une dizaine de centimètres d'eau, agissant comme une attelle pneumatique pour maintenir le pharynx ouvert. Les autres traitements sont inconstamment efficaces. Les traitements ORL (chirurgie, laser, radiofréquences), s'efforcent d'agir sur les causes mécaniques d'obstruction. Les prothèses d'avancée mandibulaire portées pendant le sommeil ont pour but d'élargir l'espace aérien en arrière de la langue en luxant en avant la mâchoire inférieure. Les stimulants respiratoires et la stimulation auriculaire double chambre ne réduisent que partiellement les apnées, chez des patients à fonction cardiaque altérée. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause réduit significativement le risque de SAS chez la femme non obèse [6].

Prévention

Dans une optique de prévention primaire, les facteurs de risque modifiables de troubles respiratoires du sommeil devraient tous être pris en compte : l'obésité, l'obstruction nasale, l'alcoolisme, le tabagisme [8]. Sont à promouvoir les traitements des diverses causes d'obstruction nasale et notamment des rhinites chroniques, l'orthodontie en cas de troubles du développement maxillofacial chez l'enfant, une éducation et sensibilisation précoce vis-à-vis des comportements alimentaires et de la dépendance tabagique, alcoolique ou aux psychotropes. Cela supposerait une formation des professionnels de santé et de l'ensemble des interlocuteurs de l'enfant et de la famille, d'autant plus importante que certains de ces facteurs de risque sont communs au SAS et aux pathologies cardiovasculaires. Compte tenu de l'épidémie actuelle d'obésité, l'éducation précoce des comportements alimentaires paraît particulièrement importante ; la lutte contre la sédentarité constitue également une approche intéressante car les effets bénéfiques de l'exercice physique sur le système cardiovasculaire et sur le métabolisme glucidolipidique sont connus, mais de surcroît, et selon des données récentes issues de l'étude de la cohorte du Wisconsin, il existerait une relation inverse entre le nombre d'heures d'activité physique par semaine et l'IAH, indépendamment du poids et des facteurs confondants habituels [9]. Enfin, la durée moyenne du sommeil, qui tend à baisser dans les populations occidentales, serait également à prendre en compte car la dette de sommeil

induirait une augmentation de la prise alimentaire et du poids via la baisse des taux plasmatiques de leptine et l'élévation des taux de ghréline, hormone qui stimule la prise alimentaire [10].

Physiopathologie des effets cardiovasculaires des apnées du sommeil

Les événements respiratoires répétés qui affectent un tiers du nyctémère engendrent à terme une cascade de modifications neurohumorales qui peuvent se traduire par une pathologie cardiovasculaire avérée en fonction de la susceptibilité individuelle liée à l'existence de facteurs prédisposants ou de facteurs protecteurs, constitutionnels ou comportementaux.

Effets aigus

Au début de chaque apnée surviennent une baisse de la fréquence cardiaque et une diminution des pressions artérielles pulmonaire et systémique. On observe, au moment de la reprise inspiratoire, une accélération de la fréquence cardiaque et une brusque ascension de la pression artérielle. Les études pharmacologiques et microneurographiques montrent que le tonus vagal est prédominant en début d'apnée et que le système sympathique est activé en fin d'apnée et lors de la reprise ventilatoire, d'autant qu'il est plus réactif aux stimuli pendant le sommeil que pendant la veille [11]. Les efforts inspiratoires au cours de l'obstruction des voies aériennes génèrent une dépression endothoracique qui stimule les récepteurs pulmonaires à l'étirement, augmente le retour veineux, dévie le septum interauriculaire vers la gauche et diminue le volume d'éjection systolique du ventricule gauche. Les barorécepteurs et les chémorécepteurs sont sollicités, de même que les mécanorécepteurs du nasopharynx et de l'oropharynx. Lors de la reprise ventilatoire, l'augmentation soudaine du débit cardiaque alors que les résistances périphériques sont encore élevées entraîne un pic de pression artérielle de plusieurs dizaines de millimètres de mercure. Une hypoxémie et une hypercapnie accompagnent chaque apnée.

Effets chroniques

Les apnées nocturnes répétitives induisent une activation sympathique, non seulement nocturne, mais également diurne, objectivée par les techniques microneurographiques et par le dosage des catécholamines urinaires et plasmatiques [12,13], réversible lors du traitement par PPC [14]. Une baisse de la variabilité de la fréquence cardiaque et une élévation de la variabilité de la pression artérielle systémique ont été mises en évidence en période diurne [15]. Le baroréflexe est altéré [16,17]. Le monoxyde d'azote, substance vasodilatatrice est l'un des médiateurs impliqués dans les phénomènes hémodynamiques aigus et dans le remodelage vasculaire à long terme. Il est significativement abaissé dans le SAS et retrouve des valeurs normales sous PPC. La diminution de la vasodilatation dépendant du monoxyde d'azote et une augmentation de la réponse aux substances vasoconstrictives suggèrent une dysfonction

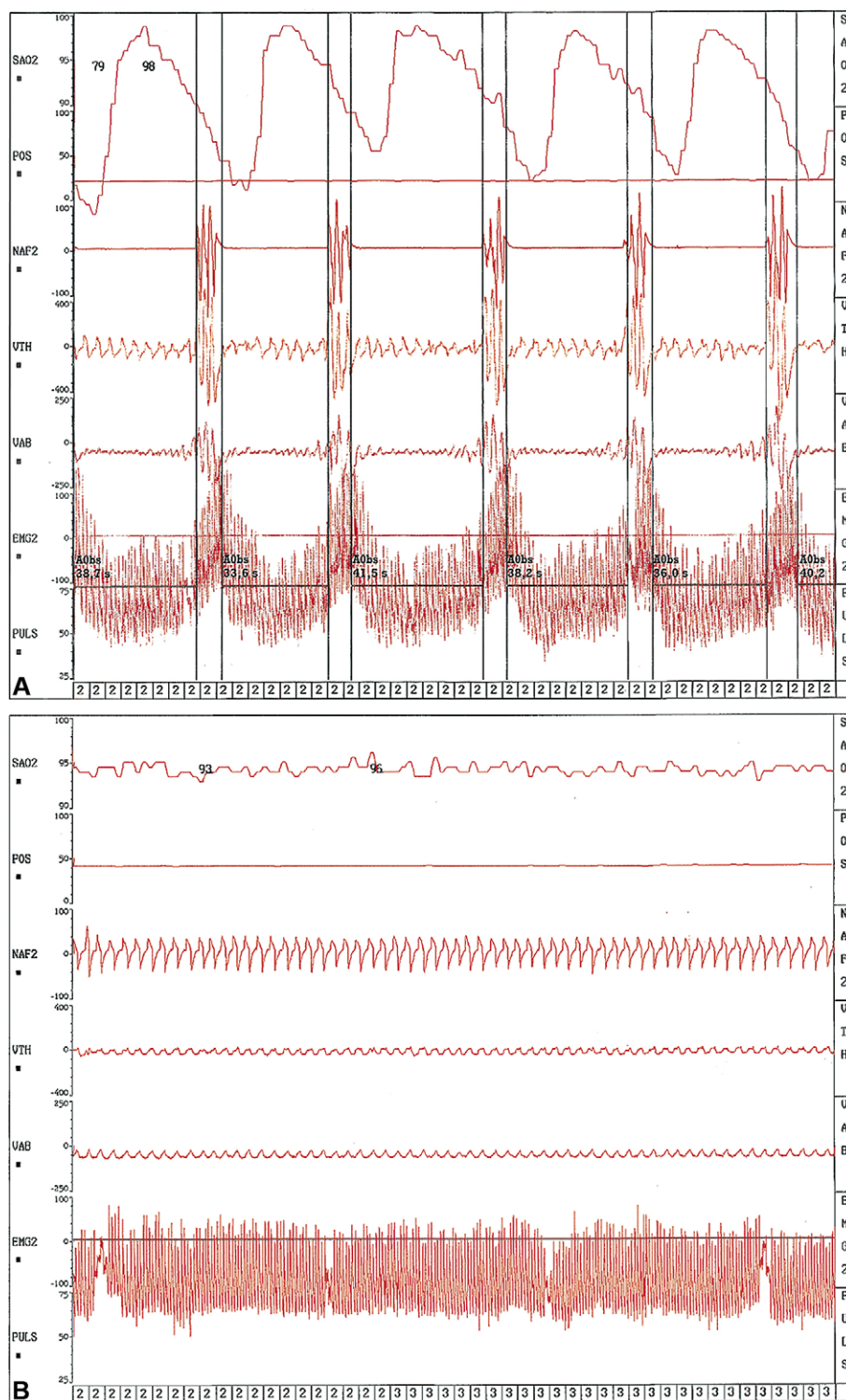


Figure 1 Polysomnographies d'un homme de 53 ans, hypertendu et coronarien ; plages de 240 secondes. De haut en bas : saturation en oxygène du sang ; position corporelle ; flux aérien ; efforts thoraciques ; efforts abdominaux ; électromyogramme des jambiers antérieurs ; pression artérielle en continu par photopléthysmographie digitale. A. Avant traitement du syndrome d'apnées du sommeil. B. Sous traitement par ventilation en pression positive continue nocturne. Noter les pics de pression artérielle qui accompagnent chaque reprise ventilatoire et leur disparition lors du traitement efficace des apnées.

endothéliale [18,19] à laquelle contribuerait l'élévation de l'homocystéine [20]. L'augmentation du fibrinogène plasmatique [21,22], de la viscosité sanguine et de l'agrégation

plaquettaire [23] contribue au risque d'accident ischémique cardiaque ou cérébral, ou de maladie thromboembolique veineuse. L'endothéline, substance vasocons-

trictrice, est augmentée [24]. La nycturie, fréquente dans le SAS, est imputée aux modifications de l'équilibre hydrosodé impliquant le système rénine-angiotensine et le facteur natriurétique auriculaire [25].

L'activation sympathique et le stress oxydatif induisent des réactions inflammatoires et immunitaires qui contribuent aux perturbations de métabolisme lipidique et glucidique et à l'apparition d'un diabète de type 2 [26-29]. Les études d'intervention objectivent, après plusieurs mois de traitement par PPC, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, la réduction des taux d'hémoglobine glycosylée et de glucose postprandial [30,31]. Le SAOS est associé à une augmentation significative de la prévalence du syndrome métabolique [32].

La conjonction de perturbations hémodynamiques et d'altérations tissulaires est potentiellement athérogène. Le stress oxydatif modifie l'expression des molécules d'adhésion cellulaire, accentue la prolifération des cellules musculaires lisses, l'activation et l'agrégation des plaquettes [33]. Les macrophages se chargent de molécules de lipoprotéines oxydées et se transforment en cellules spumeuses susceptibles d'initier la formation de la plaque d'athérome. Le traitement par PPC réduit significativement la production de radicaux oxydés. De nombreux marqueurs d'inflammation, protéine C réactive (CRP), interleukine 6 (IL-6), interleukine 18 (IL-18) 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 [109]. Parmi les adipokines, il existe une hyperleptinémie [35] prédictrice d'événements coronariens, et au contraire une baisse de l'adiponectine. Les taux circulants de molécules d'adhésion intercellulaire (ICAM-1) et de molécules d'adhésion cellulaire vasculaire (VCAM-1) ainsi que la E-sélectine sont corrélés à l'IAH et aux désaturations ; leurs taux sont plus élevés chez les coronariens souffrant d'un SAOS modéré à sévère que chez les coronariens non apnéiques [33]. Cette élévation est réversible sous PPC. L'épaisseur intima-média (EIM), mesurée par échographie carotidienne est un marqueur d'athérosclérose préclinique, corrélé à l'IAH, à la sévérité des désaturations nocturnes, et aux taux de CRP, IL-6 et IL-18, ce qui est en faveur de l'hypothèse d'un rôle indépendant du SAOS dans la progression de l'athérosclérose [36,37].

SAS et hypertension artérielle systémique

Au cours des deux précédentes décennies, diverses études ont fait apparaître une forte prévalence, de l'ordre de 30 à 50 %, de l'HTA dans le SAS et du SAS dans l'HTA dite « essentielle ». Après de nombreuses controverses en raison des comorbidités, la convergence des données épidémiologiques, expérimentales et thérapeutiques dans les publications récentes a établi définitivement l'existence d'un lien de causalité.

Données épidémiologiques

Les études épidémiologiques longitudinales et transversales publiées en 1999 et 2000 confirment l'existence d'une association HTA-SAS indépendante de l'âge, du sexe, de l'obésité [38-41], et mettent en évidence une relation

dose-effet : plus l'IAH est élevé, plus grand est le risque d'une HTA. Selon l'étude de Lavie et al. [39] qui porte sur 2677 patients adressés dans un laboratoire de sommeil, tout accroissement de l'IAH d'un événement par heure de sommeil est associé à une augmentation de 1 % du risque relatif d'HTA. Le suivi prospectif de la cohorte du Wisconsin [41] a porté sur 709 sujets. Après un suivi de quatre ans, le risque de survenue d'une HTA en fonction de l'existence d'anomalies respiratoires nocturnes lors du bilan initial est de 1,4 quand l'IAH est compris entre 1 et 5, il est de 1,7 quand l'index est de 5 à 15, il est de 2,89 pour un IAH supérieur ou égal à 15 après ajustement pour l'âge, le sexe, l'index de masse corporelle, le tour de cou, le tour de taille, la consommation d'alcool et de tabac. Nieto et al. [40] rapportent les résultats de la plus vaste étude transversale réalisée à ce jour, la Sleep and Heart Health Study (SHHS), portant sur 6132 sujets issus de six cohortes américaines de suivi cardiovasculaire (Atherosclerosis Risk in Communities Study, Cardiovascular Health Study, Framingham Heart Study, Strong Heart Study, New York Hypertension Cohorts, Tucson Epidemiologic Study) ayant eu une polysomnographie nocturne complète. Là encore, la prévalence de l'HTA augmente de façon continue avec le nombre d'apnées-hypopnées par heure de sommeil, ce risque commençant à apparaître pour des IAH très modestes, compris entre 1 et 5 par heure. Des données complémentaires issues de cette même étude multicohortes précisent que seule l'hypertension systolodiastolique du sujet d'âge moyen est spécifiquement associée au SAOS, sa prévalence entre 40 et 60 ans augmentant en fonction de l'IAH, contrairement à l'hypertension systolique isolée du sujet âgé, imputée à la perte d'élasticité des parois artérielles lors du vieillissement [42]. Une élévation des chiffres tensionnels diurnes a également été observée pour des événements respiratoires non apnéiques, tels que le syndrome de haute résistance des voies aériennes supérieures au cours du sommeil, permanent [43] ou transitoire, au cours du troisième trimestre de la grossesse [44]. Selon Portaluppi et al., l'absence de baisse de pression artérielle nocturne dans l'hypertension essentielle est à imputer à l'existence d'un SAS [45]. Le développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche, en l'absence d'HTA diurne, serait dû à cette absence de chute nocturne de la pression chez des patients atteints de SAS [46]. Une relation a été mise en évidence également entre SAS et HTA réfractaire : la prévalence du SAS est particulièrement élevée, de l'ordre de 80 %, chez les patients dont l'HTA résiste aux traitements antihypertenseurs habituels [47]. Enfin, l'hypertension diastolique nocturne est fréquente dans le SAOS et souvent méconnue [48].

Hypertension artérielle systémique expérimentale

Un modèle canin d'apnées du sommeil a été développé par Brooks et al. [49], permettant d'étudier l'effet d'obstructions répétées des voies aériennes supérieures au cours du sommeil sur la pression artérielle nocturne et diurne chez des chiens appareillés pendant plusieurs mois. Comme dans le SAOS humain, l'arrêt respiratoire provoque un microéveil qui déclenche la reprise de la respiration. La pression artérielle moyenne diurne et nocturne a été mesurée avant, pendant et après une période d'un à trois mois d'occlusions

nocturnes répétées des voies aériennes, chaque animal étant son propre témoin. Outre une élévation aiguë de la pression artérielle nocturne, une élévation progressive des chiffres diurnes est constatée en quatre semaines environ. Dès la suppression des apnées, les valeurs nocturnes se normalisent, alors que l'hypertension diurne ne se réduit qu'après un délai d'une à trois semaines.

Effet du traitement du SAOS sur la pression artérielle

Seul le traitement efficace des apnées entraîne la disparition des pics tensionnels postapnéiques alors que les bêta-bloqueurs et inhibiteurs calciques les laissent persister [50]. Toutefois, parmi les diverses classes d'antihypertenseurs, un bêtabloqueur sélectif, l'aténolol, serait susceptible de réduire la pression diastolique diurne. Une réduction des pressions artérielles moyennes diurnes et nocturnes systoliques et diastoliques est observée sous PPC. La réduction est significative mais modeste chez des sujets apnéiques normotendus [51]. Elle est plus franche chez les sujets hypertendus dans les études randomisées où le placebo est une PPC à pression infrathérapeutique [52,53]. Certaines HTA anciennes paraissent cependant difficilement réversibles, probablement en raison du remodelage vasculaire. Un cas particulier intéressant est celui des femmes enceintes en prééclampsie. Elles ont pratiquement tous des troubles respiratoires du sommeil, apnées, hypopnées ou limitations de débit ; le traitement par PPC réduit l'HTA nocturne [54].

SAS et troubles du rythme cardiaque

Outre l'alternance habituelle bradycardie-tachycardie, rythmée par les apnées, divers troubles du rythme ont été rapportés, associés à l'importance des désaturations en oxygène ou à la sévérité de l'index d'apnées-hypopnées [55,56]. Selon l'étude d'Harbison et al., 78 % des patients ont des modifications du rythme cardiaque au cours de la nuit, mais seulement 18 % présentent des dysrythmies pathologiques, tachycardie supraventriculaire, pauses de plus de deux secondes, blocs auriculoventriculaires du deuxième et du troisième degré, extrasystoles ventriculaires, voire tachycardie ventriculaire. Ces troubles du rythme sont totalement réversibles sous PPC [56]. L'utilisation d'un enregistreur implantable permettant un enregistrement de longue durée sur plusieurs semaines a confirmé l'existence, nuit après nuit, de bradycardies et de pauses sinusales chez des patients atteints de SAOS et la réduction de ces événements sous PPC [57].

SAS et hypertension artérielle pulmonaire

Une hypertension artérielle pulmonaire diurne existe dans environ 20 % des SAOS [58]. Les apnées-hypopnées obstructives s'accompagnent d'élévations transitoires de la pression artérielle pulmonaire, d'autant plus élevées que la baisse de SaO_2 est plus importante [59]. Toutefois, le SAS seul n'induit pas une HTA pulmonaire permanente ; celle-ci ne peut se développer que s'il existe une insuffisance

respiratoire obstructive [58] ou restrictive associée [60, 61]. En pratique, l'HTA pulmonaire ne se rencontre qu'en cas d'association SAS-bronchopathie chronique obstructive ou SAS-syndrome obésité-hypoventilation. Elle peut alors conduire à l'insuffisance ventriculaire droite qui fait partie de la description du syndrome de Picwick, forme clinique rare mais célèbre du SAS.

SAS et maladie coronarienne

Facteurs favorisant l'athéromatose et l'ischémie myocardique

L'hyperactivité sympathique diurne et nocturne associée au SAOS, l'alternance hypoxie-réoxygénation et l'hypercapnie itérative entraînent des perturbations hémodynamiques et une cascade de perturbations neurohumorales qui concourent à favoriser la formation de la plaque d'athérome et les conditions de sa rupture. Le stress oxydatif est responsable d'une peroxydation lipidique anormale et de réactions immunitaires et inflammatoires qui induisent une dysfonction endothéliale et favorisent l'athérogenèse. L'augmentation des besoins en O_2 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' O_2 diminue, est un facteur d'ischémie myocardique. L'hypoxie intermittente augmente la sensibilité des myocytes à l'ischémie-reperfusion [62].

Données épidémiologiques

Les études comparant les polysomnographies de patients coronariens à celles de populations témoins donnent des résultats convergents. La prévalence du SAOS est de 30 à 37 % chez les coronariens [63-67], alors qu'elle est de 12 à 19 % chez les sujets témoins. Après ajustement pour les facteurs de risque traditionnels, une relation indépendante persiste entre SAOS et maladie coronarienne. L'extension des lésions athéromateuses aux territoires carotidiens et fémoraux est plus fréquente chez les coronariens SAOS que chez les coronariens non SAOS [67]. Dans l'étude épidémiologique transversale SHHS [68], alors que le risque relatif d'HTA s'accroît selon une relation dose-effet quand l'IAH augmente, le risque de maladie coronarienne s'exprime selon un effet « plateau » : il apparaît pour des index d'apnées-hypopnées modestes et demeure stable quand l'IAH s'accroît, cela après ajustement pour l'âge, la race, le sexe, le tabagisme, le diabète, le cholestérol total et les lipoprotéines de haute densité. Compte tenu des interactions entre SAOS et métabolisme lipidique et glucidique, le fait d'ajuster pour le diabète et le cholestérol modifie probablement la signification des résultats. Dans l'étude de la cohorte du Wisconsin où l'ajustement statistique est effectué sur l'âge, le sexe et l'index de masse corporelle, le risque relatif de survenue d'une pathologie cardiovasculaire s'accroît avec l'IAH ; il est de 1,2 pour un IAH de 2 à 15 par heure, de 1,5 pour un IAH de 15 à 30 et de 3 pour un IAH supérieur à 30 par heure [69]. D'autres études longitudinales confirment l'existence d'un risque relatif de décès de

cause cardiovasculaire en rapport avec le SAOS [2,4,70-72]. L'IAH est un facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire chez les coronariens [71,73,74], l'infarctus du myocarde étant la première cause de mortalité chez les patients SAOS non traités [75].

Données thérapeutiques

Le traitement efficace des apnées a été initialement la trachéotomie, qui a permis de réduire la morbidité cardiovasculaire dans les formes sévères de SAOS [76-78]. Le traitement par PPC diminue significativement le nombre de jours d'hospitalisation pour pathologies cardiaques ou pulmonaires [79]. Les signes d'ischémie nocturne se réduisent sous PPC [80]. Une étude d'intervention a comparé deux groupes homogènes de patients coronariens selon que les apnées étaient traitées ou non. Après un suivi prospectif de sept ans, le taux de mortalité ou d'hospitalisation pour un nouvel événement cardiovasculaire a été 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 [81].

Les études observationnelles de longue durée publiées ces dernières années confirment l'effet bénéfique du traitement efficace des apnées sur le devenir cardiovasculaire des patients [70,75], notamment celle de J. Marin qui a comparé l'incidence cumulée d'événements cardiovasculaires mortels et non mortels durant dix ans dans une large population stratifiée en ronfleurs, apnéiques légers, apnéiques sévères non traités et apnéiques sous PPC, par rapport à une population témoin prise dans la population générale et appariée par âge et par poids. Elle a mis en évidence chez les sujets apnéiques sévères non traités une morbidité cardiovasculaire, principalement coronaire, très significativement augmentée par rapport aux témoins, alors qu'elle est similaire à celle de la population générale chez les apnéiques traités [4].

SAS et accidents vasculaires cérébraux

Perturbations hémodynamiques et humorales

L'HTA est un facteur de risque reconnu des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Outre l'HTA diurne et les variations nocturnes de la pression artérielle systémique, les apnées engendrent des fluctuations de la pression intracrânienne et du débit sanguin cérébral [82]. Parmi les perturbations humorales, l'élévation du fibrinogène plasmatique chez les patients présentant un AVC est corrélée à la gravité du SAS [22]. Des troubles nocturnes du rythme cardiaque (pauses sinusales de plus de 2,5 secondes, bloc auriculoventriculaire du second degré, tachycardie ventriculaire) sont observés dans près de la moitié des cas d'AVC récents [83].

Études cas témoins

Selon les données cliniques, l'association hypersomnie diurne-ronflement permanent, c'est-à-dire plus de trois

nuits par semaine, est affectée d'un fort risque relatif d'AVC [84,85]. La réalisation d'une polysomnographie confirme la très haute prévalence du SAS dans les AVC : 78 % des cas dans l'étude de Kapen et al. [86], 62 % dans l'étude de Bassetti et Aldrich [83] et 71 % dans celle de Parra et al. [87].

Apnées du sommeil, cause ou conséquence ?

Le SAS est-il cause ou conséquence de l'AVC ? On pourrait supposer que les lésions cérébrales génèrent les troubles respiratoires du sommeil, particulièrement les lésions du tronc cérébral. En fait, la fréquence du SAS n'est pas différente dans les AVC sus-tentoriels et sous-tentoriels. De même, la fréquence du SAS n'est pas différente entre accidents ischémiques transitoires et AVC constitués. Par ailleurs, les apnées obstructives sont beaucoup plus fréquentes que les apnées centrales (une respiration de Cheyne-Stokes se rencontre toutefois dans 26 % des cas), les signes cliniques de SAS sont préexistants à l'AVC et le SAS persiste à distance de l'AVC. Tous ces arguments laissent à penser que le SAS est bien un facteur de risque d'AVC plutôt que la conséquence de l'AVC. Une étude longitudinale l'a confirmé récemment [88].

Enfin, l'association SAS-AVC est un facteur de gravité de l'évolution, exprimée en taux de handicap et en taux de mortalité à un an ou à quatre ans [88,89], alors que le traitement du SAS réduit la morbidité cérébrovasculaire [34] et améliore le devenir fonctionnel.

SAS et insuffisance cardiaque

Prévalence des troubles respiratoires

La prévalence des troubles respiratoires du sommeil est d'environ 50 % dans l'insuffisance cardiaque [90]. Elle atteint 80 % après un œdème aigu du poumon [91]. Les apnées sont, le plus souvent, de type central mais peuvent également être obstructives. Les apnées obstructives contribuent à induire une dysfonction ventriculaire par les mécanismes précités. Les apnées centrales apparaissent comme une conséquence de l'insuffisance cardiaque. Les modifications de la sensibilité au dioxyde de carbone, ainsi que l'augmentation du temps de circulation responsable d'un décalage entre la mise en jeu des chémorécepteurs et la réponse ventilatoire, entraînent une respiration de Cheyne-Stokes dans 40 à 50 % des cas [90]. La prévalence des troubles respiratoires du sommeil est d'autant plus élevée que l'insuffisance cardiaque est sévère [92]. L'existence d'une respiration de Cheyne-Stokes aggrave le pronostic de l'insuffisance cardiaque [93-95]. La détérioration de la fonction cardiaque est accentuée par les apnées : la fragmentation du sommeil et les hypoxémies répétées sont des causes majeures d'hyperactivité sympathique. La ventilation par PPC stabilise l'activité sympathique, réduit le travail respiratoire et augmente la fraction d'éjection systolique [96,97]. L'utilisation d'un servoventilateur auto-ajustable, capable de faire varier l'aide inspiratoire selon

les périodes d'hypo- ou d'hyperventilation, améliore le confort du patient et l'acceptation du traitement [98].

SAS et insuffisance rénale chronique

Les relations entre SAS et insuffisance rénale chronique (IRC) sont bidirectionnelles. Par l'hyperactivité sympathique et les réactions inflammatoires et immunitaires liées à l'alternance hypoxie-réoxygénation, le SAS est impliqué dans la genèse et l'aggravation de l'HTA et du diabète, pathologies qui constituent les principales causes d'IRC. De surcroît, il est possible que l'hypoxémie intermittente et les à-coups tensionnels postapnéiques aient directement des effets délétères sur le glomérule. Par ailleurs, l'IRC elle-même est inductrice de troubles respiratoires du sommeil.

IRC, cause majeure de troubles respiratoires du sommeil

La prévalence du SAS dans l'IRC est très élevée, de l'ordre de 50 à 80 % principalement dans l'IRC terminale [99]. Pour éliminer l'effet des facteurs confondants, des patients dialysés ont été appariés par âge, index de masse corporelle, sexe et race à des sujets inclus dans l'étude multicohortes SHHS, il a été ainsi démontré que le risque de développer un SAS sévère était quatre fois plus élevé chez les patients dialysés que chez les témoins [100]. La transplantation rénale réduit significativement les apnées [101]. La survenue des anomalies respiratoires nocturnes dans l'IRC a été imputée à diverses causes : urémie génératrice de neuropathie pharyngée ou dysrégulation de la ventilation liée à l'acidose, mais il semble bien que le mécanisme principal soit l'œdème des voies aériennes supérieures dû aux modifications des volumes liquidiens ou de leur répartition. Dès 2001 Hanly et Pierratos avaient montré que les apnées sont mieux réduites par l'hémodialyse nocturne que par l'hémodialyse diurne [102]. L'efficacité de la dialyse nocturne a été confirmée en 2006 par Tang et al. qui ont comparé deux groupes de patients dialysés appariés par âge et poids, tous en euvoémie à l'inclusion, soumis alternativement à la dialyse cyclique nocturne et à la dialyse péritonéale ambulatoire continue. La dialyse cyclique nocturne s'est révélée plus efficace pour normaliser l'index d'événements respiratoires et pour réduire l'eau corporelle totale, réduction objectivée par des mesures d'impédance bioélectrique [103]. L'implication possible de l'œdème du cou et des tissus pharyngés a par ailleurs été remarquablement démontrée par une expérimentation qui a consisté à modifier la répartition des volumes liquidiens extracellulaires à l'aide d'une combinaison antigravité, sur des sujets sains en décubitus dorsal, chez lesquels il a suffi de déplacer un volume de 500 ml des parties inférieures du corps vers les parties supérieures pour provoquer une augmentation du diamètre du cou et des résistances pharyngées [104]. Ce mécanisme serait également en cause dans les troubles respiratoires du sommeil observés dans la prééclampsie, dont l'HTA est réversible sous PPC [54].

SAS et risque cardiovasculaire dans l'IRC

Les pathologies cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité dans l'IRC. La contribution du SAS à leur survenue fait l'objet de nombreuses études. Chez les patients dialysés, l'hypoxémie nocturne en rapport avec les apnées est associée à l'hypertension et à l'hypertrophie ventriculaire concentrique, et considérée comme un prédicteur de complications cardiovasculaires [105]. L'index de désaturations, c'est-à-dire le nombre de chutes de SaO_2 d'au moins 4 % par heure de sommeil, est corrélé positivement à l'existence de calcifications coronaires et négativement au statut antioxydant [106]. L'hyperactivité sympathique, les perturbations immunitaires et inflammatoires observées dans le SAS et réversibles sous PPC (élévation des molécules d'adhésion cellulaire et des cytokines pro-inflammatoires, telles que IL-6, IL-1, IL-18, TNF alpha, CRP, hyperhomocystéinémie, hyperleptinémie, la baisse de la synthèse du monoxyde d'azote et de l'adiponectine) sont également observées dans l'IRC et pourraient être en partie liées à la survenue d'apnées nocturnes. Parmi ces biomarqueurs, l'élévation de l'IL-6 serait particulièrement prédictive de mortalité [107]. Le traitement par PPC du SAS dans l'IRC est certes efficace [108], mais a été peu utilisé. Il n'est guère concevable de le proposer systématiquement à des patients fatigués, déprimés, et déjà assujettis à un appareillage complexe. Le SAS devrait, en revanche, être recherché et traité chez tout patient hypertendu ou diabétique dont la fonction rénale commence à s'altérer. La chute physiologique du tonus des muscles pharyngés induite par le sommeil contribue à l'élévation des résistances des voies aériennes supérieures ; chez les patients dialysés présentant un SAS, il est donc particulièrement important de privilégier les techniques de dialyse permettant de réduire l'œdème pharyngé nocturne.

Conclusion

Le SAS et les pathologies cardiovasculaires sont des problèmes de santé publique étroitement intriqués. En raison de la surmortalité qui affecte les hommes d'âge moyen, et des coûts économiques et sociaux de la morbidité cardiovasculaire et neuropsychique, il est indispensable de développer des moyens de dépistage et de traitement précoce. Une réflexion sur une politique de gestion globale du risque cardiovasculaire et des troubles respiratoires du sommeil par la prévention primaire doit également être poursuivie.

Références

- [1] Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206-14.
- [2] Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005;25:514-20.
- [3] Marti S, Sampol G, Munoz X, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002;20:1511-8.

- [4] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
- [5] 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;328:1230-5.
- [6] Bixler E, Vgontzas A, Lin H, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
- [7] Guilleminault C, Stoohs R, Duncan S. Daytime sleepiness in regular heavy snorers. *Chest* 1991;99:40-8.
- [8] Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
- [9] Peppard PE, Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep* 2004;27:480-4.
- [10] Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004;141:846-50.
- [11] Di Nisi J, Muzet A, Ehrhart J, Libert JP. Comparison of cardiovascular responses to noise during waking and sleeping in humans. *Sleep* 1990;13:108-20.
- [12] Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen J. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep* 1995;18:377-81.
- [13] Hedner J, Darpo 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;8:222-9.
- [14] Ziegler MG, Milles P, Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstruction sleep apnea. *Chest* 2001;120:887-93.
- [15] Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PH, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:1071-7.
- [16] Carlson JT, Hedner J, Elam M, Sellgren J, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1490-6.
- [17] Escourrou P, Le Gros V, Gaultier CL. Baroreflex control of heart rate in sleep apnea patients. Comparison of normotensive and hypertensive patients and effect of CPAP therapy. In: Gaultier C, Escourrou P, Curzi-Dascalova L, editors. *Sleep and cardiorespiratory control*. Paris: Colloque Inserm/John Libbey Eurotext; 1991. p. 193-201 (217).
- [18] Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens* 1996;14:577-84.
- [19] Kraiczl H, Hedner J, Peker Y, Grate L. Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2000;89:493-8.
- [20] Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea. Association with cardiovascular morbidity. *Chest* 2001;120:900-8.
- [21] Rangemark C, Hedner J, Carlson J, Gleerup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995;18:188-94.
- [22] Wessendorf TE, Thilman AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2039-42.
- [23] Geiser T, Buck F, Meyer BJ, et al. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration (Herrlisheim)* 2002;69(3):229-34.
- [24] Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999;17:61-6.
- [25] Krieger J, Laks L, Wilcox I, Grunstein RR, Costas LJ, McDougall JG, et al. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci* 1989;77:407-11.
- [26] Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999;100:706-12.
- [27] Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukel H, Urban T, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156-60.
- [28] Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-30.
- [29] Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590-5.
- [30] Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, et al. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005;165:447-52.
- [31] Harsch IA, Schahin P, Radespiel-Tröger M. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;16:156-62.
- [32] Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735-41.
- [33] Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome — an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7(1):35-51.
- [34] 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.
- [35] Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:580-6.
- [36] Baguet JP, Hammer L, Lévy P, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005;128:3407-12.
- [37] Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:625-30.
- [38] Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1875-82.
- [39] Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:470-82.
- [40] Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. For the Sleep heart health study. Association of sleep

- disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
- [41] Peppard PE, Young TB, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
 - [42] Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic-diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005;111:614-21.
 - [43] Lofaso F, Coste A, Gilain L, Harf A, Guilleminault C, Goldenberg F. Sleep fragmentation as a risk factor for hypertension in middle-aged nonapneic snorers. *Chest* 1996;109:896-900.
 - [44] Guilleminault C, Querra-Salva MA, Chowdhuri S, Poyares D. Normal pregnancy, daytime sleeping, snoring and blood pressure. *Sleep Med* 2000;1:289-97.
 - [45] Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Bertozzi N, Manfredini R. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male non-dippers with essential hypertension. *J Hypertens* 1997;15:1227-33.
 - [46] Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 1990;8:941-6.
 - [47] Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
 - [48] Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005;23:521-7.
 - [49] Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillips EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-9.
 - [50] Leroy M, Van Surell C, Pillière R, Aegerter P, Raffestin B, Foucher A. Short-term variability of blood pressure during sleep in snorers with or without apnea. *Hypertension* 1996;28:937-43.
 - [51] 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;163:344-8.
 - [52] Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.
 - [53] Borgel J, Sanner BM, Keskin F, Bittlinsky A, Bartels NK, Buchner N, et al. Obstructive sleep apnea and blood pressure. Interaction between the blood pressure-lowering effects of positive airway pressure therapy and antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 2004;17:1081-7.
 - [54] Edwards N, Blyton DM, Kirjavainen T, Kesby GJ, Sullivan CE. Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in preeclampsia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:252-7.
 - [55] Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-4.
 - [56] Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome. Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000;118:591-5.
 - [57] Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Klouverakis GI, Klapinos NC, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J* 2004;25:1070-6.
 - [58] Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996;109:380-6.
 - [59] Nijima M, Kimura H, Edo H, Shinozaki T, Kang J, Masuyama S, et al. Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1766-72.
 - [60] Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000;55:934-9.
 - [61] Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Schott R, Oswald M, Apprill M, et al. Hypoxémie nocturne isolée et hypertension artérielle pulmonaire permanente. *Rev Mal Respir* 1998;15:743-51.
 - [62] Joyeux-Faure M, Stanke-Labesque F, Lefebvre B, Beguin P, Godin-Ribuot D, Ribaut C, et al. Chronic intermittent hypoxia increases infarction in the isolated rat heart. *J Appl Physiol* 2005;98:1691-6.
 - [63] Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261-4.
 - [64] Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996;101:251.
 - [65] Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin K, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-63.
 - [66] Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Löth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999;13:179-84.
 - [67] Schafer H, Koehler U, Zwigg S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999;92:79-84.
 - [68] Aboyans V, Lacroix PH, Virot P, Tapie PH, Cassat C, Rambaud G, et al. Sleep apnoea syndrome and the extent of atherosclerotic lesions in middle-aged men with myocardial infarction. *Int Angiol* 1999;18:70-3.
 - [69] Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;163:19-25.
 - [70] Young T, Peppard P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep* 2000;23(suppl 4):122-6.
 - [71] Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076-84.
 - [72] Mooe T, Franklin KA, Holmstrom K, et al. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910-3.
 - [73] Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. 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.
 - [74] Mooe T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmstrom K. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000;117:1597-602.
 - [75] Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:81-6.
 - [76] He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988;94:9-14.

- [77] Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990;97:27-32.
- [78] Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. *Chest* 1988;94:1200-4.
- [79] Peker Y, Hedner J, Johansson A, Bende M. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment. *Sleep* 1997;20:645-53.
- [80] Peled N, Abinader EG, Pillar G, et al. 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.
- [81] Milleron O, Pillière R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, et al. Benefits of sleep apnea treatment in coronary artery disease. A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728-34.
- [82] Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1587-91.
- [83] Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22:217.
- [84] Lindberg E, Janson C, Svärdsudd K, Gislason T, Hetta J, Boman G. Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study. *Thorax* 1998;53:631-7.
- [85] Neau JP, Meurice JC, Paquereau J, Chavagnat JJ, Ingrand P, Gil R. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. *Acta Neurol Scand* 1995;92:63-8.
- [86] Kapen S, Park A, Goldberg J. The incidence and severity of obstructive sleep apnea in ischemic cerebrovascular disease. *Neurology* 1991;41:125.
- [87] Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375-80.
- [88] Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353(19):2034-41.
- [89] Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996;27:401-7.
- [90] Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996;27:252-9.
- [91] Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama J, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-9.
- [92] Tremel F, Pepin JL, Veale D, Wuyam B, Siche JP, Mallion JM, et al. High prevalence and persistence of sleep apnea in patients referred for acute left ventricular failure and medically treated over 2 months. *Eur Heart J* 1999;20:1140-1.
- [93] Mortara A, Sleight P, Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Febo O, et al. Association between hemodynamic impairment and Cheyne-Stokes respiration and periodic breathing in chronic stable congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;84:900-4.
- [94] Andreas S, Hagenah G, Moller C, Werner GS, Kreuzer H. Cheyne-Stokes respiration and prognosis in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996;78:1260-4.
- [95] Hanly PJ, Suberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:272-6.
- [96] Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:1435-40.
- [97] Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998;19:99-113.
- [98] Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61-6.
- [99] Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, Raffestin B, Escourrou P, Hittinger L, et al. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six-month period. *Heart* 2006;92(3):337-42.
- [100] Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. *Am J Med* 1989;86:308-14.
- [101] Unruh ML, Sanders MH, Redline S, Piraino BM, Umans JG, Hammond TC, et al. Sleep apnea in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: comparison with matched controls from the Sleep Heart Health Study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3503-9.
- [102] Langevin B, Fouque D, Leger P, Robert D. Sleep apnea syndrome and end-stage renal disease. Cure after renal transplantation. *Chest* 1993;103:1330-5.
- [103] Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001;344:102-7.
- [104] Tang SC, Lam B, Ku PP, Leung WS, Chu CM, Ho YW, et al. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cyclical-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2607-16.
- [105] Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, et al. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(12):1378-83.
- [106] Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(3):729-33.
- [107] Jung HH, Han H, Lee J. Sleep apnea, coronary artery disease, and antioxidant status in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:875-82.
- [108] Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(Suppl 1):S83-8.
- [109] Pressman MR, Benz RL, Schleifer CR, Peterson DD. Sleep disordered breathing in ESRD: acute beneficial effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Kidney Int* 1993;43(5):1134-9.