Particularités thérapeutiques du syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale

L. HITTINGER, E. VERMES, T. DAMY, M.P. D'ORTHO
Services de Cardiologie et de Physiologie,
Hôpital Henri Mondor, CRETEIL.

Bien qu'une proportion importante de patients insuffisants cardiaques chroniques présente des apnées du sommeil d'origine centrale, cette pathologie reste insuffisamment diagnostiquée et traitée.

Le traitement des apnées du sommeil d'origine centrale passe d'abord par une optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque, puis par la ventilation nocturne. Si la ventilation en pression positive continue permet une amélioration des symptômes et une amélioration de la fonction ventriculaire, elle n'a pas aujourd'hui démontré sa capacité à améliorer la morbi-mortalité des insuffisants cardiaques avec syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale, possiblement du fait du problème de compliance au traitement.

Un nouveau mode de ventilation dit servo-contrôlée, qui présente l'avantage d'adapter le mode de ventilation de l'appareil à la respiration du patient, est en cours d'étude : un essai clinique randomisé en double aveugle se met en place.

L'insuffisance cardiaque représente une cause majeure de morbidité et de mortalité. Elle affecte 1,5 à 2 % de la population et est responsable de 1 hospitalisation sur 5 après 65 ans. Malgré des progrès thérapeutiques importants ces deux dernières décennies, la mortalité demeure élevée, de 25-30 % à 1 an et proche de 50 % à 5 ans [1].

L'existence d'apnées du sommeil apparaît aujourd'hui comme étant un des facteurs contribuant à l'altération de la fonction ventriculaire [2]. Sa prévalence serait de 51 à 76 % chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque stable [2, 3]. Le syndrome d'apnées du sommeil se définit comme la répétition (plus de 10 par heure de sommeil) d'épisodes de diminution (hypopnées) ou d'arrêt (apnées) de la respiration conduisant à une réduction de la saturation en oxygène de plus de 4 % et à une fragmentation du sommeil.

Deux types d'apnées du sommeil peuvent se rencontrer : des apnées obstructives par collapsus des voies aériennes supérieures avec persistance de l'effort inspiratoire, et des apnées d'origine centrale avec une respiration périodique de Cheyne-Stokes. Le propos de cette brève revue est de faire le point sur le traitement du syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale.

LE SYNDROME D'APNEES DU SOMMEIL D'ORIGINE CENTRALE

Le syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale se caractérise par une respiration de Cheyne-Stokes se traduisant par une respiration périodique avec des amplitudes respiratoires décroissantes puis une apnée associée à un arrêt complet des efforts respiratoires suivie d'une reprise croissante de la respiration (***fig. 1***). Sa prévalence dans l'insuffisance cardiaque est élevée, mais varie en fonction des patients de 29 % à 40 % pour les patients en insuffisance cardiaque stable [2, 3].

L'existence d'un syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale chez les patients insuffisants cardiaques constitue un facteur de mauvais pronostic comme en témoignent plusieurs études [4]. L'index d'apnées-hypopnées (IAH)

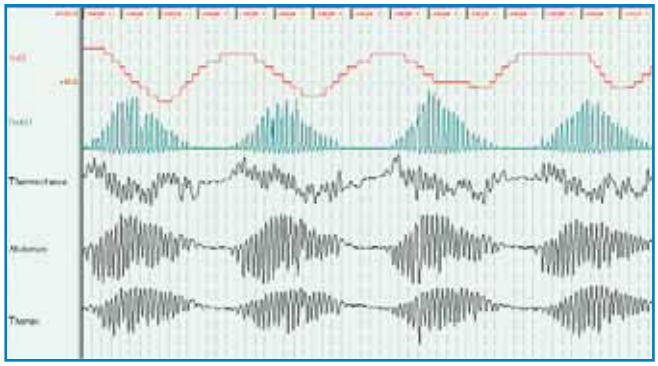

Fig. 1 : *Données ventilatoires d'un enregistrement polysomnographique nocturne montrant un aspect de respiration périodique de Cheyne-Stokes.*

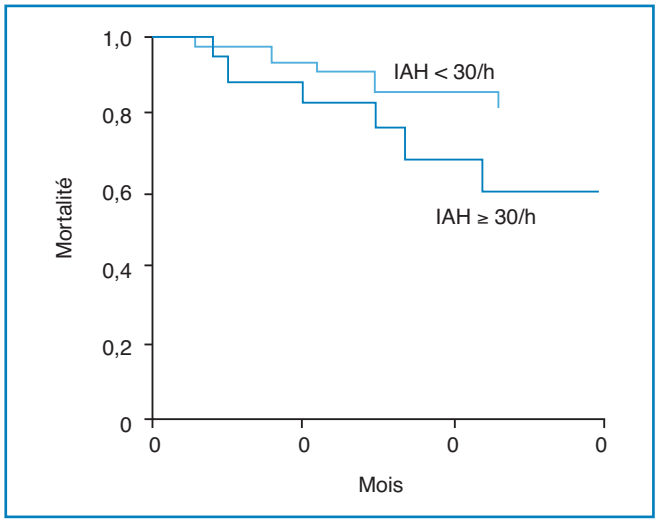

Fig. 2 : *Valeur pronostique sur la mortalité de l'index d'apnées-hypopnées (IAH) chez les patients insuffisants cardiaques stables ayant ou non un syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale. Un IAH > 30 est un facteur de mauvais pronostic de mortalité. Source : Lanfranchi* et al. Circulation, *1999 ; 99 : 1 435-40.*

chez les insuffisants cardiaques au stade II ou III de la NYHA apparaît à lui seul comme un facteur prédictif indépendant de mauvais pronostic. Un index d'apnées-hypopnées ≥ 30/h identifie des patients à très haut risque de décès cardiovasculaire (***fig. 2***) [4].

TRAITEMENTS DU SYNDROME D'APNEES DU SOMMEIL D'ORIGINE CENTRALE

1. – Traitement non spécifique

Le syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale étant une conséquence de l'insuffisance cardiaque, une partie importante de son traitement consiste à l'optimisation du traitement médical, comme l'attestent plusieurs études [5]. Une première, publiée en 1987, a montré une réduction des anomalies respiratoires et des épisodes de désaturation après traitement de l'épisode aigu et mise en route d'un traitement diurétique et vasodilatateur [6]. Une seconde, publiée en 1995, a montré une amélioration de la qualité du sommeil et des épisodes de désaturation après traitement par captopril et oxygénothérapie [7]. Dans ce même esprit, une étude a montré récemment, sur une petite cohorte de patients, que la prescription de bêtabloquant diminuait de façon dose-dépendante la prévalence du syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale chez les insuffisants cardiaques [8]. Il est par ailleurs intéressant de noter que des études non randomisées suggèrent que la resynchronisation cardiaque par stimulation multisite limite la survenue de syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale possiblement via l'amélioration de la fonction ventriculaire qu'elle engendre et que la transplantation cardiaque réduit la prévalence du syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale [6, 9].

Ainsi, à côté de son traitement spécifique, la prévalence et/ou l'intensité du syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale peuvent être notablement améliorés par une optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque chez les patients avec syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale.

2. – Traitement spécifique

Plusieurs thérapeutiques ont été proposées, cependant, la ventilation nocturne est celle pour laquelle le niveau de preuve est le plus élevé.

● *Les stimulants respiratoires*

Par des mécanismes d'action différents, ils ont pour but de stimuler la commande nerveuse centrale. La théophylline et l'acétazolamide (un inhibiteur de l'anhydrase carbonique) ont été évalués dans de petits essais randomisés qui ont montré la capacité de ces deux produits à réduire le nombre d'apnées/hypopnées en aigu. Cependant, leurs effets secondaires ainsi que l'absence d'étude à moyen ou long terme ne permettent pas aujourd'hui leur utilisation en routine [5].

● *L'oxygénothérapie*

Elle a pour but de limiter le nombre et/ou l'importance de l'hypoxie. Un certain nombre de petites études randomisées ont montré que l'oxygénothérapie sur des périodes allant d'une nuit à un mois diminue le nombre d'apnées/hypopnées de 50 %. Cependant, ces données n'ont pas été retrouvées de façon consistante, et

aujourd'hui, l'intérêt de l'oxygénothérapie nocturne dans le syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale n'est pas démontré. Des essais randomisés à grande échelle sont attendus [5].

● *La ventilation nocturne*

La ventilation nocturne a pour objectif principal d'améliorer l'oxygénation des tissus et notamment du muscle cardiaque durant le sommeil. Elle a aussi pour but d'améliorer l'hémodynamique cardiaque notamment, de réduire la pression artérielle et la postcharge, ainsi que la fréquence cardiaque. La ventilation nocturne en pression positive continue (PPC) vise de plus à avoir des effets sur la pression ventriculaire transmurale et sur la précharge [5].

Les effets de la PPC ont été évalués dans plusieurs études. Ces études ont conduit à des résultats divergents même si la plupart ont montré une amélioration de la fonction ventriculaire [5]. Ces résultats ont amené à la mise en place d'une étude, randomisée en double aveugle impliquant 258 patients, avec un syndrome d'apnée, du sommeil d'origine centrale (IAH > 15/h) ayant une fraction d'éjection inférieure à 40 %, recevant un traitement médicamenteux optimal.

Cette étude visait à tester l'hypothèse selon laquelle la PPC pourrait améliorer la morbi-mortalité des patients insuffisants cardiaques avec syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale [10]. Les patients étaient traités pour moitié par PPC, l'autre moitié servant de contrôle. Les résultats ont montré que la PPC diminue la prévalence du syndrome d'apnée du sommeil d'origine centrale, améliore l'oxygénation nocturne, la fraction d'éjection et le test de marche de 6 minutes, et diminue les concentrations plasmatiques de noradrénaline.

Cependant, la PPC n'a pas démontré sa capacité à améliorer la survie, le taux de réhospitalisation ou la qualité de la vie. La principale raison avancée pour expliquer ce résultat négatif est le manque de puissance de l'étude. Une autre, le caractère hétérogène de la population quant aux effets de la PPC sur le syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale. Cette hypothèse a été récemment confortée par une analyse post hoc effectuée secondairement, récemment publiée dans *Circulation* [11]. Cette analyse montre en effet que les patients traités par PPC pour lesquels il existe une correction rapide et importante de l'index apnée/hypopnée ont une fraction d'éjection et un taux de survie meilleurs que le groupe de patients qui n'ont pas cette caractéristique. Dans leur ensemble, ces données laissent à penser que la PPC n'est peut-être pas le moyen optimal pour ventiler ces patients.

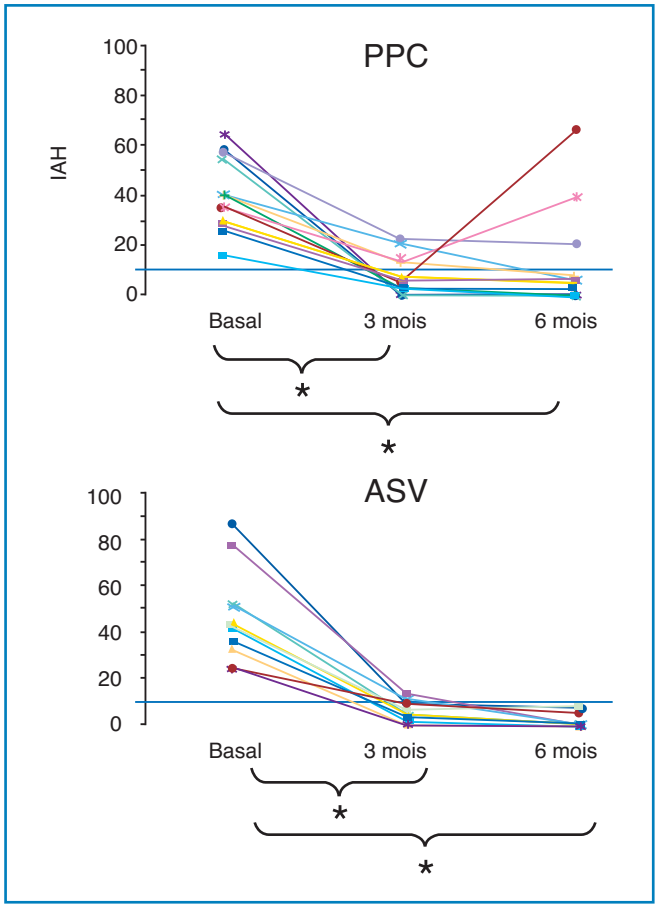

Fig. 3 : *Effet de la ventilation nocturne par ventilation assistée (ASV) et par pression positive continue (PPC) sur la correction de l'index d'apnées-hypopnées (IAH) à 3 et 6 mois. Les deux ventilations permettent une régression de l'IAH ; en revanche, seule l'amélioration en mode servo-piloté est supérieure à la PPC avec maintien des résultats à 6 mois. Source : Philippe* et al. Heart, *2005 ; 92 : 337-42.*

C'est pour cela que des modes de ventilation assistée dite servo-contrôlée à deux niveaux de pression, s'adaptant à la respiration spontanée des patients, ont été mis au point et sont en cours d'études. Teschler a montré que ce mode de ventilation diminue le nombre d'AHI de façon plus importante que la PPC [12], Pepperell a montré que ce mode de ventilation améliore la vigilance diurne et diminue les taux de noradrénaline urinaire ainsi que les taux plasmatiques BNP de façon plus importante qu'un traitement médicamenteux optimisé [13].

Récemment, notre équipe a montré, dans une étude randomisée incluant 25 patients, que par rapport à la PPC, la ventilation assistée servo-contrôlée entraîne une meilleure correction du syndrome d'apnées du sommeil et conduit à 6 mois à une amélioration significative de la qualité de vie, de la compliance au traitement, et au final un gain significatif en termes de fraction d'éjection (***fig. 3***) [14]. Ces résultats préliminaires

POINTS FORTS

- **Le syndrome d'apnées du sommeil d'origine centrale est fréquent chez l'insuffisant cardiaque mais reste insuffisamment diagnostiqué et traité.**
- **Son traitement passe par l'optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque, puis par l'assistance ventilatoire nocturne.**
- **Si la ventilation en pression positive continue permet une amélioration des symptômes et une amélioration de la fonction ventriculaire, elle n'a pas démontré sa capacité à améliorer la morbi-mortalité.**
- **Un nouveau mode de ventilation dit servo-contrôlé est en cours d'étude.**

doivent désormais être vérifiés par une étude randomisée à large échelle actuellement en cours. Par ailleurs, ces données soulignent l'importance de la compliance à l'assistance ventilatoire qui requiert l'éducation du patient et de son environnement proche qui sera réalisée au mieux dans un laboratoire spécialisé dans le sommeil, mais aussi l'amélioration nécessaire des systèmes de ventilation nocturne pour améliorer leur tolérance et ainsi la compliance des patients. ■

Bibliographie

1. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG *et al*. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*, 2002 ; 347 : 1 397-402.

2. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999 ; 160 : 1 101-6.

3. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Topfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure. A contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Failure*, 2007 ; 9 : 251-7.

4. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E *et al*. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*, 1999 ; 99 : 1 435-40.

5. Arzt M, Bradley TD. Treatment of sleep apnea in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006 ; 173 : 1 300-8.

6. Dark DS, Pingleton SK, Kerby GR, Crabb JE, Gollub SB, Glatter TR, Dunn MI. Breathing pattern abnormalities and arterial oxygen desaturation during sleep in the congestive heart failure syndrome. *Chest*, 1987 ; 91 : 833-6.

7. Walsh JT, Andrews R, Starling R, Cowley AJ, Johnston IAD, Kinnear WJ. Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive heart failure. *Br Heart J*, 1995 ; 73 : 237-41.

8. Amura A, Kawano Y, Naono S, Kotoku M, Kadota JI. Relation between Beta-blocker treatment on the severity of central apnea in chronic heart failure. *Chest*, 2007 ; 131 : 130-5.

9. Garrigue S, Bordier P, Jais P *et al*. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med*, 2002 ; 346 : 404-12.

10. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ *et al*. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*, 2005 ; 353 : 2025-33.

11. Arzt M, Floras JS, Logan AG *et al*. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant free-survival in heart failure. *Circulation*, 2007 ; 115 : 3 173-80.

12. Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation : a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001 ; 164 : 614-9.

13. Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR *et al*. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003 ; 168 : 1 109-14.

14. Philippe CM, Stoica-Herman X, Drouot *et al*. Compliance with and effectiveness of adaptative servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart*, 2006 ; 92 : 337-42.