

Cardiologie et sommeil

F. Roubille, J.-M. Davy, M.-P. d'Ortho

PLAN DU CHAPITRE

Rythme veille-sommeil, chronobiologie et régulations cardiovasculaires	300	Hypertension artérielle	304
Physiologie cardiovasculaire pendant les états de veille et de sommeil	300	Troubles du rythme et de la conduction	304
Rythme circadien et système cardiovasculaire	301	Accidents vasculaires cérébraux, transitoires et constitués	304
Influence de l'activité cardiovasculaire sur le sommeil	301	Maladie coronarienne	305
Effet de l'éveil sur le système cardiovasculaire	301	Insuffisance cardiaque	305
Courte durée du sommeil : des conséquences cardiovasculaires ?	302	Quel bénéfice attendre du traitement des apnées du sommeil à la lumière des grands essais récents ?	306
Sommeil court et comorbidité cardio-métabolique	302	Conséquences cardiovasculaires des autres pathologies du sommeil	307
Sommeil court et mortalité	302	Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques des jambes	307
Conséquences cardiovasculaires de l'insomnie	302	Narcolepsie et hypersomnie	307
Physiopathologie	302	Brady-arythmies liées au sommeil paradoxal	308
Syndrome d'apnées du sommeil et pathologies cardiovasculaires	303	Conclusion	308
Liens physiopathologiques entre apnées obstructives du sommeil et troubles cardiovasculaires	303		

Le sommeil normal s'accompagne de modifications cardiovasculaires, caractérisées en sommeil lent par une diminution de l'activité du système nerveux sympathique, avec une baisse de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et du métabolisme basal alors que l'activité parasympathique s'accroît. Ces adaptations témoignent de régulations différentes entre les états de sommeil et de veille et expliquent que les pathologies du sommeil, en venant interférer avec ces mécanismes, puissent avoir des conséquences cardiovasculaires significatives.

Ces conséquences sont désormais identifiées, en particulier pour ce qui concerne les apnées du sommeil. Les conséquences de l'insuffisance chronique de sommeil, de l'insomnie ou encore du syndrome des jambes sans repos associé au syndrome de mouvements périodiques des jambes seront également présentées dans ce chapitre ainsi que le lien entre narcolepsie et pathologies cardiovasculaires.

Rythme veille-sommeil, chronobiologie et régulations cardiovasculaires

Le sommeil et l'activité cardiovasculaire s'influencent de manière réciproque, de telle façon que les perturbations du sommeil ont des conséquences cardiovasculaires et, qu'inversement, le niveau de l'activité cardiovasculaire semble influencer la structure du sommeil. Il faut également considérer l'influence du sommeil sur le système cardiovasculaire, non seulement, en temps qu'influence des différents états veille – sommeil lent – sommeil paradoxal mais, également, en régulation chronobiologique circadienne des activités cardiovasculaires.

Physiologie cardiovasculaire pendant les états de veille et de sommeil

L'homéostasie cardio-circulatoire vise au maintien de deux éléments cruciaux : la stabilisation de la pression artérielle (PA) et la régulation de la perfusion tissulaire. Le premier repose pour le court terme sur le baroréflexe artériel. Il vise à protéger le cerveau et les organes sensibles à l'hypotension et l'hypoperfusion qui résulteraient des changements posturaux, des pertes de fluides ou d'une vasodilatation périphérique excessive. Le noyau du tractus

solitaire joue un rôle important dans la régulation de l'activité du système nerveux sympathique et dans le baroréflexe. Le second est nécessairement étroitement intégré avec la respiration, dans la mesure où la délivrance des gaz artériels aux tissus nécessite que le débit cardiaque soit d'un niveau adapté à celui de la ventilation alvéolaire. Le bulbe, plus précisément dans sa partie ventrolatérale où sont situés les complexes Bötzinger et pré-Bötzinger, joue un rôle crucial, avec l'intervention du système chémoréflexe (chémoréception à la PaCO_2) [1]. Cette zone reçoit des afférences du noyau du tractus solitaire, ainsi que des interneurons spinaux, des neurones 5-HT du raphé, du groupe cellulaire noradrénergique A5 pontique, du pont dorsolatéral et de l'hypothalamus; afférences susceptibles d'influer le baroréflexe. De même que le système orexinergique est impliqué dans l'homéostasie respiratoire, il l'est aussi dans la régulation cardiovasculaire. Les neurones à orexine projettent très largement sur le noyau du tractus solitaire, le noyau parabrachial, le bulbe dans sa partie rostrale ventrolatérale, la colonne inter-médio-latérale médullaire, structures largement impliquées dans l'homéostasie cardiovasculaire. Les souris déficientes en orexine ont une PA plus basse et un tonus sympathique vasoconstricteur plus faible. Ces souris présentent également une diminution de la sensibilité du baroréflexe en réponse au stress. À l'inverse, l'administration d'orexine provoque une activation cardiovasculaire.

Les valeurs de PA baissent en sommeil lent (SL), pour atteindre -5 à -15 % des valeurs de veille en sommeil lent profond (SLP, stade N3), avec une baisse du débit cardiaque, sans modification des résistances vasculaires périphériques. En sommeil paradoxal (SP), en revanche, la PA peut connaître des élévations transitoires contemporaines des événements phasiques du SP, de sorte que la PA moyenne en SP peut être supérieure à la PA moyenne en SL. La baisse de la PA lors du sommeil est décrite par le terme du « *profil dipper* ». Cette baisse de la PA est indépendante de la posture et n'est liée ni au seul passage de l'orthostatisme au décubitus ni à la relative vasodilatation qui accompagne la baisse du tonus musculaire inhérente à l'endormissement. Inversement, le réveil s'accompagne d'une augmentation de la PA, largement liée au passage à l'orthostatisme et à la reprise de l'activité physique mais pas uniquement [2]. La fréquence cardiaque (Fc) connaît des variations de même nature : baisse en SL et variabilité en SP, la première semblant le résultat d'une activation vagale.

Ces modifications de PA et de Fc sont le reflet d'une modification du contrôle autonome. Le sommeil s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité du baroré-

flexe, avec un réajustement (*resetting*) vers le bas, et d'une diminution du tonus sympathique, démontrées par l'analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque et par micro-neurographie. Ce *resetting* semble être essentiellement d'origine périphérique plutôt que central, en partie expliqué par la vasodilatation périphérique observée en SL. En SP, on note une vasodilatation des circulations rénales et splanchniques, une vasoconstriction musculaire et une perte de la vasomotricité cutanée thermorégulatrice. Le débit sanguin coronaire est augmenté, tout comme le débit sanguin cérébral.

Rythme circadien et système cardiovasculaire

Tous les éléments de l'activité cardiovasculaire sont plus élevés pendant la journée, en veille comparés aux valeurs nocturnes, pendant le sommeil. Ce rythme sur 24 heures est le résultat des interactions entre le rythme veille – sommeil d'une part et le système circadien d'autre part avec le système cardiovasculaire. Ainsi les protocoles dits de routine constante (« constant routine ») et ceux de désynchronisation forcée, qui permettent de séparer les influences respectives de l'homéostasie du sommeil et du système circadien chronobiologique, ont mis en évidence un impact fort de ce dernier sur les rythmes cardiovasculaires [2] avec un effet plus important sur la fréquence cardiaque (Fc) que sur la PA, les variations de Fc adoptant une courbe sinusoïdale sur les 24 heures. Ces variations circadiennes des grandes variables physiologiques sont accompagnées de variations au niveau cellulaire du métabolisme cardiaque. Ainsi, *in vivo*, la glycolyse myocardique et l'oxydation du glucose augmentent en phase d'éveil diurne et ce rythme est conservé dans les modèles d'organo-culture *ex vivo* et de cultures cellulaires *in vitro*. Ces rythmes observés *in vitro* sont abolis par l'ablation génétique des gènes de l'horloge [3, 4]. Des oscillations circadiennes dans la synthèse de glycogène et de triglycérides sont également observées, avec un pic en fin de journée, peut-être en anticipation de la période de sommeil, favorable à un temps de stockage énergétique. L'interruption germinale d'un gène de l'horloge, *BMAL1*, induit chez les souris affectées par un phénotype de vieillissement accéléré, incluant le développement d'une cardiomyopathie dilatée. La restriction au niveau cardiaque de l'altération de *BMAL1* par des techniques de KO conditionnel a le même type de conséquence : l'apparition d'une cardiomyopathie dilatée et une réduction de la durée de vie [4]. Ainsi, l'horloge biologique cardiaque joue-

rait un rôle essentiel dans l'adaptation à l'environnement en permettant d'anticiper l'augmentation de la demande énergétique pendant la période d'éveil en modulant le métabolisme du glucose.

Influence de l'activité cardiovasculaire sur le sommeil

Les interactions entre sommeil et système cardiovasculaire semblent être réciproques, incluant une influence des activités cardiovasculaires sur le sommeil. Les travaux d'Otzenberger ont suggéré un couplage entre rythme cardiaque et activité encéphalographique delta [5], en utilisant les analyses de cohérence. Ainsi, une balance sympatho-vagale basse (tonus vagal dominant) serait associée à une activité électro-encéphalographique (EEG) delta élevée (synchronisation corticale). De plus, au sein d'une même période de sommeil les modifications de la balance sympatho-vagale anticiperaient les modifications EEG. Cette relation semble se maintenir à travers les âges, ainsi, chez le sujet âgé, l'augmentation du rapport des basses fréquences sur les hautes fréquences (LF/HF), indiquant une augmentation du tonus sympathique, va de pair avec un sommeil globalement moins riche en SL.

Effet de l'éveil sur le système cardiovasculaire

Les éveils s'accompagnent d'une réponse cardiovasculaire marquée, avec augmentation de la PA et de la Fc, que l'éveil survienne à partir du SL ou du SP. Cette réponse semble se faire en deux temps. Le premier survient entre un et deux battements cardiaques suivant le stimulus éveillant, il est abrupt, avec un pic entre 3 et 6 secondes. Puis, si le sommeil se maintient, PA et Fc reviennent à leurs valeurs antérieures, en moins de 10 secondes. Si le sommeil s'allège, PA et Fc restent élevées (second temps de la réponse). Le premier temps ne fait pas l'objet d'une adaptation au fil du temps, en d'autres termes cette réponse reste la même avec la répétition du stimulus éveillant (ce qui n'est pas le cas, par exemple, de l'éveil cortical EEG qui s'atténue pour un même stimulus au fil de sa répétition). Cette réponse cardiovasculaire est désignée sous le terme d'« éveil autonome » et n'est donc pas toujours accompagnée d'une modification de l'EEG.

Courte durée du sommeil : des conséquences cardiovasculaires ?

La durée de sommeil a été largement réduite au cours des dernières décades dans la population occidentale. Ainsi, aux États-Unis, les enquêtes menées par la *National Sleep Foundation* montrent que la durée du sommeil moyenne s'est raccourcie d'environ 9 heures en 1910 à 7,5 heures en 2014; 12 à 16 % des sujets rapportent une durée de sommeil inférieure à 6 heures pendant les jours travaillés en 2014, correspondant à une réduction volontaire (ou imposée par les contraintes socioprofessionnelles) du temps de sommeil [6]. Fait préoccupant, la réduction du temps de sommeil semble se majorer ces dernières années avec l'usage des réseaux sociaux et des jeux en réseau, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes [7].

La plainte d'insomnie avec raccourcissement du temps de sommeil est, elle aussi, très prévalente, avec des chiffres de 10 à 15 % pour l'insomnie chronique rebelle [8]. Bien que temps de sommeil et insomnie soient liés, il faut sans doute distinguer les phénomènes liés à la réduction volontaire de sommeil de ceux liés à l'insomnie, où allongement de la latence d'endormissement, trouble du maintien du sommeil et éveil précoce font partie du tableau clinique avec le retentissement diurne. Ainsi, dans la réduction du sommeil de l'insomnie s'ajoutent des dimensions anxieuses ou dépressives, ainsi que des comorbidités somatiques ou psychiatriques, qui rendent plus complexe l'analyse du rôle propre de la réduction du temps de sommeil sur les comorbidités cardiovasculaires.

Sommeil court et comorbidité cardio-métabolique

Plusieurs études ont montré l'association entre sommeil court et obésité avec, chez l'enfant et l'adolescent, une augmentation de risque d'obésité atteignant 90 %, les résultats des premières études transversales ont été confirmés par des suivis longitudinaux, tant chez les jeunes que chez les adultes [9]. La courte durée du sommeil est également associée à des modifications du profil des lipides circulants avec des dyslipidémies [10].

Les suivis prospectifs de cohortes, comme la *Sleep Heart Health Study* (SHHS) ou encore la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHNES), ont montré l'association entre un sommeil court, inférieur à 6 heures et la prévalence et l'incidence de l'hypertension artérielle (HTA) [11, 12], par comparaison aux personnes dont le temps de sommeil est compris entre 7 et 8 heures. Cette relation persiste après

ajustement pour les principaux facteurs confondants, âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC). Des résultats, toujours issus de la SHHS publiés en 2018, montrent le lien entre HTA incidente et durée réduite du SLP/N3 [13]. La relation entre réduction du temps de sommeil et HTA dépend de l'âge et du sexe. Ainsi, alors que cette relation est retrouvée chez les adolescents, elle ne l'est pas chez des personnes âgées. Le lien entre courte durée du sommeil et HTA n'a été retrouvé que dans la population féminine de la cohorte Whitehall II [14].

Sommeil court et mortalité

Le sommeil court a été associé par plusieurs études à l'augmentation du risque de mortalité et les données ont été reprises et confirmées par les méta-analyses [15, 16]. L'effet est noté tant chez les adultes d'âge moyen que chez les sujets plus âgés (< ou > 60 ans), dans les deux sexes, avec ou sans ajustement au niveau socio-économique.

Conséquences cardiovasculaires de l'insomnie

Des études transversales ont montré une association entre HTA et insomnie, en particulier quand le temps de sommeil est inférieur à 5 heures [17–19]. Enfin, une méta-analyse récente a montré l'association claire entre le déséquilibre de la balance autonome avec hypertonie sympathique et l'insomnie, avec des profils différents fonction des phénotypes d'insomniaques (difficultés d'endormissement *versus* trouble du maintien du sommeil) [20].

Physiopathologie

La pression artérielle augmente avec la privation de sommeil, qu'il y ait ou non une HTA préexistante [21]. La privation de sommeil induit une inflammation systémique qui participe au remodelage vasculaire et au développement de la maladie athéro-thrombotique.

De même, la privation de sommeil induit des modifications du métabolisme glucidique, intolérance au glucose, insulino-résistance et baisse de l'insulinémie en réponse à charge en glucose, signe d'une prédisposition au diabète de type 2 [22], dont les conséquences à long terme sur la morbi-mortalité cardiovasculaire sont connues. La privation aiguë expérimentale du temps de sommeil s'accompagne également d'une augmentation des ingestats, de l'appétence pour les aliments riches en graisse et en sucre et d'une diminution des dépenses énergétiques [23], avec suppression de la production de leptine et une augmentation de la

ghréline, deux hormones intervenant dans la régulation de l'appétit. Les modèles expérimentaux, murins et humains, ont montré que tant le facteur homéostatique (la réduction du temps de sommeil) que le facteur circadien (non-alignement de l'horloge biologique) interviennent avec, par exemple, une augmentation du stockage adipeux accrue à calories ingérées équivalentes quand la prise alimentaire a lieu pendant les heures normales de sommeil [24].

Syndrome d'apnées du sommeil et pathologies cardiovasculaires

Dès le début des années 1980, les conséquences cardiovasculaires potentielles du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) ont été évoquées mais ont fait l'objet de controverses prolongées : en 1997, Wright et al., dans une longue revue de la littérature, concluaient que les données étaient insuffisantes pour établir un tel lien [25]. Depuis, les études de qualité se sont accumulées, transversales, longitudinales et interventionnelles, à l'appui de l'hypothèse initiale que le SAOS constituait un facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires. Les études les plus contributives ont été reprises dans un article de syn-

thèse [26]. Cependant, les résultats de l'étude randomisée SAVE, publiés récemment, ont remis en débat le traitement du SAOS comme stratégie de prévention secondaire des pathologies cardiovasculaires [27].

Liens physiopathologiques entre apnées obstructives du sommeil et troubles cardiovasculaires

Durant le sommeil lent non-REM, l'activité du système nerveux sympathique, la pression artérielle, la fréquence cardiaque et le métabolisme basal diminuent, alors que l'activité parasympathique s'accroît. Le SAOS interrompt cette mise au repos du système cardiovasculaire (figure 20.1). L'apnée induit une baisse graduelle de la PaO_2 et une augmentation de la $PaCO_2$. La première diminue l'apport tissulaire d'oxygène aux tissus, notamment au myocarde. Les deux conjugués contribuent à augmenter l'activité du système nerveux sympathique. Enfin, l'hypoxémie suivie de ré-oxygénation induit la production de radicaux libres de l'oxygène à l'origine d'un stress oxydatif et d'une inflammation vasculaire. Stress oxydatif et inflammation sont à l'origine d'une dysfonction endothéliale et d'une augmentation du tonus sympathique [28].

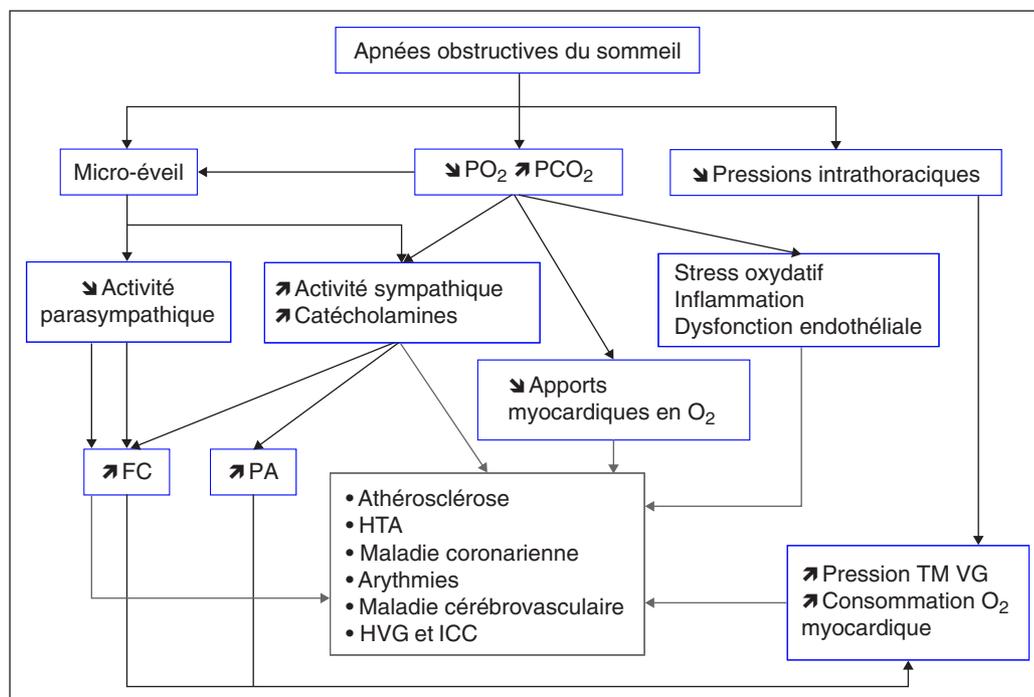


Figure 20.1.

Physiopathologie des complications cardiovasculaires du syndrome d'apnées du sommeil.

FC : fréquence cardiaque, PA : pression artérielle, TM VG : pression transmurale du VG, HTA : hypertension artérielle, HVG : hypertrophie ventriculaire gauche, ICC : insuffisance cardiaque chronique.

Source : d'après [26].

Les apnées obstructives s'accompagnent de grandes variations de la pression intra-thoracique. Ainsi, la baisse de la pression thoracique induite par la contraction diaphragmatique est de -4 et -8 cm d'eau en ventilation calme, peut atteindre -30 à -35 cm d'eau au cours des apnées obstructives. Ces grandes dépressions intra-thoraciques ont pour corollaire une augmentation de la pression transmurale myocardique, responsable d'une augmentation de la charge de travail myocardique et d'une augmentation de sa demande en oxygène, favorisant l'évolution, le remodelage cardiaque et l'hypertrophie ventriculaire gauche. Le micro-éveil, voire l'éveil, qui permet la réouverture des voies aériennes supérieures s'accompagne d'une activation sympathique avec accélération de la fréquence cardiaque et augmentation de la pression artérielle. De plus, la conjonction de l'hypoxie myocardique avec l'augmentation du tonus sympathique expose aux troubles du rythme cardiaque et à l'ischémie myocardique. L'ensemble de ces anomalies participe à l'augmentation du risque cardiovasculaire et de la morbi-mortalité cardiovasculaire en cas de SAOS (figure 20.1).

Hypertension artérielle

Le SAOS est un facteur indépendant pour le développement d'une HTA, encore qu'une étude prospective de suivi de cohorte conclue que l'association entre les deux est essentiellement expliquée par l'obésité [29]. Plusieurs études, transversales et longitudinales, y compris les études fondatrices, ont démontré la proportionnalité entre la sévérité du SAOS et le risque d'HTA incidente. L'HTA au cours du SAOS est principalement diastolique, nocturne et plus fréquemment associée avec un statut de « *non dipper* ».

L'HTA masquée, c'est-à-dire une valeur normale de jour mais pathologique en enregistrement ambulatoire des 24 heures, est fréquente. L'efficacité du traitement par pression positive continue (PPC) sur la pression artérielle a été démontrée au cours de nombreux essais randomisés dont les résultats ont été publiés dans plusieurs méta-analyses dont une, publiée en 2018, confirme les résultats des précédentes [30]. La méta-analyse de Haentjens et al. est basée sur douze études randomisées PPC contre placebo ou PPC inefficace, incluant 572 patients [31]. Le critère principal de jugement était la pression artérielle moyenne des 24 heures dont la réduction moyenne était de 1,69 mmHg. Cette réduction était d'autant plus importante que le SAS était sévère. L'autre résultat majeur de cette analyse est la démonstration que la réduction de pression artérielle moyenne des 24 heures est proportionnelle à la durée

d'utilisation de la PPC. L'amplitude de l'effet est modeste mais toutefois cliniquement significative et correspond à une réduction notable du risque de survenue de nouveaux accidents cardiovasculaires.

Troubles du rythme et de la conduction

Le SAOS prédispose aux troubles du rythme nocturne, dont la tachyarythmie par fibrillation auriculaire (TAC/FA), par un ensemble de mécanismes qui peuvent être distingués sur le plan physiopathologique entre effets immédiats, effet à moyen terme et effets au long cours [32]. Son traitement diminue le nombre de déclenchements ectopiques ventriculaires et la récurrence de TAC/FA une fois sa réduction obtenue. À l'inverse, le SAOS est plus fréquent chez les patients porteurs de tachyarythmie par fibrillation auriculaire et chroniquement implantés avec un *pacemaker*. Les données issues d'études observationnelles, non randomisées, suggèrent que le traitement du SAOS a un effet bénéfique sur la maladie rythmique [33], mais ces résultats doivent être confirmés par des études randomisées, en cours (numéros d'enregistrement sur clinicaltrials.gov NCT02737215 et NCT03242720).

Accidents vasculaires cérébraux, transitoires et constitués

L'association entre SAS et accident vasculaire cérébral (AVC) est fréquente et agit de façon réciproque. La prévalence du SAS au décours d'un accident ischémique transitoire (AIT) ou d'un AVC atteint 60 %, avec une proportion importante de SAS centraux, y compris dans les AVC ne concernant pas le tronc cérébral. À la phase de stabilité de l'AVC, c'est-à-dire au-delà du troisième mois, les SAS centraux s'amendent mais les SAOS restent inchangés.

Inversement, le SAS constitue un facteur de risque indépendant d'AVC, constitué ou transitoire [34], et il est également associé aux AVC silencieux. Les études longitudinales, comme la *Sleep Heart Health Study* présentées plus loin, ont bien montré le surcroît de risque, proportionné à la sévérité de la maladie apnéique. De plus, le SAS est un facteur de gravité de l'AVC, tant en termes de déficit moteur, de risque de décès que de déficit fonctionnel à distance et de risque de récurrence.

Les résultats des études portant sur le bénéfice potentiel du traitement par PPC spécifiquement dans la maladie cérébrovasculaire sont contradictoires et soulignent la dif-

ficulté de mise en œuvre du traitement chez ce type de patients, alors que les résultats de l'étude SAVE (discutés plus bas), s'inscrivant dans le cadre plus général de la maladie athéro-thrombotique, suggèrent la diminution de l'incidence des récives obtenue avec le traitement du SAOS gardé suffisamment longtemps [27].

Maladie coronarienne

La prévalence du SAOS est estimée entre 20 et 40 % selon les études chez les patients porteurs de coronaropathie, ce qui en fait une comorbidité parmi les plus fréquentes. Plus qu'une simple comorbidité, la physiopathologie relie les deux aspects assez facilement (stress oxydant, inflammation à bas bruit, dysfonction endothéliale, décharges adrénergiques, etc.) faisant suspecter le SAOS d'être un facteur de risque cardiovasculaire, en particulier coronaire, et non un simple accompagnant [26, 28].

Bien que fréquent, le SAOS est, en revanche, difficile à dépister car les échelles cliniques sont mal établies dans cette population particulière et les signes cliniques sont souvent minimisés par les patients eux-mêmes. Des scores spécifiques sont à l'étude.

Les données de la littérature sont hétérogènes quant au sur-risque coronaire lié au SAOS. Le traitement du SAOS diminuerait la survenue de complications cardiovasculaires post-infarctus et l'incidence de la récive de la maladie coronarienne, dans de petites études non randomisées. Les résultats de l'étude RICCADSA sont les seuls à ce jour issus d'une étude randomisée, menée spécifiquement chez les coronariens, avec la particularité de n'étudier que les patients non somnolents (score d'Epworth < 10) [35]. Le critère de jugement principal, composite, était constitué du premier évènement parmi le recours à une revascularisation, un infarctus, un AVC ou un décès d'origine cardiovasculaire. L'incidence du critère de jugement n'a pas différé entre patients traités *versus* non traités par PPC (18,1 % *vs* 22,1 %; hazard ratio (HR) = 0,80; intervalle de confiance (IC) 95 % : 0,46–1,41; P = 0,449). L'ajustement sur l'observance au traitement permettait de mettre en évidence un bénéfice dans le sous-groupe de patients utilisant le PPC plus de 4 heures ou plus *versus* < 4 heures/nuit ou *versus* les non-traités (HR = 0,29; IC 95 % : 0,10–0,86; P = 0,026).

Les résultats de l'étude SAVE sont discutés plus loin car l'étude ne concerne pas seulement les coronariens (*voir plus bas* « Quel bénéfice attendre du traitement des apnées du sommeil à la lumière des grands essais récents ? ») [27].

Insuffisance cardiaque

SAS et remodelage cardiaque

Plusieurs études de suivi de cohortes cliniques ont montré la survenue d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) y compris chez des SAOS non hypertendus. La sévérité de l'HVG est liée aux désaturations nocturne. La fonction diastolique paraît également altérée de façon précoce par la présence d'un SAOS [36]. Par comparaison à un groupe contrôle apparié pour l'âge, le sexe et l'index de masse corporelle, les apnéiques avaient plus fréquemment une fonction diastolique altérée et, par comparaison à une PPC « leurre », la pression positive efficace au cours d'une étude randomisée de faible effectif permettait de normaliser la fonction diastolique [36]. Cependant, ces résultats n'ont pas été reproduits dans une autre étude menée spécifiquement chez des coronariens [37]. En utilisant la même méthodologie, la même équipe a également rapporté la présence plus fréquente chez le SAOS d'une hypertension artérielle pulmonaire, uniquement réversible sous PPC efficace. Une étude randomisée menée chez l'insuffisant cardiaque a également rapporté l'amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [38].

La *Sleep Heart Health Study* a permis de décrire l'effet du SAOS sur l'incidence de l'insuffisance cardiaque [39]. Cette cohorte décrite précédemment montre, après ajustement des facteurs de biais potentiels, que le SAOS sévère est associé à un risque relatif d'insuffisance cardiaque incidente de 1,13 (IC 95 % : 1,02–1,26) par dix unités d'augmentation de l'index d'apnées-hypopnées, et ce, uniquement chez les hommes, pas chez les femmes. Contrairement à la maladie coronarienne, l'effet du SAOS était retrouvé tant chez les adultes d'âge moyen que chez les sujets plus âgés.

Diagnostic et prise en charge du SAS chez l'insuffisant cardiaque

Les recommandations européennes et internationales concernant l'insuffisance cardiaque chronique (ICC) soulignent l'importance de la prise en charge des pathologies associées susceptibles d'interférer avec le pronostic de l'ICC et avec la qualité de vie de ces patients. La prise en compte des syndromes d'apnées du sommeil (SAS) à ces divers titres est importante. Les SAS sont fréquents chez les ICC, qu'il s'agisse d'ICC à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée ou altérée, tant dans leur forme de SAS obstructif que central.

Les SAS chez l'ICC sont volontiers moins symptomatiques que dans d'autres populations cliniques, la somnolence en particulier est moins présente, peut être en lien

avec l'hypertonie sympathique caractéristique de l'ICC. Fatigue, sommeil non réparateur, nycturie doivent attirer l'attention ainsi que les contextes dans lesquels soit la pathologie cardiovasculaire est difficile à équilibrer malgré un traitement médical optimisé, soit elle est d'expression à prédominance nocturne. Le diagnostic repose sur l'enregistrement poly(somno)graphique pendant le sommeil.

Le traitement sera proposé aux patients dont on attend une amélioration symptomatique avec la correction du SAS (*voir plus bas* « Quel bénéfice attendre du traitement des apnées du sommeil à la lumière des grands essais récents? ») [27]. Les propositions thérapeutiques seront contextualisées et dépendent de la nature de l'ICC et du type de SAS.

Les SAS obstructifs seront traités par pression positive continue. Des études randomisées (ADVENT-HF) et des suivis de cohorte sont en cours pour asseoir les bénéfices apportés par la correction du SAOS, tant en termes de qualité de vie que de pronostic global [40].

Les SAS centraux chez les patients ICC à FEVG préservée peuvent être traités par ventilation servo-adaptée (VSA), en revanche la VSA est contre-indiquée en cas de FEVG abaissée (< 45 %) depuis les résultats de l'étude SERVE-HF en 2015 [41].

Cette étude randomisée visait à évaluer l'impact du traitement du SAS central pur par VSA, chez l'insuffisant cardiaque à FEVG altérée (< 45 %). Mille trois cent vingt-cinq patients ont été inclus en deux groupes, traitement usuel de l'insuffisance cardiaque *versus* traitement habituel + VSA. Le critère primaire de jugement était un critère composite associant la mortalité toute cause, une intervention de sauvetage cardiovasculaire (transplantation cardiaque, implantation d'un défibrillateur, ressuscitation d'un arrêt cardiorespiratoire ou choc délivré par un défibrillateur approprié) ou hospitalisation non programmée pour aggravation de l'ICC. L'incidence des événements constitutifs du critère principal étaient les mêmes dans les groupes VSA et contrôles (54,1 % et 50,8 %, respectivement; HR = 1,13; IC 95 % : 0,97 à 1,31; P = 0,10). La mortalité toute cause et la mortalité cardiovasculaire était plus élevée dans le groupe VSA comparé au contrôle (HR de la mortalité toute cause = 1,28; IC 95 % : 1,06 à 1,55; P = 0,01; et HR pour la mortalité cardiovasculaire = 1,34; IC 95 % : 1,09 à 1,65; P = 0,006), amenant à une contre-indication de la VSA dans ce groupe de patients. La surmortalité semble être essentiellement par mort subite, extra-hospitalière, sans aggravation préalable de l'ICC, suggérant des événements de type rythmique [42]. La VSA n'a eu d'effet ni positif ni négatif sur le remodelage et la fonction cardiaque, sur les biomarqueurs cardiaques

et d'inflammation mesurés à 12 mois, suggérant que l'excès de mortalité n'était pas lié à une aggravation de l'ICC [43].

En l'état actuel des connaissances, en cas d'ICC à FEVG abaissée présentant des apnées centrales, pression positive continue ou oxygène peuvent être éventuellement proposés chez les patients symptomatiques, dans une optique d'amélioration symptomatique et de qualité de vie. Des approches pharmacologiques sont en cours d'évaluation [44].

Quel bénéfice attendre du traitement des apnées du sommeil à la lumière des grands essais récents ?

Récemment, une grande étude clinique internationale a visé à contrôler les SAOS chez des patients à haut risque cardiovasculaire au décours d'un premier événement [27]. L'hypothèse de l'étude SAVE (*Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints*) était que le traitement du SAOS permettrait de réduire les événements coronariens et cérébraux vasculaires dans une stratégie de prévention secondaire. L'étude a recruté 2 717 patients dans 89 centres représentant 7 pays. Toutefois, la participation de certains pays était très faible (quatre patients inclus aux États-Unis) alors que le recrutement était majeur en Chine, où le dépistage et le diagnostic reposent sur des méthodes succinctes, non reconnues pour le diagnostic, tout comme la prise en charge différente de la plupart des autres pays industrialisés (dont la France). Dans cette étude, les patients de 45 à 75 ans avec, d'une part, un SAOS modéré à sévère et, d'autre part, une maladie coronaire ou une atteinte cérébrovasculaire, étaient randomisés après une période de PPC « leurre » courte pour favoriser l'observance, en traitement par PPC + traitement usuel *versus* traitement usuel. Le critère principal de jugement était composite, comprenant mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour angor instable, insuffisance cardiaque ou AIT. Dans le groupe avec appareillage, l'utilisation de la machine était d'environ 3,3 heures par nuit, avec une bonne efficacité sur l'index d'apnée-hypopnées (passant de 29/h à 3,7 par heure sous machine). Le suivi était en moyenne de 3,7 ans, on relevait 229 (17 %) d'événements du critère primaire dans le bras appareillé *versus* 15,4 % dans le groupe prise en charge usuelle (HR sous appareillage = 1,10; IC 95 % : 0,91–1,32; P = 0,34). L'étude est donc négative : l'appareillage ne réduisait pas les événements cliniques. Cela est valable pour chaque item et quel que soit le pays de recrutement. Dans le groupe appareillé, les patients observants (gardant

l'appareillage plus de 4 heures par nuit) ne tiraient pas non plus de bénéfice sur le critère principal mais présentaient moins d'AVC (HR = 0,56; IC 95 % : 0,32–1,00; P = 0,05) et moins d'événements cérébrovasculaires. L'appareillage a également un impact positif sur les symptômes comme le ronflement, la qualité de vie, la somnolence, les accidents et sur les dépenses de santé.

Une autre étude randomisée plus récente, ayant inclus 318 patients dans trois groupes (PPC, oxygénothérapie nocturne et mesures hygiéno-diététiques) conclut au bénéfice de la PPC [45].

L'étude SAVE a été beaucoup commentée, en particulier en soulignant l'observance insuffisante de l'appareillage comme cause de son échec. Les résultats de SAVE pèsent, bien sûr, dans des méta-analyses plutôt défavorables à l'appareillage du SAOS mais en gardant à l'esprit qu'une bonne observance est un élément déterminant [46, 47]. Des résultats récents dans les registres suggèrent un impact favorable du traitement sur les événements cardiovasculaires dans des populations à risque, de même que des études à faible niveau de preuve [47].

En pratique, et comme déjà évoqué, le traitement sera proposé aux patients dont on attend avant tout une amélioration symptomatique avec la correction du SAS, plutôt que dans une stratégie de prévention secondaire.

Conséquences cardiovasculaires des autres pathologies du sommeil

Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques des jambes

Plusieurs études soulignent l'association entre HTA et syndrome des jambes sans repos (SJSR/MPMS, mouvements périodiques des membres dans le sommeil) [48]. Les études épidémiologiques transversales du début des années 2000 ont montré une association significative entre SJSR et HTA, avec des *odds ratios* compris entre 1,1 et 1,5. Cependant, cette association est remise en question par les données les plus récentes [49]. Des données issues de la cohorte du Wisconsin et de la *Sleep Heart Health Study* montrent également une association significative du SJSR avec l'ensemble des pathologies cardiovasculaires et avec les pathologies coronariennes [50]. Les *odds ratios* dans ces études

sont plus élevés, entre 2,2 et 2,6. Une étude cas-contrôle basée sur des questionnaires semble remettre ces conclusions en question mais elle est d'envergure plus limitée (487 patients) et comporte plusieurs biais dont la collecte de données, y compris les comorbidités cardiovasculaires, par questionnaires [51]. Enfin, une méta-analyse regroupant les données de huit études incluant 644 506 patients (âge moyen : 60,2 ans; 36,2 % mâles; 3,3 % avec des symptômes de SJSR) a montré que les patients avec SJSR avaient une prévalence supérieure d'HTA (OR = 1,13, IC 95 % : 1,04–1,22, P = 0,002). Les analyses non ajustées des études observationnelles prospectives suggèrent un risque plus élevé de pathologies cérébro-vasculaires et de mortalité, seul ce dernier persistant après ajustement [52]. L'association à l'HTA est confirmée dans une autre méta-analyse regroupant les résultats de neuf études menées en population générale et retrouvant un *odds ratio* pour l'HTA en présence de SJSR un peu plus élevé, de 1,36 (IC 95 % : 1,18–1,57) [53].

Les MPMS s'accompagnent d'une activation autonome, même en l'absence de micro-éveils corticaux, ce dont témoignent l'accélération de la fréquence cardiaque et la hausse des pressions artérielles systolique et diastolique; toutefois, les événements autonomes sont plus marqués en cas d'éveil cortical conjoint [54, 55]. Ces manifestations autonomes précèdent de quelques secondes la survenue des MPMS et se prolongent quelques secondes après.

Enfin, dans les liens entre pathologies du sommeil et pathologies cardiovasculaires, notons que la prévalence des MPMS est plus élevée chez les insuffisants cardiaques. Un trouble du métabolisme du fer, fréquent chez ces patients, pourrait favoriser cette association; toutefois, cette explication n'est certainement pas la seule, comme l'illustre un cas rapportant la résolution des MPMS après transplantation cardiaque [56].

Narcolepsie et hypersomnie

Physiopathologie et prévalence des pathologies cardiovasculaires

L'ensemble du système nerveux, y compris les structures hypothalamiques et du tronc cérébral impliqués dans les régulations cardiovasculaires, reçoit des projections du système orexinergique. Les modèles animaux ont montré l'augmentation, après injection intra-cérébro-ventriculaire d'orexine, de la PA de la fréquence cardiaque, de la consommation d'oxygène, de la température corporelle et des catécholamines circulantes. Inversement, les souris déficientes en orexine ont une PA plus basse.

Il n'existe pas à ce jour de données démontrant une association formelle entre la narcolepsie et les maladies cardiovasculaires. Une diminution de la réponse autonome aux MPMS (moindre augmentation et moindre variabilité de la fréquence cardiaque) a été rapportée alors qu'une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque est actuellement considérée comme un marqueur de risque cardiovasculaire [57]. En outre, les patients narcoleptiques sont souvent en surpoids ou obèses. Une prévalence accrue de diabète de type 2 est rapportée par plusieurs travaux, et ce, semble-t-il, de façon indépendante de l'indice de masse corporelle [58]. Cette étude cas-contrôle, comparant des narcoleptiques avec des hypersomnies idiopathiques, retrouve aussi une pression artérielle diastolique significativement plus élevée chez les narcoleptiques. Les études prospectives sur des cohortes significatives sont nécessaires pour préciser le lien putatif entre narcolepsie et risque cardiovasculaire.

Surveillance cardiovasculaire des traitements éveillants

L'utilisation chez ces patients des médicaments psychostimulants, notamment les amphétamines (prescrits en dernière intention, hors AMM, en ATU dans la narcolepsie), doit s'accompagner d'un bilan pré-thérapeutique (échocardiographie de référence, ECG, éventuellement mesure ambulatoire de la pression artérielle) et d'une surveillance étroite de leurs effets secondaires cardiovasculaires potentiels. Rappelons que les amphétamines sont pourvoyeuses de cardiomyopathie dilatée et non dilatée, de fibrose myocardique, d'hypertrophie ventriculaire, de maladie coronarienne sévère, notamment décrits dans une large série autopsique [59] et d'hypertension artérielle pulmonaire [60]. Une échocardiographie et un holter ECG sont réclamés au préalable du renouvellement d'ATU. La surveillance est la même pour le mazindol (médicament retiré du marché actuellement) quand bien même une série française n'a retrouvé que peu d'effet cardiovasculaire [61]. Enfin, l'utilisation du modafinil peut s'associer au risque de développement d'une HTA, d'où découle la restriction de son usage aux seuls patients narcoleptiques édictée par l'Agence européenne du médicament en 2011. Cependant, une méta-analyse ultérieure de 10 essais randomisés, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'utilisation du modafinil pour traiter la somnolence résiduelle des apnéiques, suggère une augmentation modeste de la PA et cliniquement non significative [62]. La surveillance de la PA doit de toute façon faire l'objet d'une attention particulière : une étude publiée en 2018 portant sur 161 patients consécutifs nar-

coleptiques de type 1 et suivis au moyen d'une mesure ambulatoire de pression artérielle sur 24 heures a montré que ceux sous psychostimulants avaient une PA diastolique significativement plus élevée [63].

Brady-arythmies liées au sommeil paradoxal

Guilleminault et al. ont décrit pour la première fois, en 1984, la survenue d'épisodes d'asystolie (> 2,5 s et jusqu'à 15 s) chez des patients indemnes de toute pathologie sous-jacente, survenant exclusivement pendant le sommeil paradoxal [64]. Cette description a été suivie de celle de blocs auriculo-ventriculaires complets avec asystolie ventriculaire par Osuna et Patino en 2006 [65]. Depuis 2007, le terme de « brady-arythmies liées au sommeil paradoxal » est proposé. La fréquence de ces syndromes n'est pas réellement connue, les cas rapportés dans la littérature sont peu nombreux mais elle peut être sous-estimée. Les patients sont pauci-symptomatiques; ils rapportent de vagues sensations de malaise ou des sensations vertigineuses au réveil, lors du passage à l'orthostatisme ou dans la journée, parfois à l'effort. Le diagnostic repose sur la réalisation d'un holter-ECG couplé à la polysomnographie, montrant des épisodes brady-arythmiques concomitants des épisodes phasiques du sommeil paradoxal. Le traitement consiste en la pose d'un *pacemaker*.

Conclusion

La période de sommeil est un temps de mise au repos du système cardiovasculaire. Dès lors, on comprend que toute altération du sommeil, comportementale avec sa réduction volontaire, ou liée à des pathologies, en particulier dans le syndrome d'apnées du sommeil, puisse retentir sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Les mécanismes impliqués font intervenir les micro-éveils et la réduction du temps de sommeil, les pics d'activité sympathique, satellites ou non des micro-éveils, une inflammation systémique (figure 20.2). Des mécanismes spécifiques à certaines pathologies doivent également être pris en compte, comme l'altération dopaminergique dans le SJSR/MPMS et le déficit en orexine dans la narcolepsie. Outre les perturbations du sommeil, le SAOS est responsable de désaturations nocturnes en oxygène dont les conséquences viennent s'ajouter à celles liées à la fragmentation et au raccourcissement du sommeil, expliquant son retentissement encore plus marqué sur les pathologies cardiovasculaires. Le syndrome d'apnées du sommeil

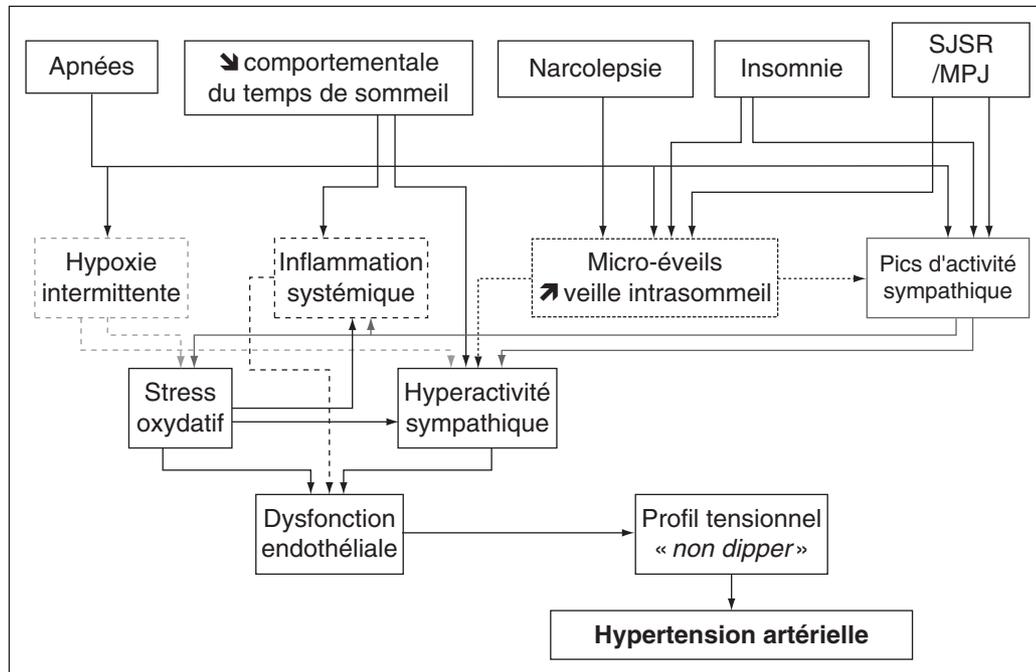


Figure 20.2.

Physiopathologie du retentissement cardiovasculaire des pathologies du sommeil.

Chacune des pathologies et chacun des troubles du sommeil (apnées du sommeil, réduction comportementale volontaire du temps de sommeil, insomnie, narcolepsie, SJSR/MPMS [syndrome des jambes sans repos/mouvements périodiques des membres dans le sommeil]) induisent des perturbations contribuant à la morbidité cardiovasculaire, notamment l'hypertension artérielle. Les liens démontrés ou suggérés dans la littérature sont indiqués par des flèches pleines, des liens putatifs par des flèches pointillées. Des mécanismes spécifiques à certaines pathologies doivent également être pris en compte, comme le déficit en dopamine dans le SJSR/MPMS et le déficit en orexine dans la narcolepsie, qui n'apparaissent pas sur cette figure.

est fréquent puisque la prévalence reconnue actuellement est entre 5 à 7 % de la population générale, sa prévalence en est encore plus élevée chez les patients déjà porteurs de pathologies cardiovasculaires. Les conséquences cardiovasculaires du SAOS appellent à une prise en charge des apnées qui va au-delà de la correction des anomalies ventilatoires nocturnes et implique l'évaluation et le suivi d'éventuelles pathologies cardiovasculaires, dans une stratégie de prévention cardiovasculaire primaire et secondaire.

Les conséquences cardiovasculaires des autres pathologies du sommeil ne doivent pas être sous-estimées, bien que pour certaines, comme le syndrome de jambes sans repos ou la narcolepsie, des études de cohorte prospectives et des études interventionnelles soient nécessaires pour asseoir les données préliminaires.

Références

- [1] Guyenet PG, Stornetta RL, Abbott SB, Depuy SD, Fortuna MG, Kanbar R. Central CO₂ chemoreception and integrated neural mechanisms of cardiovascular and respiratory control. *J Appl Physiol* (1985) 2010; 108 : 995–1002.
- [2] Trinder J, Waloszek J, Woods MJ, Jordan AS. Sleep and cardiovascular regulation. *Pflugers Arch* 2012; 463 : 161–8.
- [3] Pelicari-Garcia RA, Darley-Usmar V, Young ME. An overview of the emerging interface between cardiac metabolism, redox biology and the circadian clock. *Free Radic Biol Med* 2018; 119 : 75–84.
- [4] Lefta M, Campbell KS, Feng HZ, Jin JP, Esser KA. Development of dilated cardiomyopathy in *BMAL1*-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303 : H475–85.
- [5] Otzenberger H, Simon C, Gronfier C, Brandenberger G. Temporal relationship between dynamic heart rate variability and electroencephalographic activity during sleep in man. *Neurosci Lett* 1997; 229 : 173–6.
- [6] National Sleep Foundation. Sleep in America Poll. Sleep health index 2014. Washington, DC <https://sleepfoundation.org/sleep-health-index-2014-highlights>; 2014.
- [7] National Veille Sommeil. Enquête 2018. In : Le sommeil des jeunes 15–24 ans. 2018. <http://www.institut-sommeil-vigilance.org/la-journee-du-sommeil-2>
- [8] Leger D, Partinen M, Hirshkowitz M, Chokroverty S, Touchette E, Hedner J, et al. Daytime consequences of insomnia symptoms among outpatients in primary care practice: EQUINOX international survey. *Sleep Med* 2010; 11 : 999–1009.
- [9] Miller MA, Kruisbrink M, Wallace J, Ji C, Cappuccio FP. Sleep duration and incidence of obesity in infants, children, and adolescents : a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2018; 41.
- [10] Kruisbrink M, Robertson W, Ji C, Miller MA, Geleijnse JM, Cappuccio FP. Association of sleep duration and quality with blood

- lipids : a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open* 2017; 7. e018585.
- [11] Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension : analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006; 47 : 833–9.
- [12] Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing : The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 : 910–6.
- [13] Javaheri S, Zhao YY, Punjabi NM, Quan SF, Gottlieb DJ, Redline S, Slow-Wave Sleep Is. Associated With Incident Hypertension : The Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2018; 41.
- [14] Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, Miller MA, Taggart FM, Kumari M, et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension : the Whitehall II Study. *Hypertension* 2007; 50 : 693–700.
- [15] Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality : a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 2009; 18 : 148–58.
- [16] Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33 : 414–20.
- [17] Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO. Insomnia and hypertension. *Sleep* 2009; 32 : 1547.
- [18] Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes : A population-based study. *Diabetes Care* 2009; 32 : 1980–5.
- [19] Gangwisch JE, Malaspina D, Posner K, Babiss LA, Heymsfield SB, Turner JB, et al. Insomnia and sleep duration as mediators of the relationship between depression and hypertension incidence. *Am J Hypertens* 2010; 23 : 62–9.
- [20] Nano MM, Fonseca P, Vullings R, Aarts RM. Measures of cardiovascular autonomic activity in insomnia disorder : A systematic review. *PLoS One* 2017; 12. e0186716.
- [21] Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewert HK. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51 : 294–302.
- [22] Tasali E, Leproult R, Spiegel K. Reduced sleep duration or quality : relationships with insulin resistance and type 2 diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51 : 381–91.
- [23] Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5 : 253–61.
- [24] Cappuccio FP, Miller MA. Sleep and Cardio-Metabolic Disease. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19 : 110.
- [25] Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Sheldon T. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure : a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997; 314 : 851–60.
- [26] Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea : Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69 : 841–58.
- [27] McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016; 375 : 919–31.
- [28] Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good : implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev* 2015; 20 : 27–45.
- [29] O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension : the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 : 1159–64.
- [30] Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension : A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2018; 8. 010405.
- [31] Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdts S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome : evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167 : 757–64.
- [32] May AM, Van Wagoner DR, Mehra ROSA. Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest* 2017; 151 : 225–41.
- [33] Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment : A Review. *JAMA Cardiol* 2018.
- [34] Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke : the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 : 269–77.
- [35] Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunstrom E. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194 : 613–20.
- [36] Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function : effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112 : 375–83.
- [37] Glantz H, Johansson MC, Thunstrom E, Guron CW, Uzel H, Saygin M, et al. Effect of CPAP on diastolic function in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea : A randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2017; 241 : 12–8.
- [38] Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348 : 1233–41.
- [39] Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure : the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122 : 352–60.
- [40] Lyons OD, Floras JS, Logan AG, Beanlands R, Cantolla JD, Fitzpatrick M, et al. Design of the effect of adaptive servo-ventilation on survival and cardiovascular hospital admissions in patients with heart failure and sleep apnoea : the ADVENT-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19 : 579–87.
- [41] Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015; 373 : 1095–105.
- [42] Eulenburg C, Wegscheider K, Woehrle H, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Mechanisms underlying increased mortality risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction randomly assigned to adaptive servoventilation in the SERVE-HF study : results of a secondary multistate modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4 : 873–81.
- [43] Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Vettorazzi E, Lezius S, Koenig W, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnoea in systolic heart failure : results of the major substudy of SERVE-HF. *Eur J Heart Fail* 2018; 20 : 536–44.
- [44] Jaffuel D, Molinari N, Berdague P, Pathak A, Galinier M, Dupuis M, et al. Impact of sacubitril-valsartan combination in patients with

- chronic heart failure and sleep apnoea syndrome : the ENTRESTO-SAS study design. *ESC Heart Fail* 2018; 5 : 222–30.
- [45] Lewis EF, Wang R, Punjabi N, Gottlieb DJ, Quan SF, Bhatt DL, et al. Impact of continuous positive airway pressure and oxygen on health status in patients with coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and obstructive sleep apnea : A Heart Biomarker Evaluation in Apnea Treatment (HEARTBEAT) analysis. *Am Heart J* 2017; 189 : 59–67.
- [46] Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, et al. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2017; 318 : 156–66.
- [47] Khan SU, Duran CA, Rahman H, Lekkala M, Saleem MA, Kaluski EA. meta-analysis of continuous positive airway pressure therapy in prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2017.
- [48] Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009; 32 : 589–97.
- [49] Winkelman JW, Blackwell T, Stone K, Ancoli-Israel S, Redline S. Associations of Incident Cardiovascular Events With Restless Legs Syndrome and Periodic Leg Movements of Sleep in Older Men, for the Outcomes of Sleep Disorders in Older Men Study (MrOS Sleep Study). *Sleep* 2017; 40.
- [50] Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008; 70 : 35–42.
- [51] Cholley-Rouleau M, Chenini S, Beziat S, Guiraud L, Jausse I, Dauvilliers Y. Restless legs syndrome and cardiovascular diseases : A case-control study. *PLoS One* 2017; 12. e0176552.
- [52] Katsanos AH, Kosmidou M, Konitsiotis S, Tsigoulis G, Fiolaki A, Kyritsis AP, et al. Restless legs syndrome and cerebrovascular/cardiovascular events : Systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2018; 137 : 142–8.
- [53] Shen Y, Liu H, Dai T, Guan Y, Tu J, Nie H. Association between restless legs syndrome and hypertension : a meta-analysis of nine population-based studies. *Neurol Sci* 2018; 39 : 235–42.
- [54] Sieminski M, Pyrzowski J, Partinen M. Periodic limb movements in sleep are followed by increases in EEG activity, blood pressure, and heart rate during sleep. *Sleep Breath* 2017; 21 : 497–503.
- [55] Sieminski M, Chwojnicky K, Partinen M. Higher nocturnal systolic blood pressure in patients with restless legs syndrome compared with patients with insomnia. *Sleep Med* 2017; 32 : 229–33.
- [56] Hanly PJ, Zuberi-Khokhar N. Periodic limb movements during sleep in patients with congestive heart failure. *Chest* 1996; 109 : 1497–502.
- [57] Dauvilliers Y, Pennestri MH, Whittom S, Lanfranchi PA, Montplaisir JY. Autonomic response to periodic leg movements during sleep in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 2011; 34 : 219–23.
- [58] Plazzi G, Moghadam KK, Maggi LS, Donadio V, Vetrugno R, Liguori R, et al. Autonomic disturbances in narcolepsy. *Sleep Med Rev* 2011; 15 : 187–96.
- [59] Darke S, Duflou J, Kaye S. Prevalence and nature of cardiovascular disease in methamphetamine-related death : A national study. *Drug Alcohol Depend* 2017; 179 : 174–9.
- [60] Garg L, Akbar G, Agrawal S, Agarwal M, Khaddour L, Handa R, et al. Drug-induced pulmonary arterial hypertension : a review. *Heart Fail Rev* 2017; 22 : 289–97.
- [61] Nittur N, Konofal E, Dauvilliers Y, Franco P, Leu-Semenescu S, Cock VC, et al. Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants : a long-term chart review. *Sleep Med* 2013; 14 : 30–6.
- [62] Chapman JL, Vakulin A, Hedner J, Yee BJ, Marshall NS. Modafinil/armodafinil in obstructive sleep apnoea : a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2016; 47 : 1420–8.
- [63] Bosco A, Lopez R, Barateau L, Chenini S, Pesenti C, Pepin JL, Jausse I, Dauvilliers Y. Effect of psychostimulants on blood pressure profile and endothelial function in narcolepsy. *Neurology* 2018; 90 : e479–91.
- [64] Guilleminault C, Pool P, Motta J, Gillis AM. Sinus arrest during REM sleep in young adults. *N Engl J Med* 1984; 311 : 1006–10.
- [65] Osuna E, Patino G. REM sleep-related complete heart block : is it a specific sleep-related disorder? *Sleep Med* 2006; 7 : 387–8.

