

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1564

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Sylvain SAYIR

Le 8 SEPTEMBRE 2017

**Troubles respiratoires du sommeil, paramètres fonctionnels et survie dans
l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée : étude
observationnelle monocentrique**

Directeur de thèse : Dr Pauline FOURNIER

JURY

Monsieur le Professeur Michel GALINIER

Président

Monsieur le Professeur Didier CARRIE

Assesseur

Monsieur le Professeur Jérôme RONCALLI

Assesseur

Madame le Docteur Pauline FOURNIER

Assesseur

Monsieur le Docteur Olivier LAIREZ

Suppléant

Madame le Docteur Kamila SEDKAOUI-OUZERZOUK

Membre Invité

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle

Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard

Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur CONTÉ Jean
Professeur MURAT
Professeur MANELFE Claude
Professeur LOUVET P.
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur CARATERO Claude
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur ADER Jean-Louis
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur LARENG Louis
Professeur JOFFRE Francis
Professeur BONEU Bernard
Professeur DABERNAT Henri
Professeur BOCCALON Henri
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur SIMON Jacques
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur ARBUS Louis

Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur MOSCOVICI Jacques

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphaël	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		

M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane Médecine Générale

M. MESTHÉ Pierre Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale

POUTRAIN Jean-Christophe

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

Professeur Associé de Médecine Générale

Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L

Pr WOISARD Virginie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale

M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves

Dr BOYER Pierre

Dr CHICOULAA Bruno

Dr ANE Serge

Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BIREBENT Jordan

Dr FREYENS Anne

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Liste des tableaux.....	5
Liste des figures.....	6
I - INTRODUCTION.....	7
A – Insuffisance cardiaque.....	7
1 – Définition.....	7
2 – Epidémiologie.....	8
3 – Traitement.....	8
a) Traitement médicamenteux.....	8
b) Traitement non médicamenteux.....	9
4 – Variabilité du pronostic chez les patients insuffisants cardiaques.....	10
B – Syndrome d’apnée du sommeil.....	12
1 – Historique.....	12
2 – Définition et Diagnostic.....	12
a) Définition générale et moyens diagnostiques.....	12
b) Événements respiratoires anormaux.....	14
c) Symptômes.....	16
d) Critères diagnostiques.....	16
e) Degré de sévérité.....	17
3 – Epidémiologie et facteurs de risque.....	18
a) Syndrome d’apnée hypopnée obstructives du sommeil.....	18
b) Syndrome d’apnée du sommeil central.....	19
C – Syndrome d’apnée du sommeil et insuffisance cardiaque.....	20
1 – Epidémiologie.....	20
2 – Physiopathologie du syndrome d’apnée du sommeil dans l’insuffisance cardiaque	21
a) Syndrome d’apnée du sommeil central et insuffisance cardiaque.....	21
b) Syndrome d’apnée hypopnée obstructives du sommeil et insuffisance cardiaque	22
3 – Traitement du syndrome d’apnée du sommeil chez l’insuffisant cardiaque.....	23
a) Mesures communes quel que soit le type de syndrome d’apnée du sommeil	23
b) Prise en charge du syndrome d’apnée du sommeil central dans l’insuffisance cardiaque à FEVG altérée.....	24
4 – Problématique du syndrome d’apnée du sommeil central chez l’insuffisant cardiaque : d’un espoir de traitement vers un paramètre pronostique ?	26
D – Objectif de l’étude.....	27

II – Matériel et Méthodes	28
1 – Type d’étude et population étudiée.....	28
a) Type d’étude.....	28
b) Population étudiée.....	28
2 – Echocardiographie.....	29
3 – Polygraphie respiratoire nocturne.....	30
a) Méthode d’enregistrement polygraphique.....	30
b) Comptabilisation des événements respiratoires.....	30
4 – Paramètres fonctionnels pronostiques de l’insuffisance cardiaque.....	31
5 – Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)	32
6 – Suivi des patients.....	33
7 – Statistiques.....	33
III – Résultats	34
1 – Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques.....	34
2 – Paramètres de fonction cardiaque et respiratoire.....	36
3 - Analyse des enregistrements polygraphiques respiratoires nocturnes.....	36
4 – Paramètres fonctionnels pronostiques recueillis lors de l’épreuve d’effort cardio-métabolique.....	37
a) Comparaison entre le groupe porteur d’un syndrome d’apnée du sommeil central et le groupe non porteur d’un syndrome d’apnée du sommeil central	37
b) Comparaison entre le groupe avec index apnée-hypopnée ≥ 15 et le groupe avec index apnée-hypopnée < 15	37
5 – Analyse de survie.....	38
a) Comparaison entre le groupe porteur d’un syndrome d’apnée du sommeil central et le groupe non porteur d’un syndrome d’apnée du sommeil central	38
b) Comparaison entre le groupe avec index apnée-hypopnée ≥ 15 et le groupe avec index apnée-hypopnée < 15	38
IV – Discussion	39
1 – Syndrome d’apnée du sommeil et échanges gazeux à l’effort.....	39
2 – Impact du syndrome d’apnée du sommeil dans la survie des patients atteints d’insuffisance cardiaque à FEVG altérée.....	42
3 – Autres commentaires sur les caractéristiques cliniques et biologiques.....	44
4 – Impact potentiel de notre étude sur l’évaluation pronostique des patients atteints d’insuffisance cardiaque à FEVG altérée.....	44
5 – Limites.....	45
V – Conclusion	46
Bibliographie	51

LISTE DES ABREVIATIONS

ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine de type 2
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive
DAI : défibrillateur automatique implantable
EECM : épreuve d'effort cardio-métabolique
EFR : exploration fonctionnelle respiratoire
ETT : échocardiographie trans-thoracique
FA : fibrillation atriale
FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
IAH : index apnée/hypopnée
IC : insuffisance cardiaque
IC-FEA : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée
IC-FEP : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
IDO : index de désaturation en oxygène
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC : indice de masse corporelle
IRAN : inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine
NYHA : classification fonctionnelle de la New York Heart Association
O2 : Oxygène
OVE : oscillation ventilatoire à l'effort
PAP : pression artérielle pulmonaire
PPC : pression positive continue
RCS : respiration de Cheyne-Stokes
SAHOS : syndrome d'apnée hypopnée obstructives du sommeil
SAS : syndrome d'apnée du sommeil
SASC : syndrome d'apnée du sommeil central
SASM : syndrome d'apnée du sommeil mixte
SITCP : Société Internationale de Transplantation Cardio-Pulmonaire
VG : ventricule gauche
VNDP : ventilation à 2 niveaux de pression
VO2max : consommation maximale en oxygène au cours de l'effort
VO2max Was : VO2max selon la méthode de Wasserman
VSA : ventilation servo-adaptée

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques.....	47
<u>Tableau 2</u> : Paramètres échographiques de la fonction systolique ventriculaire gauche et droite.....	48
<u>Tableau 3</u> : Evaluation de la fonction respiratoire : paramètres de spirométrie	48
<u>Tableau 4</u> : Caractéristiques polygraphiques selon la présence ou non d'un syndrome d'apnée du sommeil central.....	49
<u>Tableau 5</u> : Paramètres fonctionnels pronostiques à l'épreuve d'effort cardio-métabolique.....	49

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Installation d'une polygraphie respiratoire nocturne.....	12
<u>Figure 2</u> : Exemple d'un tracé normal de polygraphie respiratoire nocturne.....	13
<u>Figure 3</u> : Etiologie des syndromes d'apnée du sommeil centraux selon leur caractère normo/hypocapnique ou hypercapnique.....	19
<u>Figure 4</u> : Prévalence des apnées obstructives et des apnées centrales du sommeil en fonction de la sévérité de l'insuffisance cardiaque.....	20
<u>Figure 5</u> : Mécanisme physiopathologique des apnées centrales et de la respiration de Cheyne-Stokes.....	21
<u>Figure 6</u> : Courbe de survie à 1 an selon la présence ou non d'un syndrome d'apnée du sommeil central (SASC).....	50
<u>Figure 7</u> : Courbe de survie à 1 an selon que l'index apnée-hypopnée soit ≥ 15 ou < 15 indépendamment du caractère obstructif ou central du syndrome d'apnée du sommeil.....	50

I – INTRODUCTION

A – Insuffisance cardiaque

1 – Définition

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome clinique caractérisé par des symptômes typiques (dyspnée, asthénie...) qui peuvent être accompagnés de signes physiques (turgescence jugulaire, crépitations pulmonaires et œdèmes périphériques) causés par une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle, résultant en une diminution du débit cardiaque et/ou une élévation des pressions intracardiaques au repos ou à l'effort (1).

Selon les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie de 2016, la classification de l'IC repose sur l'évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), le plus souvent appréciée par échocardiographie trans-thoracique : l'IC à FEVG préservée supérieure à 50 % (IC-FEP), l'IC à FEVG altérée inférieure à 50 % (IC-FA) qui comprend 2 sous-groupes que sont l'IC à FEVG intermédiaire entre 40 et 49 % et l'IC à FEVG réduite inférieure à 40 %. Les patients atteints d'IC à FEVG intermédiaire constituent un groupe particulier présentant des similitudes avec les patients atteints d'IC à FEVG réduite concernant les facteurs de risque cardio-vasculaires et l'histoire médicale. Cependant, le profil clinique de ces patients semble se rapprocher davantage des patients atteints d'IC-FEP (2).

D'un point de vue clinique, la sévérité des symptômes à l'effort est gradée selon la classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) allant de 1 (absence de symptômes) à 4 (symptômes présents au repos). On parle d'IC chronique lorsque les symptômes demeurent stables depuis plus d'un mois. Cet état stable peut être entrecoupé d'épisodes d'aggravation plus ou moins brutale correspondant à des poussées d'IC aigüe (1).

L'étiologie de l'IC est diverse et doit toujours être recherchée afin d'optimiser la prise en charge du patient. Nous pouvons citer les pathologies avec atteinte myocardique directe (cardiopathie ischémique, toxique, infiltrative, ...), les anomalies des conditions de charge (hypertension artérielle, valvulopathies, ...) ou encore les cardiopathies rythmiques (1).

2 – Epidémiologie

La prévalence de l'IC dans la population française adulte est de 2,3 %, soit 1 130 000 personnes (3). Cette prévalence augmente fortement avec l'âge, atteignant 15 % des personnes âgées de 85 ans et plus. L'IC est une maladie fréquente, grave, avec un retentissement fonctionnel et psychologique important : 56 % des patients souffrant d'IC qualifient leur état de santé comme « mauvais » ou « très mauvais » (4). Elle constitue un problème majeur de santé publique. En 2009, on dénombrait 152 601 hospitalisations pour IC dans la population française bénéficiant du régime général de l'Assurance maladie (5).

3 – Traitement

a) Traitement médicamenteux

Le traitement médicamenteux de l'IC-FA obéit à des recommandations précises datant de 2016 (1). Il repose en premier lieu sur le trépied bêtabloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine de type 2 (ARA2) et un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes.

Récemment, une nouvelle classe thérapeutique dans le traitement de l'IC a fait son apparition : l'inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine (IRAN) correspondant à l'association sacubitril (inhibiteur sélectif de la néprilysine)-valsartan (ARA2).

Il est recommandé en remplacement des IEC chez les patients avec FEVG inférieure ou égale à 35 % restant symptomatiques malgré un traitement optimal par bêtabloquant, IEC et antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (classe Ib) (1). Cette recommandation repose sur les résultats de l'essai thérapeutique PARADIGM-HF publié en 2014 (6).

La prescription de diurétiques de l'anse est souvent nécessaire en cas d'insuffisance cardiaque aiguë et de rétention hydro-sodée.

b) Traitement non médicamenteux

La prise en charge des patients insuffisants cardiaques s'intègre dans une approche globale comprenant, outre le traitement médicamenteux, une rééducation cardio-vasculaire adaptée, des séances d'éducation thérapeutique et l'application des règles hygiéno-diététiques, en particulier le respect du régime hyposodé (7). Le contrôle de la consommation sodée quotidienne avec une réduction de l'apport sodé par rapport au régime classique sont considérés comme des éléments essentiels dans la prise en charge du patient insuffisant cardiaque (8). De même, la correction des facteurs de risques cardio-vasculaires (arrêt du tabac, contrôle de la pression artérielle et du diabète, correction d'une dyslipidémie) est nécessaire pour l'ensemble des patients insuffisants cardiaques.

Le traitement étiologique de l'insuffisance cardiaque est également indispensable, en particulier la revascularisation myocardique en cas de cardiopathie ischémique, la correction d'une valvulopathie sévère ou encore l'arrêt des substances cardiotoxiques (alcool, médicaments, stupéfiants, ...).

Les indications de la resynchronisation cardiaque ont été modifiées dans les dernières recommandations. La resynchronisation peut être envisagée chez les patients symptomatiques en cas de rythme sinusal et de complexe QRS large supérieur à 130 ms (1).

Un défibrillateur automatique implantable (DAI) est indiqué en prévention primaire chez les patients symptomatiques (NYHA 2 à 4) avec FEVG inférieure ou égale à 35 % malgré un traitement médical optimal depuis plus de 3 mois, ou en prévention secondaire chez les patients ayant présenté une arythmie ventriculaire type tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire symptomatique (1).

Enfin lorsque le patient est réfractaire à l'ensemble des traitements médicamenteux et non médicamenteux, il faut envisager la mise en place d'une assistance mono-ventriculaire gauche ou une transplantation cardiaque.

4 – Variabilité du pronostic chez les patients insuffisants cardiaques

De nombreux marqueurs pronostiques ont été identifiés chez les patients insuffisants cardiaques mais leur application clinique et la stratification précise du risque de décès restent un défi. Au cours des dernières décennies, de multiples études ont tenté de déterminer les facteurs prédictifs de mortalité chez les patients insuffisants cardiaques. Nous pouvons citer, à titre d'exemple, la sévérité clinique de l'IC (stade NYHA, pressions artérielles basses, fréquence cardiaque de repos élevée), le taux des différents biomarqueurs pronostiques (NT-proBNP, natrémie, créatininémie), les comorbidités cardiovasculaires (fibrillation atriale, accident vasculaire cérébral) et non cardio-vasculaires (carence martiale, broncho-pneumopathie chronique obstructive, dépression) (1).

De l'identification de ces facteurs a découlé l'établissement de plusieurs scores de risque pronostique dont le plus connu et le plus récent est le *Seattle Heart Failure Model* (9) dont l'utilisation doit faire partie intégrante (classe IIbC) dans la décision d'orientation vers une transplantation cardiaque selon les recommandations (10) de la Société Internationale de Transplantation Cardio-Pulmonaire (SITCP). Lors d'une récente méta-analyse comparant 117 modèles pronostiques utilisant 249 variables différentes (11), les auteurs n'observent qu'une précision modérée dans la capacité de ces différents modèles à prédire la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques. Or, le pronostic des patients atteints d'IC constitue actuellement un enjeu essentiel pour la prise en charge et le projet de soins de ces patients.

Parmi les différents moyens permettant d'évaluer le pronostic des patients insuffisants cardiaques, l'épreuve d'effort cardio-métabolique (EECM) apparaît comme incontournable à travers les paramètres fonctionnels obtenus après interprétation de cet examen. Le paramètre le plus utilisé est la consommation maximale en oxygène au cours de l'effort (VO₂max) dont l'intérêt pronostique a été démontré pour la première fois en 1991 par Mancini *et al.* (12).

Par la suite, avec l'arrivée des médicaments de l'IC et particulièrement les bêtabloquants, l'utilisation de la VO₂max comme marqueur pronostique a été affinée, notamment pour guider les patients insuffisants cardiaques les plus sévères vers une transplantation cardiaque. En effet, selon les dernières recommandations de la SITCP (10), l'inscription sur liste de transplantation doit être envisagée chez les patients insuffisants cardiaques avec une VO₂max ≤ 12 mL/kg/min sous bêtabloquant et une VO₂max ≤ 14 mL/kg/min si intolérance aux bêtabloquants (classe IB).

D'autres paramètres peuvent être utilisés dans l'évaluation pronostique chez le patient insuffisant cardiaque :

- la pente ventilation minute (VE) / production de CO₂ (VCO₂) reflétant l'efficacité ventilatoire. La pente VE/VCO₂ représente le rapport entre la réponse ventilatoire et le rejet de gaz carbonique par minute, c'est-à-dire le nombre de litres d'air que le patient doit ventiler pour rejeter 1 litre de CO₂ ramené par la circulation. La valeur normale se situe entre 20 et 25. Elle est d'autant plus élevée que l'insuffisance cardiaque est sévère (13). L'étude de Corrà et *al.* réalisée sur 600 patients insuffisants cardiaques avec FEVG ≤ 40 % a montré que les patients présentant une pente VE/VCO₂ > 35 avaient un pronostic défavorable sur la mortalité toute cause comparés aux patients présentant une pente VE/VCO₂ < 35 (14).

- les oscillations ventilatoires à l'effort (OVE) définies comme un tracé oscillatoire au repos persistant durant l'exercice pendant plus de 60 % du temps à une amplitude supérieure à 15 % de la valeur moyenne de repos. La présence d'OVE serait un puissant marqueur pronostique péjoratif de sévérité et de survie chez le patient insuffisant cardiaque et d'autant plus lorsque l'on retrouve un rapport VE/VCO₂ élevé (15).

- le score PROBE (« PeRiOdic Breathing during Exercise »). Il s'agit d'un score pronostique récemment décrit dans l'étude du même nom (16) démontrant l'utilité de ce score associant VO₂max, VE/VCO₂ et les OVE dans l'évaluation pronostique des patients insuffisants cardiaques avec une VO₂max comprise entre 10 et 18 ml/min/kg.

B – Syndrome d'apnée du sommeil

1 – Historique

Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) fut décrit pour la première fois par Charles Dickens dans son roman « *The Posthumous Papers of the Pickwick Club* » (17) où l'un des personnages avait l'habitude de somnoler en position debout. Ce n'est qu'en 1956 que des médecins américains publient une série de patients présentant des caractéristiques communes comme une obésité marquée, une somnolence, une cyanose, une polyglobulie, une insuffisance cardiaque droite avec hypertrophie ventriculaire droite. Ces symptômes furent regroupés en un syndrome nommé « syndrome de Pickwick » (18) en hommage au roman de Dickens. Les auteurs avaient également remarqué qu'une perte pondérale pouvait améliorer les symptômes.

La notion d'apnée n'émerge qu'en 1965 où le Dr Henri Gastaut observe des arrêts répétés de la respiration chez les patients atteints du syndrome de Pickwick (19). Il décrit les notions d'apnées liées à la position et remarque qu'il existe différents « types » d'apnées qui seront plus tard décrites comme obstructive, centrale et mixte. En 1973, le Dr Christian Guilleminault définit le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (20).

2 – Définition et Diagnostic

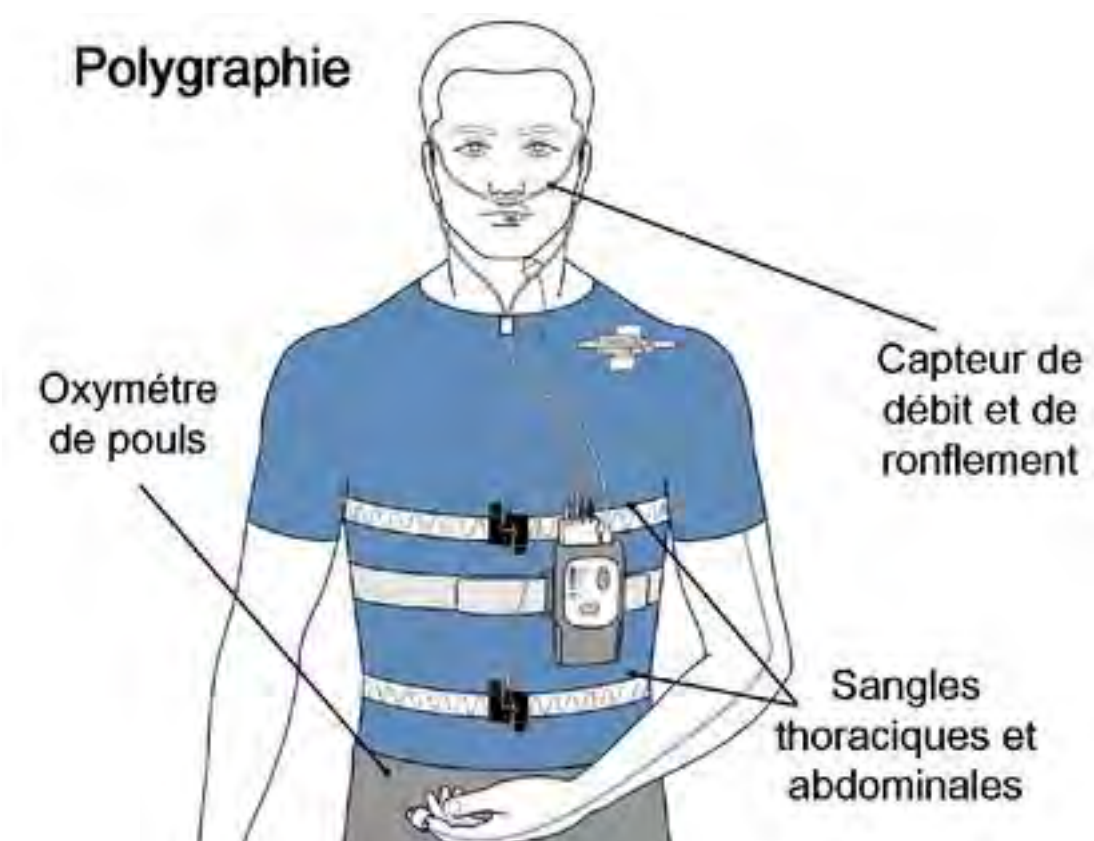
a) Définition générale et moyens diagnostiques

Le SAS est une entité pathologique qui s'exprime sur le plan clinique par un cortège de signes et de symptômes qui sont la conséquence directe ou indirecte d'événements respiratoires en nombre suffisant, survenant au cours du sommeil et se terminant par un éveil de quelques secondes.

Les événements respiratoires sont déterminés à l'aide d'un enregistrement nocturne, classiquement au cours d'une polysomnographie surveillée au laboratoire utilisant sept canaux (électro-encéphalogramme, électro-oculogramme, électromyogramme mentonnier, électrocardiogramme, débits aériens naso-buccaux, efforts respiratoires, oxymétrie, position, ronflement).

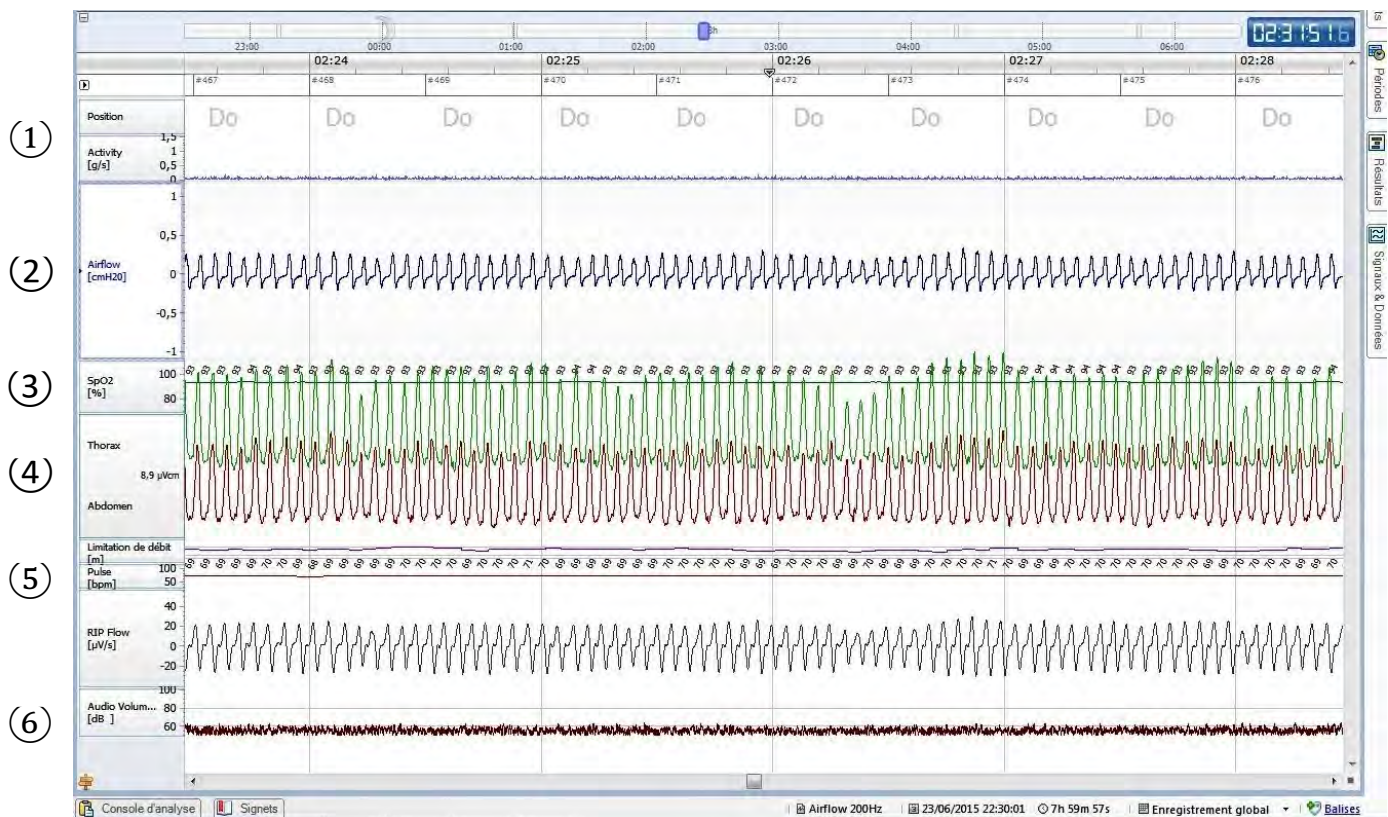
Il est également possible de déterminer les événements respiratoires en réalisant une polygraphie ventilatoire, en condition non surveillée, à domicile chez des patients sélectionnés. Il s'agit d'un examen « simplifié » enregistrant le plus souvent le débit aérien nasal, les mouvements respiratoires thoraco-abdominaux, l'oxymétrie et la fréquence cardiaque (*figure 1*). La polygraphie ventilatoire aurait tendance à sous-estimer la sévérité du SAS puisque le temps total de sommeil est en général surestimé par ces moniteurs (21).

Figure 1 : Installation d'une polygraphie respiratoire nocturne



D'après www.infosommeil.ca

Figure 2 : Exemple d'un tracé normal de polygraphie respiratoire nocturne



- ① position et activité du sujet : ici le patient est sur le dos et n'est pas en mouvement
- ② débit aérien bucco-nasal : débit aérien non interrompu
- ③ courbe de saturation en oxygène : absence de désaturation en oxygène
- ④ mouvements thoraco-abdominaux non interrompus et en phase
- ⑤ courbe de fréquence cardiaque : absence de variabilité de la fréquence cardiaque
- ⑥ volume sonore : absence de ronflement

b) Événements respiratoires anormaux

Apnées

Les événements respiratoires anormaux sont représentés en premier lieu par les apnées correspondant à un arrêt du débit aérien naso-buccal pendant au moins 10 secondes.

On distingue 3 types d'apnée :

- obstructive : arrêt du débit aérien naso-buccal pendant au moins 10 secondes avec persistance d'efforts ventilatoires pendant l'apnée ;
- centrale : arrêt du débit aérien naso-buccal pendant au moins 10 secondes avec absence d'effort ventilatoire pendant l'apnée ;

- mixte : arrêt du débit aérien naso-buccal pendant au moins 10 secondes. L'apnée débute comme une apnée centrale, mais se termine par des efforts ventilatoires.

En fonction du type d'apnée prédominant, on parle de syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), syndrome d'apnée du sommeil central (SASC) et syndrome d'apnée du sommeil mixte (SASM).

Hypopnées

Concernant les hypopnées, il n'existe pas de définition consensuelle et les cotations d'hypopnées diffèrent selon les sociétés savantes. Elles doivent avoir une durée d'au moins 10 secondes et répondre à l'une ou l'autre des propositions suivantes (21) :

- diminution d'au moins 50 % d'un signal de débit validé par rapport au niveau de base ;
- ou diminution inférieure à 50 % ou aspect de plateau inspiratoire associé à une désaturation transcutanée d'au moins 3 % et/ou à un micro-éveil.

Respiration de Cheyne-Stokes

Une autre entité contemporaine de l'apnée centrale est représentée par la respiration de Cheyne-Stokes (RCS) qui correspond à une respiration irrégulière cyclique avec alternance de périodes d'hyperpnées avec crescendo/decrescendo du volume courant, entrecoupée d'hypopnée/apnée centrale.

La RCS se définit sur l'enregistrement par la présence d'au moins 3 apnées ou hypopnées centrales consécutives dont l'aspect de la courbe respiratoire prend un aspect crescendo et decrescendo, et dont le cycle est d'au moins 40 secondes. Ces événements centraux doivent être présents au moins 5 fois par heure pendant au moins 2 heures d'enregistrement (22).

c) Symptômes

Les signes cliniques définissant le SAS sont principalement le ronflement et la somnolence diurne excessive. Le ronflement est un symptôme très sensible mais peu spécifique. La somnolence diurne excessive correspond à l'envie de dormir à des moments inappropriés. Ce symptôme est souvent négligé ou méconnu mais il peut être quantifié par différentes échelles, la plus connue étant l'échelle d'Epworth. Les autres signes cliniques pouvant se rencontrer dans le SAS sont de manière non exhaustive l'hypertension artérielle résistante, la nycturie, les céphalées matinales, l'asthénie.

d) Critères diagnostiques

SAHOS

Le SAHOS est défini, à partir des critères de l'*American Academy of Sleep Medicine* (21,23), par la présence des critères A ou B et du critère C :

- A. Somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs ;
- B. Deux au moins des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs :
 - ronflements sévères et quotidiens,
 - sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil,
 - sommeil non réparateur,
 - fatigue diurne,
 - difficultés de concentration,
 - nycturie (plus d'une miction par nuit) ;
- C. Critère polysomnographique ou polygraphique : apnées + hypopnées ≥ 5 par heure de sommeil (index d'apnées hypopnées (IAH) ≥ 5).

SASC

Le SASC avec RCS, selon la troisième version de la classification internationale des pathologies du sommeil (24), est défini par la présence des critères (A ou B), C et D :

– A. Présence d'un ou plusieurs éléments suivants

- somnolence
- difficulté à initier ou à maintenir le sommeil, réveils fréquents, ou sommeil non réparateur
- éveil avec essoufflement
- ronflements
- apnées constatées

– B. Présence de fibrillation auriculaire ou de flutter, d'insuffisance cardiaque congestive, ou d'une pathologie neurologique

– C. La polysomnographie retrouve les caractéristiques suivantes

- au moins 5 apnées centrales et/ou hypopnées centrales par heure de sommeil
- le nombre total d'apnées centrales et/ou hypopnées centrales est supérieur à 50 %

du nombre total d'apnée et d'hypopnées

- le profil de ventilation répond aux critères de la respiration de Cheynes-Stokes

Si le critère C2 n'est pas rempli, la respiration périodique de Cheynes-Stokes peut être indiquée comme une constatation à la PSG

– D. Le trouble du sommeil n'est pas mieux expliqué par une autre pathologie du sommeil, par une prise médicamenteuse (par exemple, opioïdes) ou d'une autre substance

e) Degré de sévérité

Le degré de sévérité du SAS est défini classiquement par l'IAH. On parle de SAS d'importance :

- légère : entre 5 et 15 événements par heure ;
- modérée : entre 15 et 30 événements par heure ;
- sévère : plus de 30 événements par heure ;

3 – Epidémiologie et facteurs de risque

a) Syndrome d'apnée hypopnée obstructives du sommeil

Le SAHOS est une pathologie relativement fréquente. Les études de prévalence (25–27) ayant inclus les plus larges échantillons de population ont été réalisées chez des patients susceptibles de souffrir de SAHOS et ayant bénéficié d'un enregistrement du sommeil en laboratoire. La prévalence du SAHOS dans la population générale serait de l'ordre de 5 %.

Les différents facteurs de risque du SAHOS sont :

- l'âge : la prévalence du SAHOS augmente avec l'âge (26) avec un effet plateau à partir de 65 ans (28) ;
- le sexe : la prévalence du SAHOS est plus fréquente chez l'homme avec un ratio 3:1 avant la ménopause (25). Cette différence s'estompe avec l'âge avec un ratio 2:1 après la ménopause (29) ;
- l'indice de masse corporelle (IMC) : l'obésité est un facteur de risque majeur de SAHOS (28) et la prévalence du SAHOS augmente avec la sévérité de l'obésité ;
- l'hérédité : il existe une composante héréditaire probable dans le SAHOS même si le caractère familial dans cette pathologie est en grande partie lié aux autres facteurs de risques du SAHOS, la plupart du temps déterminés génétiquement (30) ;
- les anomalies morphologiques cranio-faciales : micro/rétrognathie, dysmorphose faciale, hypertrophie des amygdales, obstruction nasale.

b) Syndrome d'apnée du sommeil central

Moins fréquent que le SAHOS, la prévalence du SASC varie considérablement selon les diverses étiologies responsables de ce syndrome. Il représenterait moins de 5 % des SAS adressés en centre de sommeil (24). Cependant la prévalence du SASC est plus importante dans certaines populations de patients notamment chez les patients insuffisants cardiaques ou ceux ayant présenté un accident vasculaire cérébral récent.

Les étiologies du SASC diffèrent en fonction du caractère normo/hypocapnique ou hypercapnique (31). Les différentes étiologies sont présentées dans le tableau ci-dessous, d'après Frija-Masson et *al.* (24) :

Figure 3 : Etiologie des syndromes d'apnée du sommeil centraux selon leur caractère normo/hypocapnique ou hypercapnique

Hypercapnique		Normo ou hypocapnique
Atteinte des centres respiratoires	Atteinte de l'effecteur respiratoire	
Traumatique, tumorale (lésions bulbaires)	Pathologies neuromusculaires	Transition veille-sommeil
Iatrogène et toxique (opiacés)	Atteinte diaphragmatique	Instabilité du sommeil
Génétique (Ondine)	Cyphoscoliose et autres atteintes sévères de la paroi thoracique	Altitude
Malformative (Arnold Chiari et autres atteintes du tronc)	Syndrome obésité/hypoventilation	Iatrogène et toxique
		Insuffisance cardiaque systolique
		Insuffisance cardiaque diastolique (FEVG préservée)
		Bradycardie, arythmie
		AVC
		Idiopathique

D'après Frija-Masson J, et *al.* Syndrome d'apnées centrales du sommeil. Presse Med. (2017)

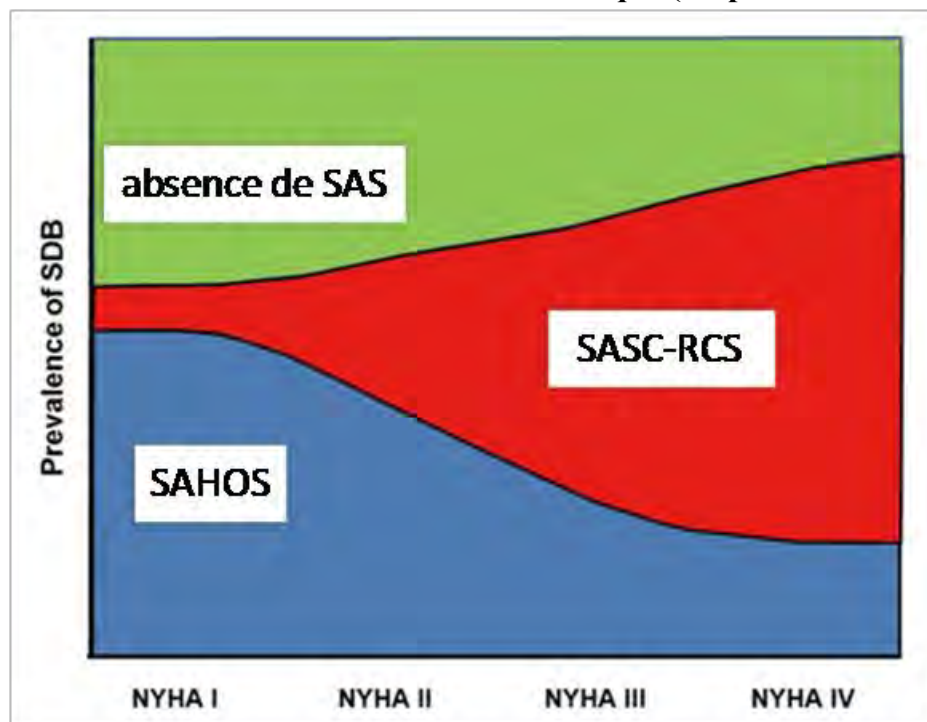
C – Syndrome d'apnée du sommeil et insuffisance cardiaque

1 – Epidémiologie

La prévalence du SAS est plus importante dans la population de patients insuffisants cardiaques par rapport à la population générale. L'étude Nord-Américaine de Javaheri et *al.* (32) retrouvait une prévalence d'environ 50 % de SAS dans une population de 81 individus insuffisants cardiaques stables avec une FEVG \leq 45 %, avec une prédominance pour le SASC. L'étude allemande d'Oldenburg et *al.* (33) chez 700 patients insuffisants cardiaques avec FEVG \leq 40 % montrait une prévalence de 76 % de SAS avec une prédominance de SASC, bien que moins marquée par rapport à l'étude Nord-Américaine. Enfin l'étude française de Paulino et *al.* (34) retrouvait une prévalence de 81 % de patients porteurs de SAS dans une cohorte de 316 patients insuffisants cardiaques stables avec une FEVG \leq 45 % mais avec une nette majorité de forme obstructive.

Malgré la divergence des études vis-à-vis de l'importance du type d'apnée dans la population de patients insuffisants cardiaques, il est couramment admis que la prévalence des apnées centrales et de la RCS augmente d'autant plus que la fonction cardiaque est réduite comme nous pouvons le visualiser sur le schéma ci-dessous (d'après Oldenburg (35)).

Figure 4 : Prévalence des apnées obstructives et des apnées centrales du sommeil en fonction de la sévérité de l'insuffisance cardiaque (d'après Oldenburg (35))



A noter que les patients insuffisants cardiaques sont moins somnolents que les autres patients à gravité de SAS équivalente (36), ce qui explique la fiabilité réduite et par conséquent la moindre utilisation des différentes échelles de dépistage, notamment l'échelle de somnolence d'Epworth.

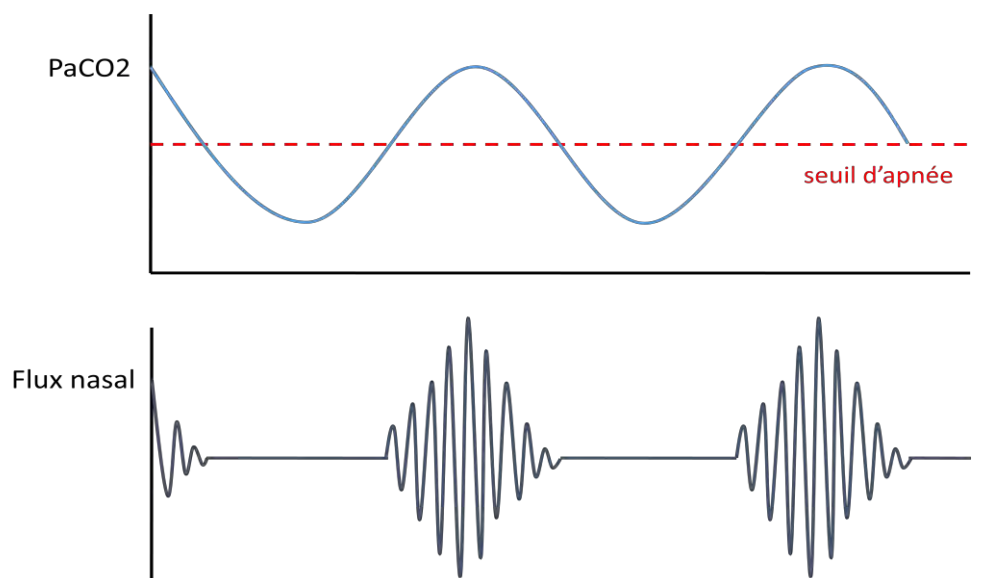
2 – Physiopathologie du syndrome d'apnée du sommeil dans l'insuffisance cardiaque

a) Syndrome d'apnée du sommeil central et insuffisance cardiaque

L'IC est responsable d'une hyperventilation chronique *via* l'augmentation de la chémosensibilité centrale et périphérique (37,38) et *via* la stimulation des récepteurs intrapulmonaires sensibles à l'étirement par la congestion pulmonaire lié à une redistribution de l'excédent de volume extracellulaire des membres inférieurs vers les poumons (concept du « *rostral fluid shift* ») (39,40).

L'apnée centrale survient lorsque la PaCO₂ passe en dessous du seuil d'apnée et persiste tant que la PaCO₂ reste sous le seuil d'apnée, mécanisme schématiquement illustré sur la figure ci-dessous.

Figure 5 : Mécanisme physiopathologique des apnées centrales et de la respiration de Cheyne-Stokes



Il faut également noter que le phénomène est entretenu lorsque surviennent les réveils secondaires aux apnées, aboutissant à une augmentation brutale de la ventilation favorisant l'hypocapnie (37).

Au cours du SASC, il existe une activation du système nerveux autonome avec pour conséquence une élévation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, ce qui crée un déséquilibre entre l'augmentation des besoins en O₂ du myocarde et la diminution de l'apport en O₂ du fait des hypoxies répétées causées par les apnées (37). L'activation du système nerveux autonome est également responsable d'un remodelage cardiaque pathologique.

b) Syndrome d'apnée hypopnée obstructives du sommeil et insuffisance cardiaque

Le SAHOS semble avoir des effets délétères sur le myocarde du patient insuffisant cardiaque (41). L'apnée obstructive augmente la pression transmurale du VG (c'est-à-dire la post-charge) par création d'une pression intra-thoracique négative et l'élévation des pressions artérielles systémiques secondaire à l'hypoxie, les micro-éveils et l'augmentation de l'activité du système nerveux autonome. L'apnée supprime également les effets sympatholytiques des récepteurs intra-pulmonaires sensibles à l'étirement, ce qui renforce les effets du système nerveux autonome. Ainsi, l'augmentation de la post-charge VG et l'élévation de la fréquence cardiaque augmente la demande en oxygène du myocarde malgré la diminution de l'apport en oxygène. Ces conditions prédisposent le myocarde à l'ischémie, aux arythmies puis au remodelage ventriculaire gauche et à l'insuffisance cardiaque.

Par ailleurs, l'IC favorise également les apnées obstructives via la redistribution de l'excédent de volume extracellulaire (concept du « *rostral fluid shift* »). Lorsque l'individu est en décubitus au cours du sommeil, les fluides sont redistribués des membres inférieurs vers les veines jugulaires et les tissus mous du cou, favorisant ainsi le collapsus pharyngé responsables des apnées obstructives (39).

3 – Traitement du syndrome d’apnée du sommeil chez l’insuffisant cardiaque

a) Mesures communes quel que soit le type de syndrome d’apnée du sommeil

Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques sont toujours indiquées dans le traitement du SAS. Une activité physique régulière et un régime hypocalorique en cas de surpoids doivent être recommandés. Ces mesures concernent également l’éviction des facteurs favorisant les apnées, notamment certains médicaments (benzodiazépine, somnifères, relaxants musculaires) et la consommation d’alcool (favorise le relâchement des muscles pharyngés) et de tabac (inflammation des voies aériennes).

Traitement pharmacologique de l’insuffisance cardiaque

En premier lieu, le traitement du SASC chez le patient insuffisant cardiaque passe par le traitement médicamenteux optimal de l’IC. Il faut également envisager une réduction pondérale en cas de syndrome obésité-hypoventilation et une réduction de la posologie des opiacés ou autres médicaments pouvant être responsables d’apnées centrales iatrogènes.

b) Prise en charge du syndrome d'apnée du sommeil central chez l'insuffisant cardiaque à FEVG altérée

Traitement médicamenteux

Deux médicaments spécifiques ont été testés dans le traitement du SASC chez l'insuffisant cardiaque lors d'études randomisées. La théophylline (42), par son effet sur le système nerveux central, est efficace sur les apnées centrales mais sa fourchette thérapeutique très étroite et son potentiel effet pro-arythmogène en limite considérablement son utilisation chez le patient insuffisant cardiaque. L'acétazolamide, un diurétique inhibiteur de l'anhydrase carbonique, permettrait également de réduire le nombre d'apnées centrales (43) mais ses effets indésirables en limite également l'utilisation chez le patient insuffisant cardiaque.

Oxygénothérapie nocturne

L'oxygénothérapie nocturne à un débit de 2 à 5 L/min peut s'envisager dans le traitement des apnées centrales chez le patient insuffisant cardiaque. En effet, l'oxygénothérapie nocturne permet de diminuer l'IAH dans le SASC associé à une RCS avec une diminution de l'hypoxie et des désaturations intermittentes nocturnes mais n'a toutefois pas d'impact réel sur la contractilité cardiaque (44). A l'heure actuelle, les études ayant évalué l'oxygénothérapie nocturne dans le SASC sont limitées et ont été réalisées sur de faibles populations. L'impact de ce traitement reste à démontrer lors d'études randomisées de plus grande envergure.

Aide ventilatoire nocturne

- *Ventilation en pression positive continue (PPC)*

La PPC applique le même niveau de pressurisation des voies aériennes supérieures au cours de l'inspiration et de l'expiration. Elle doit être administrée en mode fixe et non en mode autopiloté chez le patient insuffisant cardiaque.

En 2005, l'étude CANPAP (*Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure*), seule étude randomisée multicentrique ayant évalué l'efficacité de la PPC chez le patient insuffisant cardiaque présentant un SASC, n'a pas montré de différence significative sur la survie entre le groupe sous traitement médical optimisé seul (groupe témoin) et le groupe sous traitement médical optimisé et PPC (45).

En 2007, une analyse post-hoc de l'étude CANPAP montrait que chez les patients présentant une réduction de l'IAH < 15 suite à la mise en place de la PPC, les auteurs observaient une amélioration de la FEVG et de la survie sans transplantation par rapport aux patients dont l'IAH restait > 15. Les 2 groupes étaient comparables en termes d'observance et de niveau de pression utilisé (46).

- *Ventilation servo-adaptée (VSA)*

La VSA est une ventilation à deux niveaux de pression dont l'aide inspiratoire et la fréquence sont adaptées cycle à cycle grâce à un algorithme visant à obtenir un certain degré d'hypoventilation.

L'étude SERVE-HF publié en 2015 (47) est une étude randomisée multicentrique de large envergure ayant enrôlé 1375 patients comparant un groupe de patients insuffisants cardiaques sous traitement médical optimisé seul (groupe témoin) à un groupe sous traitement médical optimisé et VSA. Cette étude a été stoppée précocement du fait d'une augmentation de la mortalité totale et cardiovasculaire dans le groupe VSA comparé au groupe témoin. Depuis la publication de SERVE-HF, la VSA est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un SASC avec IC à FEVG altérée inférieure à 45 %.

- *Ventilation à 2 niveaux de pression (VDNP)*

La VDNP applique une certaine pression au temps expiratoire et une pression supérieure au temps inspiratoire. L'aide inspiratoire correspond à la différence entre ces 2 pressions. Peu d'études ont évalué l'intérêt de la VDNP sur le SASC chez le patient insuffisant cardiaque. Kohnlein et *al.* (48) ont montré que PPC et VDNP étaient aussi efficaces pour diminuer l'IAH et le stade NYHA chez 60 patients insuffisants cardiaques avec FEVG \leq 35%. Dohi et *al.* (49) ont observé une amélioration significative de la FEVG chez des patients insuffisants cardiaques avec SASC sévère traités par VDNP lorsque l'IAH restait supérieur à 15 malgré un traitement par PPC (patients non répondeurs à la PPC). Les bénéfices de la VDNP dans le SASC de l'IC restent à démontrer lors d'études randomisées de plus grande envergure.

4 – Problématique du syndrome d'apnée du sommeil central chez l'insuffisant cardiaque : d'un espoir de traitement vers un paramètre pronostique ?

Les résultats négatifs de SERVE-HF ont fait naître beaucoup d'interrogations vis-à-vis de la prise en charge du SASC dans l'IC. Actuellement, aucun traitement spécifique de l'apnée du sommeil ne peut être proposé avec un niveau de preuve satisfaisant pour les patients insuffisants cardiaques avec FEVG inférieure à 45 %.

Le SASC dans l'IC constitue un véritable enjeu actuel dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques avec plusieurs problématiques qui restent à étudier.

Le SASC représente-t-il une comorbidité à part entière ou bien un mécanisme compensatoire de l'IC ? Quel est l'impact pronostique réel des apnées centrales dans l'IC ? Est-ce que la présence d'un SASC et *a fortiori* sa sévérité doivent nous inciter à envisager des thérapies plus agressives chez les patients insuffisants cardiaques, notamment un recours plus rapide vers une transplantation cardiaque ou une assistance mono-ventriculaire gauche ?

D – Objectifs de l'étude

Nous avons souhaité étudier, dans une population de patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée, les liens entre les troubles respiratoires du sommeil, les paramètres pronostiques fonctionnels classiques de l'IC et d'autres paramètres pronostiques tels qu'une analyse fine des échanges gazeux à l'effort, ainsi que leur association avec la survie.

II – Matériel et Méthodes

1 – Type d'étude et population étudiée

a) Type d'étude

Ce travail est une étude de cohorte observationnelle prospective monocentrique réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Rangueil, Toulouse, durant une période allant de juin 2014 à novembre 2016.

b) Population étudiée

Les patients inclus dans l'étude devaient avoir plus de 18 ans, une FEVG inférieure à 50 %, un enregistrement polygraphique nocturne et une épreuve d'effort cardio-métabolique (EECM) de bonne qualité permettant l'interprétation des résultats.

Les critères d'exclusion étaient, outre le non-respect des critères d'inclusion décrits ci-dessus, un antécédent de syndrome d'apnée du sommeil authentifié et traité par une aide ventilatoire, les patients ayant déjà bénéficié d'une transplantation cardiaque ou d'une assistance mono-ventriculaire gauche.

2 – Echocardiographie

Les images échocardiographiques ont été recueillies sur les appareils Vivid E9 system (General Electrics®, Horton, Norway) et ont été principalement retravaillées à partir du logiciel EchoPAC® (version 110.1.2, General Electric-Vigned). Pour chaque patient, les mesures suivantes ont été réalisées : FEVG exprimée en %, volume télédiastolique du ventricule gauche indexé à la surface corporelle (VTDVG) en ml/m², volume télésystolique du ventricule gauche indexé à la surface corporelle (VTSVG) en ml/m², épaisseur diastolique du septum inter-ventriculaire et de la paroi postérieure mesurées en mm, surface en cm² et volume biplan indexé à la surface corporelle en ml/m² de l'oreillette gauche, *strain* longitudinal global en % et certains paramètres de fonction systolique du ventricule droit (TAPSE en mm, onde S à l'anneau tricuspide en Doppler tissulaire exprimée en cm/s).

Les pressions artérielles pulmonaires (PAP) systolique, moyenne et diastolique, exprimées en mmHg, ont été recueillies par cathétérisme cardiaque droit réalisé au cours de l'hospitalisation. Si nous ne disposons pas d'un cathétérisme cardiaque droit, les PAP étaient estimées en échocardiographie trans-thoracique par l'étude des flux d'insuffisance tricuspide et pulmonaire en rajoutant une estimation de la pression de l'oreillette droite *via* l'étude du diamètre de la veine cave inférieure.

3 – Polygraphie respiratoire nocturne

a) Méthode d'enregistrement polygraphique

L'enregistrement polygraphique nocturne a été réalisé au cours de l'hospitalisation pour bilan d'IC dans le cadre du parcours de soins classique du patient insuffisant cardiaque.

Le polygraphe ventilatoire utilisé était un polygraphe Nox-T3™ de la société ResMed. L'enregistrement comprenait une analyse du flux aérien par canules de pression nasale, une analyse des efforts thoraciques et abdominaux par des sangles thoraco-abdominales avec capteur piézo-électrique et une analyse du profil de saturation nocturne par une oxymétrie nocturne.

La lecture des tracés a été réalisée sur un logiciel dédié (Noxturnal™, société ResMed) et l'analyse des événements a été effectuée manuellement pour l'ensemble des patients conformément aux recommandations (21).

Les patients étaient inclus sur la base d'un enregistrement de bonne qualité (absence de tracés manquants, peu d'artéfacts) et d'une durée d'enregistrement supérieure à 4 heures.

b) Comptabilisation des événements respiratoires

Les apnées et les hypopnées étaient comptabilisées en dehors des périodes de mouvement considérées comme des périodes d'éveil. Une apnée a été définie par un arrêt du flux aérien d'une durée supérieure à 10 secondes. Une hypopnée a été définie par une diminution du flux aérien de plus de 50 % associée à une désaturation en oxygène ≥ 3 %. L'index de désaturation en oxygène (IDO) a été défini comme le nombre de désaturation en oxygène ≥ 3 % par heure de sommeil.

Les patients étaient classés selon 2 groupes : ceux ayant un IAH ≥ 5 /h avec au moins 50 % d'événements centraux ont été considérés comme porteur d'un SASC. Les patients présentant un IAH ≥ 5 /h avec au moins 50 % d'événements obstructifs et ceux présentant un IAH < 5 /h ont été considérés comme non porteur d'un SASC.

Par ailleurs, 2 groupes ont été définis en fonction de l'IAH indépendamment du caractère obstructif ou central du SAS : un groupe présentant un IAH ≥ 15 et un groupe présentant un IAH < 15 .

4 – Paramètres fonctionnels pronostiques de l'insuffisance cardiaque

Les paramètres fonctionnels recueillis au sein de la cohorte incluaient le stade NYHA clinique recueilli à l'interrogatoire et une EECM réalisée au sein du service d'exploration fonctionnelle cardiologique.

L'EECM a été réalisée sur une bicyclette ergométrique. Une surveillance de l'électrocardiogramme et de la pression artérielle par un sphygmomanomètre a été réalisée pour l'ensemble des patients. Une mesure des échanges gazeux était réalisée par pneumotachographe avec calcul des débits ventilatoires, de la consommation d'O₂ et du rejet de CO₂.

La VO₂max était obtenue dans les 30 dernières secondes d'un effort maximal. Le protocole commençait à 20W, avec une augmentation de palier de charge de 10W à chaque minute.

La VO₂max a été exprimé de différentes manières :

- expression rapportée au poids en mL/kg/min
- expression en pourcentage d'une valeur théorique individuelle, calculée par la méthode de Wasserman (50) (VO₂max Was), prenant en compte l'âge, la taille et le sexe, tel que :
 - pour les hommes : $(0,79 \times \text{taille} - 60,7) \times (56,36 - 0,413 \times \text{âge})$
 - pour les femmes : $(0,79 \times \text{taille} - 68,2) \times (44,37 - 0,413 \times \text{âge})$

Les autres paramètres recueillis au cours de l'ECCM étaient :

- la pente VE/VCO₂ mesurée selon une pente de régression linéaire à partir des valeurs de VE et VCO₂ acquises du début au pic de l'effort (51) ;
- les OVE définies comme un tracé oscillatoire au repos persistant durant l'exercice pendant plus de 60 % du temps à une amplitude supérieure à 15 % de la valeur moyenne de repos (15) ;
- le calcul du score de PROBE (16) intégrant la VO₂max, la pente VE/VCO₂ et les OVE.

5 – Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

L'évaluation de la fonction respiratoire a été réalisée à l'aide d'un pléthysmographe. Elle comprenait une spirométrie avec détermination du volume résiduel et une boucle débit/volume. Un test de réversibilité après inhalation de bêta-2 mimétique était réalisé quand l'EFR de base mettait en évidence un trouble ventilatoire obstructif.

Les paramètres obtenus comprenaient la capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), la capacité pulmonaire totale (CPT) et le calcul du volume résiduel (VR). L'ensemble des résultats est exprimé en % de la théorique individuelle. Le coefficient de Tiffeneau correspondant au rapport VEMS/CV est exprimé en % de la valeur mesurée.

Une gazométrie artérielle par ponction de l'artère radiale était réalisée en air ambiant, au repos. Le prélèvement sanguin était ensuite immédiatement analysé au laboratoire de biologie du centre.

6 – Suivi des patients

Le suivi clinique a consisté en un entretien téléphonique à 1 an, soit avec le cardiologue traitant, soit avec le médecin généraliste, soit directement avec le patient ou sa famille.

Nous avons étudié la survie à 1 an sans transplantation cardiaque ou assistance cardiaque. En l'absence de contact au décours de la période d'un an, les patients étaient considérés comme perdus de vue et ont été exclus de l'analyse de survie.

Lors de l'analyse de survie, nous avons comparé le groupe de patients présentant un SASC (IAH \geq 5/h et au moins 50 % d'événements centraux) au groupe de patients ne présentant pas de SASC (c'est à dire ceux ne présentant pas de SAS et ceux porteurs d'un SAHOS avec IAH \geq 5 et au moins 50 % d'événements obstructifs).

Une deuxième analyse a consisté en la comparaison du groupe présentant un IAH \geq 15 au groupe présentant un IAH $<$ 15 indépendamment du caractère obstructif ou central du SAS.

7 – Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel PRISM. Une analyse univariée a été réalisée dans un premier temps pour décrire la base de données. Les variables qualitatives ont été décrites en exprimant la fréquence de chacune des classes de la variable. Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et leur écart-type sauf pour le taux de Nt-proBNP, la ferritinémie et le temps passé en dessous d'une saturation en O₂ à 90 % où les valeurs sont exprimées selon la médiane et les écarts interquartiles. Le seuil de 5 % a été retenu pour le risque alpha afin de conclure à une association significative. Le test du Chi² a été employé pour les variables qualitatives. Les tests de Student ou de Mann-Whitney ont été utilisés pour les variables quantitatives selon qu'elles suivaient ou non une loi de distribution normale. La survie cumulée des patients porteurs d'un SASC ou non porteurs d'un SASC a été déterminée par la méthode de Kaplan-Maier et comparées en utilisant le test du log-rank.

III – Résultats

1 – Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques

Parmi les 95 patients présentant une IC-FEA sélectionnés, 13 ont été exclus du fait d'un enregistrement polygraphique de mauvaise qualité ou incomplet, 12 patients ont été exclus du fait de l'impossibilité de réaliser l'EECM.

Au total 70 patients ont été inclus dans l'étude, 29 ont été classés dans le groupe porteur d'un SASC et 41 ont été classés dans le groupe non porteur d'un SASC.

Les caractéristiques de base démographiques, cliniques et biologiques des soixante-dix patients sont présentées dans le *tableau 1*.

a) Caractéristiques démographiques

L'âge moyen est de 58 ± 12 ans. Il n'y a pas de différence significative concernant le genre entre les deux groupes (83 % de sexe masculin dans le groupe SASC contre 81 % de sexe masculin dans le groupe non SASC ; $p=0.81$).

Les patients non porteurs d'un SASC ont tendance à avoir un IMC plus élevé que les patients porteurs d'un SASC ($25,6 \pm 5,0$ kg/m² contre $27,0 \pm 5,1$ kg/m² ; $p=0.13$).

Il n'y a pas de différence entre les 2 groupes concernant la prévalence de la fibrillation atriale (24 % dans le groupe SASC contre 24 % dans le groupe non SASC ; $p=0.98$) et la prévalence de la BPCO (14 % dans le groupe SASC contre 15 % dans le groupe non SASC ; $p=0.92$).

b) Caractéristiques cliniques

Concernant les paramètres cliniques à l'admission, il n'y a pas de différence sur le stade NYHA entre les 2 groupes (38 % stade III-IV de la NYHA dans le groupe SASC contre 44 % stade III-IV de la NYHA dans le groupe non SASC ; $p=0.62$).

c) Traitement médicamenteux

Les traitements médicamenteux à l'admission sont comparables entre les 2 groupes, notamment les bêtabloquants (97 % dans le groupe SASC contre 93 % dans le groupe non SASC ; $p=0.5$), les IEC ou ARA2 (79 % dans le groupe SASC contre 70 % dans le groupe non SASC ; $p=0.43$) et les anti-aldostérones (72 % dans le groupe SASC contre 68 % dans le groupe non SASC ; $p=0.72$).

d) Caractéristiques biologiques

Les patients SASC ont tendance à avoir un taux de Nt-proBNP plus élevée (2516 (739-5926) pg/ml contre 1540 (349-5149) pg/ml ; $p=0.27$) et une fonction rénale plus altérée (59 ± 25 ml/min contre 66 ± 26 ml/min ; $p=0.27$).

La pCO_2 est significativement plus basse chez les patients porteurs d'un SASC ($33,7 \pm 4,5$ mmHg contre $35,8 \pm 4,2$ mmHg ; $p=0.049$).

2 – Paramètres de fonction cardiaque et respiratoire

a) Paramètres échocardiographiques

Les patients SASC ont une fonction cardiaque globalement plus altérée que les patients non SASC (*tableau 2*), notamment une FEVG plus basse ($25 \pm 9 \%$ contre $29 \pm 9 \%$; $p= 0.03$).

Il n'y a pas de différence significative concernant le *strain* longitudinal global ($- 6,8 \pm 3,7 \%$ contre $- 8,0 \pm 3,8 \%$; $p=0.25$) et les marqueurs de fonction systolique ventriculaire droite comme le TAPSE (16 ± 6 mm contre 18 ± 5 mm ; $p=0.07$) et l'onde S ($9,4 \pm 3,1$ cm/s contre $10,2 \pm 2,5$ cm/s ; $p=0.11$).

b) Paramètres pléthysmographiques

L'analyse de la fonction respiratoire par spirométrie est présentée dans le *tableau 3*.

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant la fonction respiratoire, en particulier le coefficient de Tiffeneau ($70 \pm 8 \%$ contre $70 \pm 10 \%$; $p= 0.92$) et le VEMS ($85 \pm 19 \%$ contre $85 \pm 20 \%$; $p= 0.98$).

3 – Analyse des enregistrements polygraphiques respiratoires nocturnes

Les données polygraphiques de la population sont présentées dans le *tableau 4*.

Les patients porteurs d'un SASC présentent un SAS plus sévère que les patients non porteurs d'un SASC comme le montre les valeurs d'IAH ($31,4 \pm 20,7$ contre $19,2 \pm 14,7$; $p= 0.01$).

On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'IDO ($30,3 \pm 21,8$ contre $21,8 \pm 14,3$; $p=0.14$) et la saturation moyenne en O₂ ($91,9 \pm 2,6 \%$ contre $91,4 \pm 2,7 \%$; $p=0.49$).

4 – Paramètres fonctionnels pronostiques recueillis lors de l'épreuve d'effort cardio-métabolique (*tableau 5*)

a) Comparaison entre le groupe porteur d'un syndrome d'apnée du sommeil central et le groupe non porteur d'un syndrome d'apnée du sommeil central

La VO₂max Was, correspondant à la VO₂max exprimée en pourcentage d'une valeur théorique individuelle selon la méthode de Wasserman, apparaît significativement plus faible dans le groupe porteur d'un SASC (48,1 ± 19,3 % contre 56,4 ± 21,4 % ; p = 0.049) comparé au groupe non porteur d'un SASC.

Le score de PROBE apparaît significativement plus élevé dans le groupe porteur d'un SASC (0,820 ± 0,128 contre 0,715 ± 0,294 ; p=0.04) comparé au groupe non porteur d'un SASC.

b) Comparaison entre le groupe avec index apnée-hypopnée ≥ 15 et le groupe avec index apnée-hypopnée < 15

Lors d'une seconde analyse comparant le groupe présentant un IAH ≥ 15 au groupe présentant un IAH < 15 indépendamment du caractère obstructif ou central du SAS, certains paramètres fonctionnels apparaissent significativement plus altérés dans le groupe IAH ≥ 15 tels que la pente VE/VCO₂ (44 ± 11 contre 34 ± 7 ; p = 0.0003) et le score de PROBE (0,773 ± 0,264 contre 0,727 ± 0,206 ; p = 0.03).

5 – Analyse de survie

Deux patients (2.9 %) ont été perdus de vue au cours du suivi parmi les 70 patients de la cohorte. La durée de suivi était d'un an.

a) Comparaison entre le groupe porteur d'un syndrome d'apnée du sommeil central et le groupe non porteur d'un syndrome d'apnée du sommeil central

L'analyse de la courbe de survie (*Figure 6*) montre que dans le groupe porteur d'un SASC (n=29), 3 patients sont décédés, 2 patients ont été transplantés et 3 patients ont été implantés d'une assistance mono-ventriculaire gauche. Dans le groupe non porteur d'un SASC (n=39), 3 patients sont décédés et 5 patients ont été transplantés.

Il existe une tendance à une meilleure survie sans transplantation ni assistance cardiaque à 1 an dans le groupe non porteur d'un SASC (p=0.5).

b) Comparaison entre le groupe avec index apnée-hypopnée ≥ 15 et le groupe avec index apnée-hypopnée < 15

Au décours de la période de suivi (*Figure 7*), dans le groupe IAH ≥ 15 (n=44) 5 patients sont décédés, 5 patients ont été transplantés et 3 patients ont été implantés d'une assistance mono-ventriculaire gauche. Dans le groupe IAH < 15 (n=24), 1 patient est décédé et 2 patients ont été transplantés.

Il existe une tendance à une meilleure survie sans transplantation ni assistance cardiaque à 1 an dans le groupe présentant un IAH < 15 (p=0.13).

IV – Discussion

Notre étude montre que la présence d'un SASC chez le patient insuffisant cardiaque est corrélée à certains paramètres fonctionnels pronostiques péjoratifs connus de l'IC-FEA, en particulier une VO₂max Was abaissée et un score de PROBE élevé. Malgré cette corrélation, nous n'avons pas pu démontrer que le caractère central du SAS soit associé à une moindre survie dans cette population.

1 – Syndrome d'apnée du sommeil et échanges gazeux à l'effort

a) VO₂max et VO₂max Was

La VO₂max rapportée au poids est un paramètre historique dans l'évaluation du pronostic des patients insuffisants cardiaques. Le recueil de ce paramètre est nécessaire afin de déterminer quels sont les patients les plus sévères et potentiellement candidats à une transplantation cardiaque comme en témoignent les recommandations de la SITCP (10).

Dans notre étude, la VO₂max rapportée au poids n'est pas significativement différente entre le groupe SASC et non SASC (*tableau 5*). Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que les patients non SASC ont un IMC plus élevé (*tableau 1*) même si cela n'apparaît pas significatif probablement par un manque de puissance de l'étude. En effet, la VO₂max rapportée au poids surestime la gravité de l'IC chez les patients obèses (52).

Or, il est bien établi que les patients présentant un SAHOS sont en général plus obèses que les patients SASC dans une population de patients insuffisants cardiaques. Damy et *al.* ont montré dans une étude sur 384 patients présentant une IC-FEA que les patients porteurs d'un SAHOS ont un IMC plus élevé que les patients porteurs d'un SASC ($28 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ contre $27 \pm 5 \text{ kg/m}^2$, P, 0.05) (53).

La VO₂max Was permet, en utilisant la formule de Wasserman (50), de normaliser la VO₂max en fonction de la taille, de l'âge et du sexe. Dans notre étude, la VO₂max Was apparaît significativement plus altérée dans le groupe SASC comparé au groupe non SASC. Il apparaît donc intéressant d'utiliser la VO₂max Was dans notre pratique clinique en parallèle de la VO₂max classique afin de prédire de manière plus précise le pronostic des patients insuffisants cardiaques avec FEVG altérée (52).

b) Pente VE/VCO₂

La pente VE/VCO₂ est un puissant paramètre pronostique dans l'IC-FEA, considéré actuellement comme meilleur que la VO₂max (14,54) et faisant partie intégrante de l'évaluation pronostique en vue d'une transplantation cardiaque selon les recommandations de la SITCP (10).

Notre étude retrouve une franche tendance à l'élévation délétère de la pente VE/VCO₂ dans le groupe SASC versus le groupe non SASC. La pente VE/VCO₂ est plus élevée selon chez les patients présentant un SAS sévère indépendamment du caractère obstructif ou central du SAS.

Ces résultats vont dans le même sens que ceux d'Arzt et *al.* où les auteurs démontrent que la pente VE/VCO₂ est plus élevée chez les patients insuffisants cardiaques avec FEVG altérée porteurs d'un SASC avec IAH ≥ 15 comparés à ceux non porteurs d'un SASC (55).

c) Oscillation ventilatoire à l'effort (OVE)

Nous ne retrouvons pas de différence entre les différents groupes vis-à-vis de l'existence d'OVE. Les OVE sont des fluctuations lentes, amples et persistantes de la VE au cours de l'effort et leur recherche doit faire partie intégrante de l'évaluation du pronostic de l'IC lors de l'EECM au même titre que la VO₂max et la pente VE/VCO₂ (56). Il existe des liens physiopathologiques étroits entre les OVE et la RCS : leur présence est liée à une hypersensibilité des chémorécepteurs à la pCO₂ et une augmentation de la commande ventilatoire responsable d'une hyperventilation lors de l'IC (57).

Une des explications à l'absence de corrélation dans notre étude est l'absence de consensus quant au diagnostic des OVE rendant très subjective l'appréciation de ce paramètre (56).

d) Score de PROBE

Dans notre étude, nous retrouvons un score de PROBE significativement plus élevé chez les patients porteurs d'un SASC et également chez les patients présentant un IAH ≥ 15 indépendamment du caractère obstructif ou central du SAS. Guazzi et *al.* (16) ont démontré l'intérêt du score de PROBE dans une population de 695 patients présentant une IC-FEA sur un suivi de 2 ans avec comme critère de jugement principal la mortalité toute cause. Les auteurs ont observé, en analyse multivariée, que les OVE et la pente VE/VCO₂ ont une valeur pronostique significative contrairement à la VO₂max. Le score de PROBE, intégrant les trois paramètres VO₂max, pente VE/VCO₂ et OVE, a montré dans cette étude une meilleure puissance pronostique dans l'évaluation des patients insuffisants cardiaques à FEVG altérée lorsqu'ils avaient une VO₂max ≥ 10 mL/kg/min.

Il pourrait donc être intéressant et utile pour la pratique clinique de développer un score combiné utilisant la présence de troubles respiratoires centraux et le score de PROBE afin d'affiner l'évaluation pronostique des patients insuffisants cardiaques.

e) Stade clinique de dyspnée de la NYHA

Concernant le stade NYHA, nous n'avons pas retrouvé de différence entre le groupe SASC et non SASC, ce qui peut être expliqué par le caractère subjectif de cette donnée clinique dont l'appréciation dépend du médecin et du ressenti du patient. Par ailleurs, plusieurs études ont démontré la faible corrélation entre le stade NYHA et la VO₂max (58,59). Il semble en effet que le stade NYHA soit peu discriminant pour les stades intermédiaires de sévérité de l'IC, ce qui explique probablement que l'on ne retrouve pas de différence entre les différents groupes sur ce paramètre.

Au total, nous retrouvons dans l'IC-FEA des paramètres fonctionnels de mauvais pronostic tels qu'une VO₂max Was abaissée et un score de PROBE élevé chez les patients présentant un SAS. La sévérité du SAS, indépendamment de son étiologie, est également associée à une élévation délétère de la pente VE/VCO₂.

2 – Impact du syndrome d'apnée du sommeil dans la survie des patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée

a) Impact du caractère central ou obstructif du syndrome d'apnée du sommeil sur la survie

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans la survie à 1 an sans transplantation ni assistance cardiaque entre le groupe SAS et non SAS (*figure 6*) malgré que le groupe SAS présente un IAH plus élevée que le groupe non SAS (*tableau 4*).

Il existe une grande disparité dans la littérature en matière de survie des patients insuffisants cardiaques atteints de SAS. Certaines études sont en accord avec nos résultats, notamment Roebuck et *al.* (60) où sur une population de 78 patients atteints d'IC-FEA, aucune différence n'a été retrouvée en termes de mortalité sur un suivi de 52 mois selon la présence ou non d'un SAS, et quel que soit le type de SAS. En effet, dans cette étude comme dans la nôtre, les patients porteurs d'un SAS avaient un IAH plus élevé que les patients porteurs d'un SAHOS mais la mortalité au terme des 52 mois de suivi était comparable entre les 2 groupes.

Les raisons évoquées par Roebuck et *al.* (60), applicables également à notre étude, sont d'une part le jeune âge des patients (58 ± 12 ans dans notre étude) et d'autre part un important biais de sélection. En effet, notre étude a été menée dans un centre de référence de l'IC avec une typologie particulière de patients, référés dans la grande majorité des cas en vue d'une transplantation, d'une assistance cardiaque ou d'une optimisation du traitement de l'IC, ce qui n'est pas représentatif de l'ensemble de la population insuffisante cardiaque.

D'autres études sont en contradiction avec nos résultats, notamment Bakker et *al.* (61) retrouvant sur une population de 53 patients atteints d'IC-FEA avec un suivi sur 10 ans, une différence significative, avec une mortalité plus élevée chez les patients porteurs d'un SASC comparés aux patients présentant un SAHOS.

Nos travaux mis en perspective avec les données de la littérature montrent les difficultés à déterminer l'impact du SASC sur la survie des malades atteints d'IC-FEA, et la nécessité de poursuivre les investigations.

b) Impact de la sévérité du syndrome d'apnée du sommeil sur la survie

Dans notre travail, nous retrouvons une tendance à une meilleure survie sans transplantation ni assistance cardiaque chez les patients présentant un IAH < 15 comparés à ceux présentant un IAH \geq 15 (*figure 7*).

L'étude de Yumino et *al.* (62), réalisée sur 193 patients insuffisants cardiaques avec FEVG inférieure ou égale à 45 %, retrouvait une augmentation de la mortalité chez les patients présentant un IAH \geq 15 indépendamment du caractère obstructif ou central du SAS.

Ces résultats ont été observés uniquement dans le groupe porteur d'une cardiopathie d'étiologie ischémique, suggérant une susceptibilité de cette population aux conséquences délétères des épisodes apnéiques.

L'étude de Damy et *al.* (53) réalisée sur 384 patients atteints d'IC-FEA (FEVG inférieure à 45%), démontre également que la sévérité du SAS, indépendamment du caractère obstructif ou central, est un marqueur de mauvais pronostic dans l'insuffisance cardiaque.

Nos résultats sont en faveur d'un pronostic défavorable chez les patients insuffisants cardiaques à FEVG altérée en fonction de la sévérité du SAS

Les résultats de notre travail, bien que non statistiquement significatifs du fait d'un manque de puissance de l'étude lié au faible effectif de la population, sont comparable aux données actuelles de la littérature retrouvant un pronostic plus péjoratif chez les patients porteurs d'un SAS avec IAH \geq 15 toute étiologie confondue.

3 – Autres commentaires sur les caractéristiques cliniques et biologiques

Dans notre étude, les patients porteurs d'un SASC ont tendance à avoir un taux de Nt-proBNP plus haut, ce qui est en accord avec Damy et *al.* (53) suggérant que cette population présente une IC plus sévère et évoluée que les patients non porteurs d'un SASC.

Nous observons également, dans notre cohorte, une hypocapnie chez les patients porteurs d'un SASC comparés à ceux non porteurs d'un SASC, ce qui est logique au vu de la physiopathologie des apnées centrales (37,38). En effet, l'hyperventilation chronique au cours de l'IC entraîne une hypocapnie. L'apnée centrale survient lorsque la PaCO₂ passe en dessous du seuil d'apnée et persiste tant que la PaCO₂ reste sous le seuil d'apnée.

4 – Impact potentiel de notre étude sur l'évaluation pronostique des patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée

Les résultats décevants des dernières études de grandes envergures (45,47) visant à évaluer l'impact du traitement du SASC chez les patients insuffisants cardiaques ont remis en cause notre façon d'appréhender cette pathologie chez les malades atteints d'IC-FEA.

Nos travaux, mis en perspective avec les résultats d'études précédentes (33,53,55), montrent que le SASC du patient insuffisant cardiaque doit être considéré comme un marqueur pronostique péjoratif dans l'insuffisance cardiaque et l'expression de sa sévérité, plutôt qu'une réelle cible thérapeutique.

La présence d'un SASC et sa sévérité doivent vraisemblablement être intégrées par les différents spécialistes impliqués dans l'évaluation pronostique globale des patients présentant une IC-FEA afin d'optimiser au mieux le traitement médical et recourir si nécessaire à des thérapies plus agressives. En effet, les différents scores pronostiques actuellement utilisés, tels que le *Seattle Heart Failure Model* (9), n'intègrent pas le SASC, ce qui pourrait être revu dans les années futures si d'autres preuves sont apportées sur l'impact pronostique du SASC dans l'IC.

5 – Limites

Les limites principales de notre étude sont outre le caractère monocentrique de l'étude, le faible effectif de l'échantillon et la durée courte du suivi limitant la puissance de l'étude.

Il existe également un biais de recrutement car les patients trop fragiles, notamment les personnes âgées, incapables de réaliser une EECM n'ont pas été inclus car non adressés dans notre centre ou bien récusés à un projet de transplantation ou d'assistance cardiaque. Par ailleurs, environ 1/3 des patients de la cohorte avait présenté une décompensation cardiaque dans les 3 mois précédant l'inclusion, ce qui peut modifier dans une certaine mesure les résultats de l'enregistrement polygraphique et les paramètres recueillis au cours de l'EECM.

La lecture des enregistrements polygraphiques n'était pas réalisée en aveugle et une seule lecture a été faite sans relecture par un autre médecin.

Les EFR n'ont pu être réalisés pour certains patients, majoritairement du fait du caractère très symptomatique de l'IC ou du contexte de décompensation cardiaque récente.

V – Conclusion

Les troubles respiratoires du sommeil sont fréquents chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, en particulier le SASC. Les récents échecs d'études de grandes envergures sur la prise en charge thérapeutique du SASC du patient insuffisant cardiaque poussent à envisager les troubles respiratoires du sommeil centraux de ces patients comme un marqueur de risque, un paramètre pronostique, plus qu'une potentielle cible thérapeutique

Notre étude montre que la présence d'un SASC chez le patient insuffisant cardiaque est corrélée à certains paramètres fonctionnels pronostiques péjoratifs connus de l'IC-FA et plus particulièrement ceux recueillis au cours de l'EECM tels que la VO₂max exprimé en pourcentage d'une norme calculée selon l'équation de Wasserman et le score de PROBE.

Malgré cette corrélation, nous n'avons pas pu démontrer que le caractère central du SAS soit associé à une moindre survie, probablement par un manque de puissance de l'étude du fait d'une petite population de patients et d'une courte durée de suivi.

De futurs travaux devront s'attacher à confirmer que le SASC est un marqueur pronostique péjoratif du patient insuffisant cardiaque, et éventuellement permettre la création de scores de risque combinés avec les paramètres classiques comme la VO₂max selon Wasserman et le score de PROBE, permettant une meilleure stratification du risque de ces patients et une meilleure prise en charge thérapeutique.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil
20.07.2017
E. SERRANO

Vu le Président du Jury
le 17/7/2017
Pr GALINIER Michel
Service de Cardiologie
CHU TOULOUSE RANGUEIL - PIRAPAN
31059 TOULOUSE Cedex 9
RPPS : 10002872603

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques				
Population	Total (n=70)	SASC (n=29)	Non SASC (n=41)	p =
Age (ans)	58 ± 12	58 ± 12	58 ± 12	0,99
Sexe masculin, n (%)	57 (81)	24 (83)	33 (81)	0,81
IMC, kg/m ²	26,4 ± 5,1	25,6 ± 5,0	27,0 ± 5,1	0,13
Antécédents				
Diabète, n (%)	23 (33)	13 (45)	10 (24)	0,08
Hypertension, n (%)	23 (33)	12 (41)	11 (27)	0,21
Tabagisme, n (%)	18 (26)	7 (24)	11 (26)	0,8
Cardiopathie ischémique, n (%)	26 (37)	14 (48)	12 (29)	0,11
FA, n (%)	17 (24)	7 (24)	10 (24)	0,98
DAI, n (%)	26 (37)	11 (38)	15 (37)	0,91
Resynchronisation, n (%)	13 (19)	6 (21)	7 (17)	0,71
BPCO, n (%)	10 (14)	4 (14)	6 (15)	0,92
Clinique à l'admission				
NYHA classe III-IV, n (%)	29 (41)	11 (38)	18 (44)	0,62
Fréquence cardiaque, bpm	75 ± 15	73 ± 15	76 ± 16	0,49
PAS, mmHg	121 ± 23	119 ± 22	123 ± 23	0,47
PAD, mmHg	74 ± 14	74 ± 14	74 ± 15	0,92
Traitement à l'admission				
Béta-bloquant, n (%)	66 (94)	28 (97)	38 (93)	0,5
IEC/ARA2, n (%)	52 (74)	23 (79)	29 (70)	0,43
IRAN, n (%)	9 (13)	3 (10)	6 (15)	0,6
Anti-aldostérones, n (%)	49 (70)	21 (72)	28 (68)	0,72
Diurétiques de l'anse, n (%)	57 (81)	24 (83)	33 (80)	0,81
Biologie à l'admission				
Nt-proBNP, pg/mL	2043 (449-5081)	2516 (739-5926)	1540 (349-5149)	0,27
DFG (MDRD), mL/min	63 ± 25	59 ± 25	66 ± 26	0,27
Hématocrite, %	41 ± 5	41 ± 6	42 ± 6	0,6
Ferritinémie, ng/ml	258 (171-442)	292 (152-407)	258 (171-407)	0,6
Coeff sat transferrine, %	22,1 ± 8,7	21,4 ± 8,0	22,5 ± 9,2	0,65
HCO ₃ ⁻ , mmol/L	25,0 ± 3,3	24,3 ± 3,2	25,5 ± 3,4	0,15
pO ₂ , mmHg	85,5 ± 11,9	88,0 ± 12,2	83,9 ± 11,6	0,12
pCO ₂ , mmHg	34,9 ± 4,4	33,7 ± 4,5	35,8 ± 4,2	0,049*

SASC, syndrome d'apnée du sommeil central; IMC, indice de masse corporelle; FA, fibrillation atriale; DAI, défibrillateur automatique implantable; BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive; PAS, pression artérielle systolique; PAD, pression artérielle diastolique; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion à l'angiotensine; ARA2, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine de type 2; IRAN, inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine; DFG, débit de filtration glomérulaire
* signification statistique p < 0.05

Tableau 2 : Paramètres échographiques de la fonction systolique ventriculaire gauche et droite

	Total (n=70)	SASC (n=29)	Non SASC (n=41)	p =
Fonction cardiaque				
FEVG, %	27 ± 9	25 ± 9	29 ± 9	0,03*
Volume OG, mL	48 ± 16	54 ± 18	44 ± 14	0,01*
Strain longitudinal global, - %	7,5 ± 3,7	6,8 ± 3,7	8,0 ± 3,8	0,25
TAPSE, mm	17 ± 5	16 ± 6	18 ± 5	0,07
Onde S, cm/s	9,8 ± 2,8	9,4 ± 3,1	10,2 ± 2,5	0,11

SASC, syndrome d'apnée du sommeil central; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche; OG, oreillette gauche; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; onde S, pic de l'onde S en mode Doppler tissulaire pulsé à l'anneau tricuspide

* signification statistique $p < 0.05$

Tableau 3 : Evaluation de la fonction respiratoire : paramètres de spirométrie

	Total (n=55)	SASC (n=24)	Non SASC (n=31)	p =
Fonction respiratoire				
Tiffeneau, %	70 ± 9	70 ± 8	70 ± 10	0,92
VEMS, % de la théorique	85 ± 19	85 ± 19	85 ± 20	0,98
CVF, % de la théorique	94 ± 19	95 ± 22	93 ± 16	0,73
CPT, % de la théorique	84 ± 14	82 ± 16	85 ± 13	0,47
VR, L	1,6 ± 0,5	1,5 ± 0,5	1,6 ± 0,4	0,27

SASC, syndrome d'apnée du sommeil central; VEMS, volume expiratoire maximal par seconde; CVF, capacité vitale forcée; CPT, capacité pulmonaire totale; VR, volume résiduel

* signification statistique $p < 0.05$

Tableau 4 : Caractéristiques polygraphiques selon la présence ou non d'un syndrome d'apnée du sommeil central

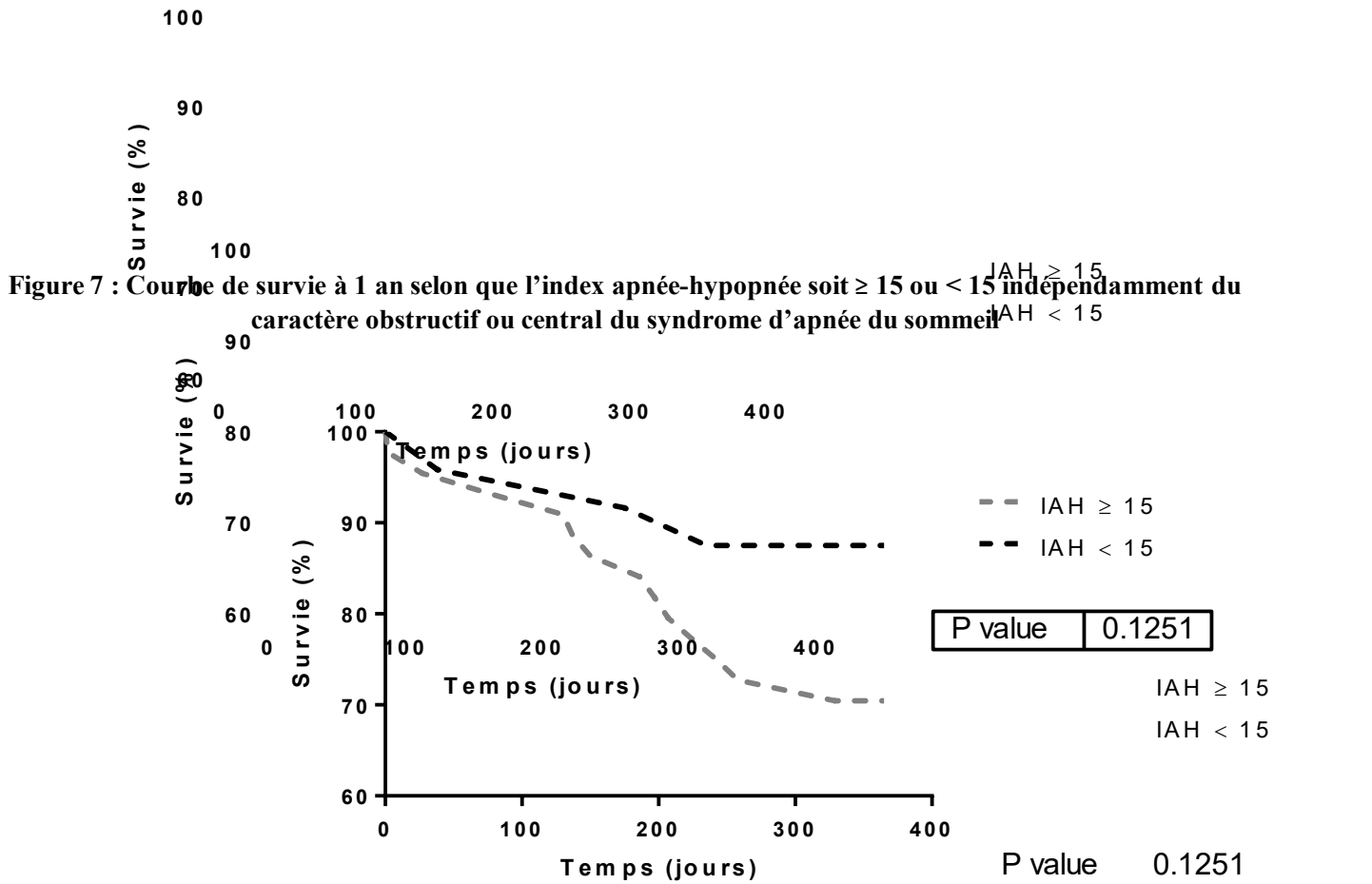
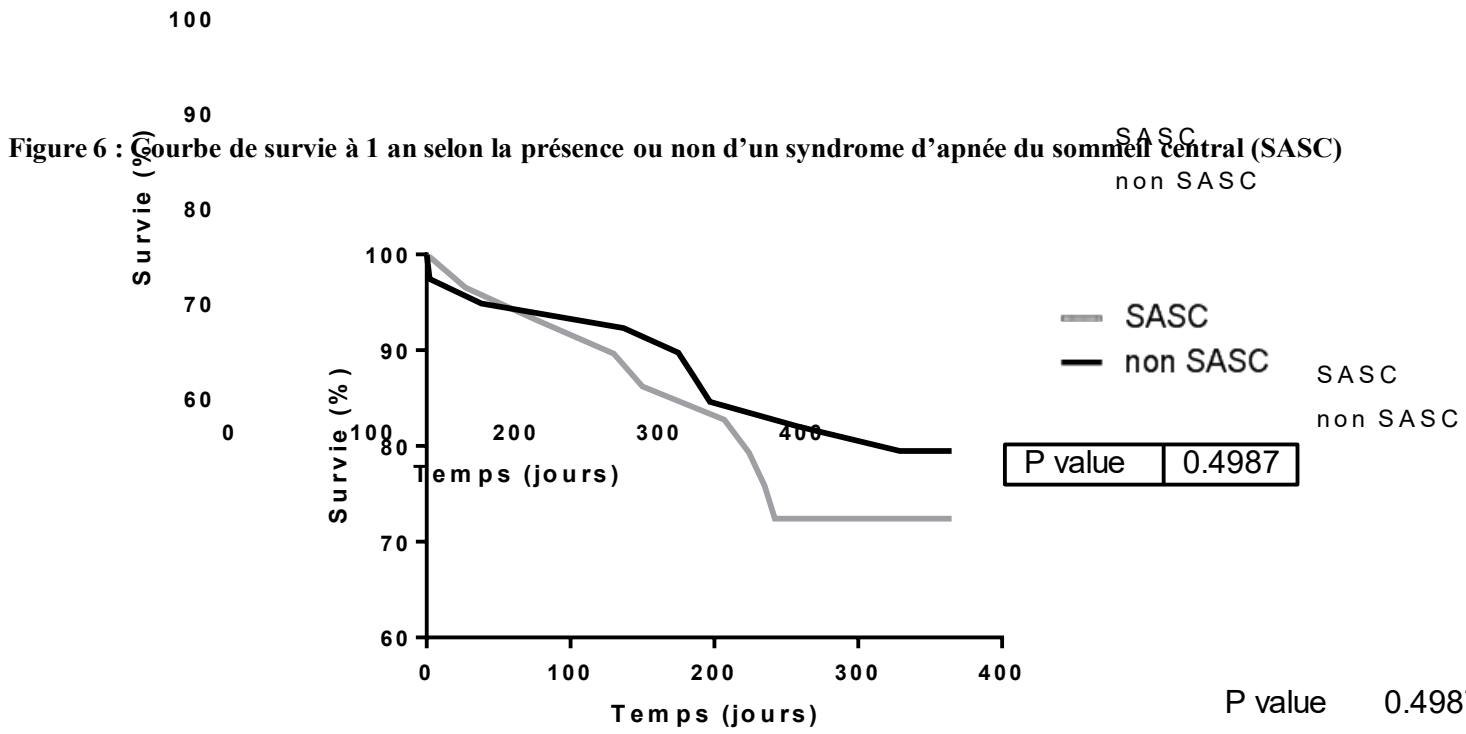
	Total (n=70)	SASC (n=29)	Non SASC (n=41)	p =
Caractéristiques polygraphiques				
IAH, nbre /h	24,3 ± 18,3	31,4 ± 20,7	19,2 ± 14,7	0,01*
IDO, nbre /h	24,8 ± 17,7	30,3 ± 21,8	21,8 ± 14,3	0,14
durée moy d'apnée, sec	21 ± 8	20 ± 7	21 ± 8	0,82
SaO2 moy, %	91,6 ± 2,6	91,9 ± 2,6	91,4 ± 2,7	0,49
SaO2 minimum, %	79,1 ± 11,3	79,6 ± 14,9	78,7 ± 8,3	0,13
temps SaO2 < 90 %, %	9 (2,0-34,4)	12,7 (3,8-28,4)	7,9 (2,0-40,6)	0,81

SASC, syndrome d'apnée du sommeil central; IAH, index apnée/hypopnée; IDO, index de désaturation en oxygène; SaO2, saturation en oxygène; moy, moyenne
 * signification statistique p < 0.05

Tableau 5 : Paramètres fonctionnels pronostiques à l'épreuve d'effort cardio-métabolique

	Total (n=70)	SASC (n=29)	Non SASC (n=41)	p =	IAH ≥ 15 (n=44)	IAH < 15 (n=26)	p =
Capacité à l'effort							
VO2max, mL/kg/min	14 ± 5	13 ± 4	16 ± 6	0,08	13 ± 5	15 ± 5	0,13
VO2max Was, %	53,2 ± 21,0	48,1 ± 19,3	56,4 ± 21,4	0,049*	52,4 ± 22,6	54,8 ± 18,3	0,32
pente VE/VCO2	41 ± 11	43 ± 12	39 ± 9	0,06	44 ± 11	34 ± 7	0,0003*
OVE, n (%)	18 (26)	8 (28)	10 (24)	0,38	11 (25)	7 (27)	0,43
score de PROBE	0,758 ± 0,244	0,820 ± 0,128	0,715 ± 0,294	0,04*	0,773 ± 0,264	0,727 ± 0,206	0,03*

SASC, syndrome d'apnée du sommeil central; EECM, épreuve d'effort cardio-métabolique; VO2max, consommation maximale en oxygène au cours de l'effort; VO2max Was, consommation maximale en oxygène au cours de l'effort selon la méthode de Wasserman; OVE, oscillation ventilatoire à l'effort
 * signification statistique p < 0.05



Bibliographie

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
2. Delepaul B, Robin G, Delmas C, Moine T, Blanc A, Fournier P, et al. Who are patients classified within the new terminology of heart failure from the 2016 ESC guidelines? *ESC Heart Fail*. 2017 May;4(2):99–104.
3. L'état de santé de la population en France - Rapport de la DREES 2011 -73:296-299
4. De Peretti C, Pérel C, Tuppin P, Iliou MC, Juillière Y, Gabet A, et al. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé ». *BEH* 2014;(9-10):172-81.
5. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillière Y, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014 Mar;107(3):158–68.
6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993–1004.
7. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng Z-J, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJJ, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Jun 3;160(11):774–84.
8. He FJ, Burnier M, Macgregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(24):3073–80.
9. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):1424–33.
10. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2016 Jan;35(1):1–23.
11. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014 Oct;2(5):429–36.
12. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991 Mar;83(3):778–86.

13. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007 May 8;115(18):2410–7.
14. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J*. 2002 Mar;143(3):418–26.
15. Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M, Guazzi MD, Gruppo di Studio Fisiologia dell'Esercizio, Cardiologia dello Sport e Riabilitazione Cardiovascolare of the Italian Society of Cardiology. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: an unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J*. 2007 May;153(5):859–67.
16. Guazzi M, Boracchi P, Arena R, Myers J, Vicenzi M, Peberdy MA, et al. Development of a cardiopulmonary exercise prognostic score for optimizing risk stratification in heart failure: the (P)e(R)i(O)dic (B)reathing during (E)xercise (PROBE) study. *J Card Fail*. 2010 Oct;16(10):799–805.
17. Dickens C. *The Posthumous Papers of the Pickwick Club (Complete)*. Library of Alexandria; 1862. 949 p.
18. Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med*. 1956 Nov;21(5):811–8.
19. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res*. 1966 Feb;1(2):167–86.
20. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science*. 1973 Aug 31;181(4102):856–8.
21. Escourrou P, Meslier N, Raffestin B, Clavel R, Gomes J, Hazouard E, et al. [Which clinical approach and which diagnostic procedures for obstructive sleep apnea syndrome?]. *Rev Mal Respir*. 2010 Oct;27 Suppl 3:S115-123.
22. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):597–619.
23. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999 Aug 1;22(5):667–89.
24. Frija-Masson J, Wanono R, Robinot A, d'Ortho M-P. [Central sleep apnoea syndrome]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2017 Apr;46(4):413–22.
25. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, 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 Mar;163(3 Pt 1):608–13.

26. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):685–9.
27. 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 Apr 29;328(17):1230–5.
28. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 1;165(9):1217–39.
29. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 1;167(9):1181–5.
30. Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. *Curr Genomics*. 2009 Apr;10(2):119–26.
31. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007 Feb;131(2):595–607.
32. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998 Jun 2;97(21):2154–9.
33. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail*. 2007 Mar;9(3):251–7.
34. Paulino A, Damy T, Margarit L, Stoïca M, Deswarte G, Khouri L, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in a 316-patient French cohort of stable congestive heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009 Mar;102(3):169–75.
35. Oldenburg O. Cheyne-stokes respiration in chronic heart failure. Treatment with adaptive servoventilation therapy. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2012;76(10):2305–17.
36. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 18;166(16):1716–22.
37. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation*. 2003 Apr 8;107(13):1822–6.
38. Kasai T. Sleep apnea and heart failure. *J Cardiol*. 2012 Aug;60(2):78–85.
39. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su M-C, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1598–605.
40. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol*. 2013 Mar 1;591(5):1179–93.

41. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003 Apr 1;107(12):1671–8.
42. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med*. 1996 Aug 22;335(8):562–7.
43. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 15;173(2):234–7.
44. Bordier P, Lataste A, Hofmann P, Robert F, Bourenane G. Nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a systematic review. *Sleep Med*. 2016 Jan;17:149–57.
45. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Nov 10;353(19):2025–33.
46. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation*. 2007 Jun 26;115(25):3173–80.
47. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho M-P, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17;373(12):1095–105.
48. Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Assisted ventilation for heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Eur Respir J*. 2002 Oct;20(4):934–41.
49. Dohi T, Kasai T, Narui K, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, et al. Bi-level positive airway pressure ventilation for treating heart failure with central sleep apnea that is unresponsive to continuous positive airway pressure. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2008 Jul;72(7):1100–5.
50. Wasserman K. The anaerobic threshold: definition, physiological significance and identification. *Adv Cardiol*. 1986;35:1–23.
51. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest*. 2003 Aug;124(2):720–7.
52. Pozzo J, Fournier P, Lairez O, Vervueren P-L, Delmas C, Elbaz M, et al. Obesity Paradox: Origin and best way to assess severity in patients with systolic HF. *Obes Silver Spring Md*. 2015 Oct;23(10):2002–8.
53. Damy T, Margarit L, Noroc A, Bodez D, Guendouz S, Boyer L, et al. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012 Sep;14(9):1009–19.

54. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*. 2004 Feb;147(2):354–60.
55. Arzt M, Harth M, Luchner A, Muders F, Holmer SR, Blumberg FC, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):1998–2003.
56. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJS, Conraads V, et al. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2014 Sep;16(9):929–41.
57. Piepoli MF, Ponikowski PP, Volterrani M, Francis D, Coats AJ. Aetiology and pathophysiological implications of oscillatory ventilation at rest and during exercise in chronic heart failure. Do Cheyne and Stokes have an important message for modern-day patients with heart failure? *Eur Heart J*. 1999 Jul;20(13):946–53.
58. van den Broek SA, van Veldhuisen DJ, de Graeff PA, Landsman ML, Hillege H, Lie KI. Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992 Aug 1;70(3):359–63.
59. Rostagno C, Galanti G, Comeglio M, Boddi V, Olivo G, Gastone Neri Serneri G. Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2000 Sep;2(3):273–80.
60. Roebuck T, Solin P, Kaye DM, Bergin P, Bailey M, Naughton MT. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J*. 2004 May;23(5):735–40.
61. Bakker JP, Campbell AJ, Neill AM. Increased mortality risk in congestive heart failure patients with comorbid sleep apnoea: 10-year follow up. *Intern Med J*. 2012 Nov;42(11):1264–8.
62. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart Br Card Soc*. 2009 May;95(10):819–24.

Troubles respiratoires du sommeil, paramètres fonctionnels et survie dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée : étude observationnelle monocentrique

RESUME :

But de l'étude : Les troubles respiratoires du sommeil sont fréquents chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC). L'impact du syndrome d'apnée du sommeil central (SASC) sur le pronostic des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée (IC-FEA) est source de débat avec des données contradictoires dans la littérature.

Objectif : Déterminer les liens entre les troubles respiratoires du sommeil et certains paramètres fonctionnels pronostiques de l'IC, ainsi que leur association avec la survie dans une population de patients atteints d'IC-FEA

Matériel et Méthodes : Soixante-dix patients atteints d'IC-FEA ont été inclus de manière prospective et ont bénéficié d'une échocardiographie, d'une polygraphie respiratoire nocturne, d'une épreuve d'effort cardio-métabolique et d'explorations fonctionnelles respiratoires. Nous avons également étudié la survie sans transplantation ni assistance cardiaque au décours d'une période de suivi d'un an.

Résultats : Le groupe porteur d'un SASC comportait 29 patients et le groupe non porteur d'un SASC 41 patients. Les patients porteurs d'un SASC présentaient des paramètres fonctionnels péjoratifs à l'effort comparés aux patients non porteurs d'un SASC, notamment concernant la VO₂max selon l'équation de Wasserman ($p=0.049$) et le score de PROBE ($p=0.04$). Malgré cette corrélation, nous n'avons pas pu démontrer que le caractère central du SAS soit associé à une moindre survie dans cette population ($p=0.49$).

Discussion : De futurs travaux devront s'attacher à confirmer que le SASC est un marqueur pronostique péjoratif du patient insuffisant cardiaque, et éventuellement permettre la création de scores de risque combinés avec les paramètres classiques comme la VO₂max selon Wasserman et le score de PROBE, permettant une meilleure stratification du risque de ces patients et une meilleure prise en charge thérapeutique

TITRE EN ANGLAIS : Sleep-disorder breathing, functional parameters and survival in heart failure with reduced ejection fraction: a monocentric observational study

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

MOTS-CLÉS : Insuffisance cardiaque, Apnée du sommeil, Survie, VO₂max, score PROBE

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pauline FOURNIER