

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1527

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Elise REDUREAU

Le 13 avril 2018

EVOLUTION DES TROUBLES RESPIRATOIRES DU SOMMEIL SOUS
ENTRESTO® CHEZ L'INSUFFISANT CARDIAQUE CHRONIQUE

Directeur de thèse : Dr Sandrine PONTIER-MARCHANDISE

JURY

Monsieur le Professeur DIDIER Alain	Président
Monsieur le Professeur BOURDIN Arnaud	Assesseur
Monsieur le Professeur GALINIER Michel	Assesseur
Madame le Docteur PONTIER-MARCHANDISE Sandrine	Assesseur
Madame le Docteur FOURNIER Pauline	Suppléant
Monsieur le Docteur JAFFUEL Dany	Membre Invité

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétiq
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVÉAU Dominique	Néphrologie	M. LEBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAVAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
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 (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention		
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	P.U. Médecine générale	
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. KAMAR Nassim	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
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 (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	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

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Poi Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. BIETH Eric	Génétique	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. HAMDI Safouane	Biochimie	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GASQ David	Physiologie
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement	Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	M. VERGEZ François	Hématologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Leila

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Au Professeur Didier, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre accompagnement tout au long de ces quatre années d'internat. J'emmène avec moi en Vendée, les compétences acquises auprès de vos équipes et un très bon souvenir de la pneumologie Toulousaine.

Au Professeur Galinier, merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci pour votre enseignement charismatique, vous et votre service m'avez ouvert les yeux sur la complexité et la richesse de votre belle spécialité.

Au Professeur Bourdin, merci de me faire l'honneur de votre présence pour juger et apprécier mon travail. Merci d'avoir accepté ma participation à l'étude occitane SAS-ENTRESTO et l'utilisation des données Montpellieraines.

Au Docteur Pontier, merci Sandrine de m'avoir accompagné dans ce travail qui a demandé à la fois anticipation, rigueur, motivation et précision. Tu as été tout au long de mon internat un pilier pour ma formation et un exemple de sérieux, je te remercie et vais tenter de perpétuer ton exemple au-delà des frontières de Midi-Pyrénées !

Au Docteur Fournier, merci Pauline, tu es une chef en or, tu as réussi à me faire apprécier la cardiologie ! Merci pour ton accueil à la 63, pour ton soutien et pour ta gentillesse. Bonne continuation à toi, à Joffrey et à toute votre petite famille.

Au Docteur Jaffuel, vous m'avez été d'une aide, d'un soutien et d'un réconfort irremplaçable durant ce travail. Votre expertise m'a permis d'aller plus loin au cœur du sujet de notre étude.

A tous les médecins qui ont jalonné mon parcours :

A mes chefs de la 2A, mon premier service : Julien, merci pour ton écoute attentive et pour l'implication que tu mets dans notre formation. Mr Hermant, vous resterez pour moi à tout jamais le Dieu de l'endoscopie, merci pour votre accessibilité et votre bienveillance. Gavin, la précision, l'humilité, la pédagogie, la douceur, les adjectifs ne manquent pas pour te décrire. Laurence, l'efficacité discrète, tu es un modèle d'humanité pour moi. Nicolas, tu as été et tu resteras mon premier chef de clinique, mon premier modèle de sérénité et de bonne humeur en toute circonstance, le charme en plus.

A Mr Domergue, François, vous resterez mon papa de la pneumologie. Merci d'avoir appris au petit oiseau sorti du nid à voler de ses propres ailes.

A Marlène, ta rigueur et ta justesse m'ont toujours impressionné, et permis d'avancer. Aurélie, tu es un modèle de réussite et d'intelligence, sûrement la plus brillante pneumologue que je connaisse, je peux garder ton numéro pour mes avis... ?! Grégoire, ton sérieux teinté d'humour te rend à la fois accessible et inégalable, merci pour ton infinie pédagogie.

A Malika, mon modèle d'équilibre entre vie professionnelle épanouie et vie privée.

A Damien, un CCA comme on les aime : drôle, sérieux, efficace, j'espère être un jour à ton niveau.

A la team de Montauban, MCP la folie douce, Domi la justesse de l'expérience, François l'homme de la situation et Sarah l'équilibre et la bonne humeur, comment ne pas se plaire à vos côtés.

A Marion, la gentillesse incarnée, ta douceur et ton humilité te valoriseront toujours, merci pour tout, pour ton soutien et tes stats en ce dernier semestre décisif.

Aux chefs que je n'ai pas cités mais quand même côtoyés, Elise, Laurent Têtu, Kamila, Laurent Guilleminault, Mme Rouquet, Claire Mailhol, Mme Pujazon...

Aux anesthésistes, toujours là pour venir au secours des pneumologues ! Isabelle, Olivier, Magda...

Aux médecins des cliniques Toulousaines qui m'ont permis de me rendre compte qu'on peut faire de la bonne pneumologie ailleurs qu'au CHU !

A mes co-internes: Chloé, Tiara, Sihem, Myriam, Audrey, Louis, Fafa, Emilie, Florian, Sylvain, Laurent, Guillaume, Samy, Raphaëlle, Lise, Simon, Nicolas, Louisiane, Xavier, Mathilde, Valentin,

Merouane, Jean, Thomas (le risque en voulant citer tout le monde, c'est d'en oublier !) L'équipe
quoi !

A mes co-internes de cardio, devenues un peu plus, Cazalbou et Cariou, je crois que je suis
tombée sur les internes de cardio Toulousaines les plus cool ! Votre énergie et votre capacité de
travail m'ont beaucoup impressionnée, ce stage aurait été beaucoup plus difficile sans vous.

A tous les infirmiers et infirmières que j'ai côtoyés durant mes stages, je ne prendrais pas le parti
d'en citer quelques-uns, au risque d'en blesser trop d'autres ! Merci pour votre
accompagnement, les internes seraient bien perdus sans vous !!!

A ma plus grande richesse, ma famille :

A mon papa et ma maman, merci de votre soutien, vos encouragements et votre confiance depuis ces longues années d'étude. J'ai toujours vu dans vos yeux la confiance que vous m'accordez, cela m'a permis d'aller aussi loin, sans ressentir une trop forte pression, c'est grâce à vous que j'ai réussi médecine et grâce à vous que j'ai su trouver mon équilibre.

A mes frère et sœurs, David, Marie, Sophie, Céline, il n'y a pas de mots pour décrire l'amour filial, il coule dans nos veines et je sais que jamais rien ni personne ne pourra l'estomper.

David, mon grand frère préféré, ton amour distant est perceptible même sans être exprimé, avec Marie Ange, Noah et Inès, vous formez une famille pétillante.

Marie, ma grande sœur, exemple d'intelligence intellectuelle et affective. Tu m'as ouverte à la littérature (un peu), la musique, le sport, les langues... Je n'aurais pas été la même Zoziotte sans toi. Je vous souhaite le meilleur avec Roddy, ton doux mari.

Soso, notre proximité psychique va bientôt aussi être physique ! Je me réjouis de pouvoir continuer de vivre ma vie à tes côtés et d'être là pour toi, bon et pour Nono aussi, il est sympa quand même !

Cécé, mon bébé Cécé, toi tu t'es éloignée, j'espère que tu suivras l'exemple de ta grande sœur chérie et que tu rentreras toi aussi ! En attendant on viendra vous voir, toi et Frolent, les montagnards !

A ma deuxième famille, Anne-Francoise et Vonvon, Charline, François, Camilloute et Constance, j'ai passé presque autant de temps avec vous qu'avec ma première famille ces 10 dernières années, pour mon plus grand bonheur ! Merci d'être là pour ce moment si important pour moi.

A mes ami(e)s :

A mes amies de toujours, Vio, Mélie, Apo, Michmouch. Tellement d'années passées ensemble, tellement d'étapes, tellement de caps, tellement de moments banaux, la vraie vie quoi ! Je serai toujours là pour vous comme vous l'êtes pour moi !

Aux ami(e)s de médecine (et d'avant), à ma Marie d'amour, l'amitié la vraie, celle où on n'a pas besoin de se dire qu'on s'aime, j'ai passé des moments inoubliables de travail et d'amusement avec toi, et encore d'autres à venir, avec J-Bouille !

A mon Alinou, mon petit bébé, j'ai adoré te mater mais pas que, tu m'as apporté tellement de fraîcheur et de bienveillance, ce grain de folie et d'insouciance incalculée ! Ne change rien !

A Didou, un exemple de gentillesse et de réussite, tu arrives à entreprendre tellement de choses de front, tu resteras un modèle de vie pour moi. Je vais pouvoir mieux m'en imprégner depuis la Vendée ! Attention Manu, Adèle et Babydou, on arrive !

A Pample et Karolina, le plus beau couple franco-anglais du monde ! Vous êtes des warriors tous les trois, ni les montagnes ni les publis ni la réa néonats ne vous font peur ! Et moi je vous soutiendrai toujours !

A ma Claire d'amour, hâte de recréer des nouveaux moments de vie avec toi ! Ça fait décidément trop longtemps !

A Lina, la princesse Marocco-Libanaise la mieux intégrée à Angers, tu laisses un nuage de paillettes d'amour partout où tu passes. A Kevin, toujours là pour faire la fête, tu sais rendre joyeux chaque moment. Au gros Flo, ta femme Elo et votre princesse Marianne, à Anna le petit cochon de lait et à tous les compères de l'externat.

A Nico et Guigui, des parties de Guitar hero aux footings au Lac de Maine, vous avez su rester proches malgré la distance, j'espère qu'il en restera autant pour longtemps.

Aux amis de la Pom, à Luc et Emilie : le couple de légende, inséparables et tellement uniques, avec Paulino vous formez un trio de feu ! A Matéo lindo, mathieu le beau, le colombiano, je te kiffe ! Et ta femme, ça ne saurait tarder ! A Dédé porn, j'espère que tu vas continuer les films malgré ton tassement vertébral, hâte de mieux connaître Benjamin. A Marie et Simon, j'espère que les jumeaux vont bien s'entendre ! A Coluche et Claire, Alexis, Aurélien (le 38 1^{er} étage se souviendra de toi à jamais !), A Tibo et Stef, Nico et Ambre, Julie et Jean Mi, Bat, Thomas...

Aux amis de Toulouse, à ma Sanchou d'amour et son Bardy une belle rencontre comme on en fait rarement, j'espère qu'on restera proches malgré la distance, mais mon petit doigt me dit qu'il saura nous remettre sur le même chemin. A ma Tiata, l'extravagance Niçoise comme je l'imaginai avant de te rencontrer, tu me fais rire, tu me fais divaguer et rêver, nous avons été éloignées ces dernières années mais tu resteras quelqu'un qui compte. A Camille, tellement de points communs, on n'a pas fini de comparer nos ventres et nos ressentis, je suis heureuse de partager ça avec toi. A Zaz et Nico, merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre bonne humeur Aveyronnais ! Et merci de nous avoir présenté Violaine et Loïc, coup de foudre amical. A Sihem deux stages comme co-internes c'était pas de trop ! Audrey et Sarah là ou vous êtes j'espère que vous avez une pensée pour moi ! Aurélie, Emilie, Lise, Myriam, Philippine, Aurélien, Sysy...

A mon amour :

A Maxime, l'amour de ma vie, tu es la plus belle chose qui me soit arrivée, mais j'ai bien peur que l'amour que je ressens pour toi ne soit bientôt égalé !

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1527

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Elise REDUREAU

Le 13 avril 2018

EVOLUTION DES TROUBLES RESPIRATOIRES DU SOMMEIL SOUS
ENTRESTO® CHEZ L'INSUFFISANT CARDIAQUE CHRONIQUE

Directeur de thèse : Dr Sandrine PONTIER-MARCHANDISE

JURY

Monsieur le Professeur DIDIER Alain	Président
Monsieur le Professeur BOURDIN Arnaud	Assesseur
Monsieur le Professeur GALINIER Michel	Assesseur
Madame le Docteur PONTIER-MARCHANDISE Sandrine	Assesseur
Madame le Docteur FOURNIER Pauline	Suppléant
Monsieur le Docteur JAFFUEL Dany	Membre Invité

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION	5
1. Insuffisance cardiaque chronique	6
a. Définition et diagnostic	6
b. Prévalence	9
c. Morbi-mortalité.....	9
d. Coûts.....	12
2. Les troubles respiratoires du sommeil (TRS) dans l'insuffisance cardiaque	13
a. Définition clinique et polygraphique.....	13
b. Types d'évènements.....	14
i. Les apnées	14
ii. Les hypopnées	15
iii. Désaturations	16
c. Prévalence :	18
d. Morbi-mortalité.....	20
e. Physiopathologie et conséquences cardiovasculaires des TRS.....	22
i. L'insuffisance cardiaque comme cause des TRS	23
ii. Les TRS comme cause de l'insuffisance cardiaque.....	27
f. Symptomatologie	27
3. Traitements de l'ICC	30
a. Traitement médicamenteux.....	30
i. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine de type 2 (ARA 2).....	30
ii. Bêta bloquants	31
iii. Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes : spironolactone et épéplerone	32
iv. Diurétiques	32
b. Traitement non médicamenteux.....	33
i. Défibrillateur automatique implantable (DAI)	33
ii. Resynchronisation	33
iii. Assistance ventriculaire gauche	34
iv. Transplantation cardiaque	34
4. Traitement des TRS chez l'ICC	35
a. Oxygénothérapie	36
b. CO ₂	38

c.	Pression Positive Continue (PPC)	39
i.	PPC et apnées obstructives	39
ii.	PPC et apnées centrales	39
d.	VAA	41
e.	Resynchronisation	44
f.	Traitement médicamenteux.....	45
5.	Entresto	47
	MATERIELS ET METHODES	50
1.	Objectifs de l'étude	50
2.	Matériels et méthodes	51
a.	Descriptif de l'étude	51
b.	Population étudiée :	51
c.	Protocole d'étude et suivi	52
d.	Analyse statistique	55
	RESULTATS.....	56
1.	Population globale.....	56
a.	Données générales d'inclusion.....	56
b.	Données cardiologiques	57
c.	Données sur la qualité de vie	59
d.	Données des TRS à l'inclusion	61
2.	Etude en sous-groupes	63
a.	Données générales	64
b.	Données des TRS	65
3.	Evolution des TRS sous Entresto	66
a.	Prescription d'Entresto.....	66
b.	Suivi respiratoire et des TRS.....	67
i.	Evolution dans la population globale	67
ii.	Evolution dans le groupe SAS central.....	69
iii.	Evolution dans le groupe SAS obstructif ou combiné	72
iv.	Evolution dans le sous-groupe PPC	73
	DISCUSSION	74
	CONCLUSION	81
	BIBLIOGRAPHIE.....	82
	ANNEXES.....	88

TABLE DES ILLUSTRATIONS :

FIGURES :

Figure 1: Apnées centrale et obstructive	14
Figure 2: Hypopnée	15
Figure 3: Physiopathologie respiratoire du sommeil normal.....	22
Figure 4: Physiopathologie des TRS chez l'ICC	23
Figure 5: PEC SAS dans l'ICC à FEVG altérée.....	36
Figure 6: Physiopathologie de l'Entresto.....	47
Figure 7: Protocole de suivi	54
Figure 8 : Comorbidités dans la population étudiée	57
Figure 9 : Répartition de la population étudiée selon la FEVG	57
Figure 10 : Répartition de la population étudiée selon le grade NYHA	58
Figure 11: Traitements dans la population étudiée à l'inclusion	58
Figure 12: Répartition des types de cardiopathie dans la population étudiée.....	59
Figure 13: Répartition du score de somnolence d'Epworth dans la population étudiée.....	60
Figure 14: Fatigue, somnolence et qualité de vie selon les TRS.....	60
Figure 15: IAH global dans la population générale.....	61
Figure 16: Flow chart.....	63
Figure 17: Evolution de l'IAH global sous Entresto dans la population globale	68
Figure 18: Evolution de l'IAH global dans le groupe SAS central	70
Figure 19: Evolution de l'IAH central dans le groupe SAS central	70
Figure 20: Evolution de l'IAH obstructif dans le groupe central	71
Figure 21: Evolution de l'IAH obstructif dans le groupe SAS obstructif	73

TABLEAUX :

Tableau 1: Mortalité dans l'ICC	11
Tableau 2: prévalence des TRS dans l'ICC	19
Tableau 3: Traitement médicamenteux des TRS dans l'ICC, d'après Jaffuel.....	46
Tableau 4: Visites.....	54
Tableau 5: Caractéristiques de la population globale	56
Tableau 6: Données des TRS à l'inclusion dans la population globale	61
Tableau 7: Caractéristiques des sous-groupes à l'inclusion	64
Tableau 8: Données des TRS à l'inclusion en fonction des groupes.....	65
Tableau 9: Données de la population globale avant et après Entresto	67
Tableau 10: Données des TRS avant et après dans le groupe 1 (SAS central)	69
Tableau 11: Données des TRS avant et après dans le groupe 2 (SAS obstructif ou combiné).....	72

ABREVIATIONS

ICC : Insuffisance cardiaque chronique

NYHA : New York Heart Association

BNP : brain natriuretic peptide

NT pro BNP :

VG : ventricule gauche

VD : ventricule droite

FEVG : fraction d'éjection du VG

ETT : échographie trans-thoracique

OG : oreillette gauche

TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

PAP : pression artérielle pulmonaire

ECG : électrocardiogramme

IRM : imagerie par résonance magnétique

HTA : hypertension artérielle

AASM : American academy of sleep medicine

IAH : Index d'apnée hypopnée

SAS : Syndrome d'apnée du sommeil

TRS : trouble respiratoire du sommeil

RCS : respiration de Cheyne Stockes

PPC : pression positive continue

VAA : ventilation auto-asservie

ASV : ventilation servo assistée

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) est une pathologie fréquente et grave. La morbi-mortalité est en partie liée à des troubles respiratoires du sommeil qui, par des mécanismes d'hypoxémie et de stimulation sympathique, entretiennent des effets compensateurs délétères.

Ainsi, le dépistage et la prise en charge thérapeutique de ces troubles respiratoires du sommeil (TRS) doivent faire partie intégrante du projet de soin des patients insuffisants cardiaques chroniques. Les moyens du dépistage, dont l'accessibilité en France en permet une utilisation élargie doivent être adaptés aux conséquences thérapeutiques qui en découlent. Leur utilisation en pratique courante doit permettre une amélioration de la connaissance de leur physiopathologie afin d'en optimiser la prise en charge.

La prise en charge thérapeutique reste cependant un problème dans cette catégorie de patients. Si différents moyens thérapeutiques médicamenteux ou ventilatoires ont fait la preuve de leur efficacité, l'innocuité de certaines thérapeutiques dans certains phénotypes de TRS a été remise en question en particulier la ventilation servo-assistée dans le SAS central chez l'ICC à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée¹.

Il paraît donc indispensable pour améliorer la prise en charge de ces patients, de trouver des solutions thérapeutiques efficaces, bien tolérées et non délétères.

1. Insuffisance cardiaque chronique

a. Définition et diagnostic

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) est un syndrome clinique caractérisé par des symptômes typiques (dyspnée, œdèmes des membres inférieurs, asthénie) qui peuvent être associés à des signes cliniques (turgescence jugulaire, reflux hépato jugulaire, œdèmes des membres inférieurs, crépitations pulmonaires) causés par des anomalies cardiaques structurelles ou fonctionnelles responsables d'une diminution de la post charge cardiaque et d'une augmentation des pressions intra-cardiaques au repos ou à l'effort. La dyspnée doit être codifiée en utilisant la classification de la NYHA (New York Heart Association), permettant de graduer le degré d'essoufflement au repos et/ou à l'effort. Chez la personne âgée, la symptomatologie de l'insuffisance cardiaque peut se révéler plus frustre, responsable d'une asthénie, d'une confusion, de troubles du comportement ou du sommeil, de chutes, de perte d'autonomie, entre autres².

La mise en évidence de la cause est primordiale dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque. L'étiologie principale de l'insuffisance cardiaque demeure la cardiopathie ischémique mais les cardiopathies valvulaires, les cardiopathies dilatées primitives, les cardiopathies hypertrophiques ou les cardiopathies rythmiques sont également pourvoyeuses d'insuffisance cardiaque. Le traitement de l'étiologie de l'insuffisance cardiaque est bien évidemment la première thérapeutique à envisager : revascularisation coronarienne, réparation ou remplacement valvulaire, correction d'un trouble du rythme...³. Le traitement médicamenteux doit également être mis en place dès le diagnostic de la cardiopathie en associant en première intention les IEC, les bêtabloquants et les anti-aldostérones. En parallèle du traitement étiologique, le traitement symptomatique doit être mis en œuvre s'il existe des signes congestifs à l'aide de diurétiques de l'anse.

L'insuffisance cardiaque aiguë est caractérisée par les anomalies cliniques précédemment abordées associées à des anomalies des paramètres biologiques avec la majoration des peptides natriurétiques (BNP, NT pro BNP), qui sont le reflet de la surcharge cardiaque.

L'ICC est caractérisée par une incompetence myocardique qui peut être secondaire à une dysfonction ventriculaire gauche (VG), droite (VD) ou bi-ventriculaire (bi-V). Cette insuffisance cardiaque est classiquement décrite comme « systolique » lorsqu'il existe une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), ou « diastolique » lorsque la FEVG est préservée.

La société européenne de cardiologie a redéfini en 2016 les stades de l'insuffisance cardiaque chronique avec trois catégories en fonction de la FEVG³ :

- l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite : FEVG < 40%
- l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément altérée : FEVG entre 40 et 50%
- l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : FEVG > 50%

Ces altérations des paramètres ventriculaires sont mises en évidence grâce à des examens complémentaires couramment pratiqués en cardiologie, notamment l'échocardiographie trans-thoracique (ETT) qui permet de mesurer :

- des paramètres de fonction VG:
 - FEVG
 - retentissement VG (volumes et diamètres télésystolique et télédiastolique, volume de l'oreillette gauche (OG))
 - fonctionnement valvulaire mitral et aortique
 - cinétique des parois cardiaques, strain : mesures de déformation du VG permettant la détection d'anomalies plus subtiles et précoces de la fonction VG

▪ des paramètres de fonction VD :

- retentissement VD (volumes et diamètres télésystolique et télédiastolique)
- TAPSE : excursion systolique de l'anneau tricuspide (< 17mm)
- onde S : vitesse systolique de l'anneau tricuspide (> 9,5cm/s)
- Pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique évaluée sur le flux d'IT
- fonctionnement valvulaire tricuspide et pulmonaire.

Les autres examens paracliniques pratiqués en cardiologie permettent de compléter le bilan étiologique et du retentissement de l'insuffisance cardiaque : électrocardiogramme (ECG), troponine, coronarographie en cas de cardiopathie ischémique, holter ECG, explorations électrophysiologiques en cas de cardiopathie rythmique, IRM myocardique en cas de cardiomyopathie hypertrophique.

L'ICC est une maladie fréquente, grave, avec un retentissement fonctionnel et psychologique important : 56% des patients souffrant d'IC qualifient leur état de santé de « mauvais » ou « très mauvais »⁴.

b. Prévalence

L'ICC est un problème de santé publique dans les pays industrialisés, plus particulièrement dans la population âgée⁵. En effet, sa prévalence dans la population française adulte est de 2,3%, soit 1 130 000 personnes.

En 2010, 165 000 personnes étaient en ALD au titre de cette pathologie. Elle augmente fortement avec l'âge, atteignant 15% des personnes de 85 ans et plus⁴. En 2008, 75% de la population française souffrant d'insuffisance cardiaque avait 75 ans ou plus.

La prévalence de l'ICC augmente au cours des décennies en raison du vieillissement de la population, de l'amélioration de la survie des patients présentant des pathologies cardiovasculaires et non cardiovasculaires entraînant le développement d'ICC à fraction d'éjection préservée ou altérée : coronaropathies, HTA, diabète, insuffisance rénale, syndrome métabolique⁶...

c. Morbi-mortalité

L'ICC est une pathologie associée à une morbidité et une mortalité importantes. (Tableau 1)

L'étude Européenne de l'EURObservational research program s'est attachée à étudier de façon prospective la morbidité et la mortalité dans l'insuffisance cardiaque, aiguë ou chronique. Elle a montré, dans une population de 4118 patients, que le taux de mortalité à 12 mois des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë était de 18,6% et de 7,2% pour les patients insuffisants cardiaques chroniques pris en charge en ambulatoire. Le taux de ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque était quant à lui de 44% pour les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë et de 32% pour les patients ICC ambulatoires⁷.

Les résultats observés dans les pays de l'Europe de l'ouest (Autriche, France, Allemagne, Pays Bas) étaient meilleurs avec une mortalité à un an chez les patients hospitalisés (18,4% contre 6,2% chez les patients ambulatoires), et un taux de ré-hospitalisation de 53,5% versus 37,5% (hospitalisés vs ambulatoires). Ces résultats sont expliqués, selon les auteurs, par des différences de prise en charge thérapeutique. Ainsi, les patients de l'Europe de l'ouest étaient plus fréquemment traités par bêta bloquants et inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone, mais bénéficiaient moins souvent d'une prise en charge par défibrillateur intra cardiaque ou resynchronisation⁷.

Depuis 30 ans, les nouvelles thérapeutiques ont amélioré la survie et ont réduit le taux d'hospitalisation des patients insuffisants cardiaques de 30 à 50 % mais l'évolution reste souvent péjorative³.

Une étude Néerlandaise publiée en 2016 étudiant la mortalité à 1 an et à 10 ans de 1810 patients hospitalisés pour IC aigüe entre 1985 et 2008 retrouvait une mortalité cumulée de 35% à 1 an sans modification du pronostic à court terme au fil des décennies mais une mortalité à 10 ans significativement diminuée au fil des décennies passant de 78% entre 1985 et 1999 à 73% entre les années 2000 et 2008⁸.

Une étude Ecossaise publiée en 2009 retrouvait des résultats comparables sur une population de 116 556 patients hospitalisés pour IC avec une diminution de la mortalité à 1 an de 32,9% en 1986 à 27,6% en 2003 chez les hommes et de 30,6% à 25,6% chez les femmes et une diminution de la mortalité à 5 ans de 73,7% en 1986 à 65,8% en 1999 chez les hommes et de 69,5% à 63,6% chez les femmes⁹.

Etude	Année de publication	Dates d'étude	Nombre de patients	Mortalité		
				à 1 an	à 5 ans	à 10 ans
Cohorte Framingham ¹⁰	1993	1948-1988	652	ND	65% chez l'homme 42% chez la femme	ND
NHAHES I USA ⁵		1971-1975	14 407	ND	ND	chez les 25-74 ans 49,8% homme 36% femme chez les 65-74 ans 71,8% homme 59,5% femme
ESC HF EURObservational ⁷	2010	oct 2009-mai 2010	5118	18,6% chez les patients hospitalisés pour ICA 7,2% chez les patients ambulatoires	ND	ND
Pays Bas ⁸	2016	1985-2008	1810	35%	ND	78% entre 1985 et 1999 73% entre 2000 et 2008
Ecosse ⁹	2009	1986-2003	116 556	32,9% en 1986 à 27,6% en 2003 pour l'homme 30,6% à 25,6% chez la femme	73,7% en 1986 à 65,8% en 1999 chez l'homme 69,5% à 63,6% chez la femme	ND
Rochester Minnesota ¹¹	1993	1981 et 1991	107 en 1981 141 en 1991	28% en 1981 23% en 1991	66% en 1981 67% en 1991	ND

ND : pas de données, ICA : insuffisance cardiaque aigue

Tableau 1: Mortalité dans l'ICC

d. Coûts

L'ICC est un poste de dépense important dans les pays industrialisés, représentant environ 2% du budget total de la santé aux USA et en Europe, soit environ 39 milliards de dollars aux USA en 2010⁶.

Les dépenses de santé liées à l'ICC sont principalement dues aux hospitalisations, qui représentent environ 60% des dépenses. Ces coûts sont voués à l'augmentation en raison de l'augmentation de la prévalence de l'ICC et de la diversification de l'arsenal thérapeutique à la fois médicamenteux et non médicamenteux (resynchronisation, assistance cardiaque, transplantation...).

Les coûts de l'optimisation thérapeutique de l'ICC doivent être raisonnablement définis afin de permettre une amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients. La réduction des coûts liés à l'ICC passe donc par la réduction des hospitalisations et par le ciblage des patients pouvant le mieux bénéficier des différentes thérapeutiques possibles. Les stratégies thérapeutiques les plus efficaces devront donc être privilégiées : optimisation des thérapeutiques médicamenteuses, des thérapeutiques non médicamenteuses (resynchronisation...) puis assistance cardiaque⁶.

2. Les troubles respiratoires du sommeil (TRS) dans l'insuffisance cardiaque

a. Définition clinique et polygraphique

Les TRS sont des anomalies ventilatoires observées lors des périodes de sommeil. Ils sont caractérisés par un arrêt ou une diminution du flux respiratoire associée à un arrêt ou non, des mouvements respiratoires thoraciques et abdominaux.

Ces signaux sont monitorés pendant le sommeil grâce à un enregistrement ventilatoire nocturne qui peut être polygraphique (composé d'un capteur du signal de flux nasal +/- canule trachéale, sangles thoracique et abdominale, saturomètre) ou polysomnographique (capteurs associés à un enregistrement de signaux neurologiques, oculaires et musculaires par des capteurs dédiés supplémentaires).

b. Types d'évènements

Les troubles respiratoires du sommeil sont étiquetés grâce à différents scores dont les critères peuvent varier. Les dernières règles publiées en 2012 par l'American Academy of Sleep Medicine (AASM) permettent de mettre en évidence deux troubles du sommeil principaux :

i. Les apnées

Caractérisées par un arrêt du signal de flux pendant au moins 10 secondes, elles sont obstructives si les mouvements thoraciques et abdominaux perdurent, centrales dans le cas contraire, et mixtes quand l'apnée commence par une abolition des mouvements thoraco-abdominaux puis est suivi d'une reprise de ceux-ci. Les apnées sont souvent suivies par une diminution de la saturation, puis par une reprise ventilatoire permettant une récupération du signal de flux.

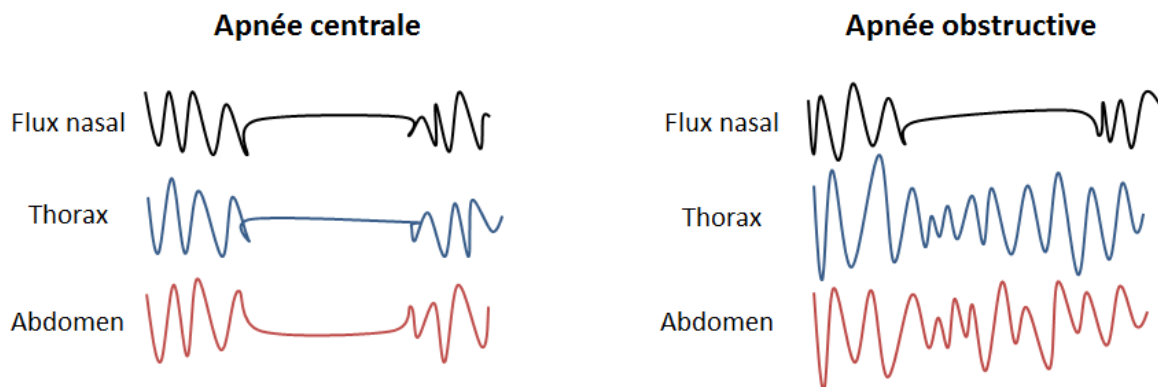


Figure 1: Apnées centrale et obstructive

ii. Les hypopnées

Caractérisées par une diminution du signal de flux de plus de 30% associées à une désaturation supérieure à 3% pendant au moins 10 secondes et/ou un micro-éveil en polysomnographie. Elles peuvent elles aussi être classées en centrales ou obstructives.

Les hypopnées obstructives sont caractérisées par un aplatissement du signal de flux (ou limitation de débit inspiratoire), un paradoxe thoraco-abdominal ou un ronflement pendant les évènements. Les hypopnées ne présentant pas ces caractéristiques sont classées comme centrales.

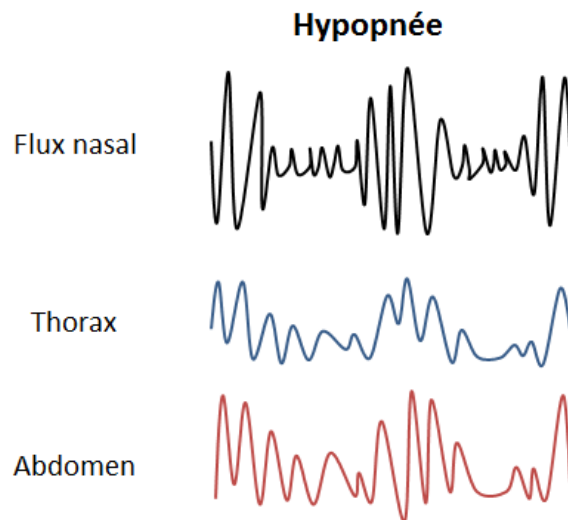


Figure 2: Hypopnée

Ces évènements hypopnéiques et apnéiques sont comptabilisés durant le sommeil puis sont rapportés au nombre d'heures d'enregistrement en polygraphie, constituant un index d'apnées et d'hypopnées (IAH).

Lorsque l'IAH est supérieur à 5 par heure, on parle de syndrome d'apnée et d'hypopnée du sommeil (SAS), qui peut être à prédominance centrale, obstructive ou mixte. L'importance du

SAS dépend donc de l'IAH avec un SAS coté comme léger pour un IAH entre 5 et 15, modéré entre 15 et 30 et sévère > 30 par heure.

La respiration périodique de Hunter Cheyne Stockes décrite par John Hunter dès 1781, John Cheyne en 1818 et William Stokes en 1854 est un type spécifique de troubles respiratoire du sommeil de l'insuffisant cardiaque caractérisé par des hyperpnées alternant avec des hypopnées et des apnées chez des patients au stade terminal de l'insuffisance cardiaque. Elle est caractérisée d'après l'AASM 2012 comme un épisode de plus de 3 apnées/hypopnées centrales séparées de respiration crescendo-decrescendo avec une longueur de cycle supérieure à 40 sec associé à un IAH central > 5/h.

Ainsi, 40 à 60% des patients ayant une FEVG < 35% ont une respiration périodique durant leur sommeil, perdurant à l'état de veille, associée à une mortalité accrue. La mortalité à 2 ans est de 86% contre 56% pour les patients ayant une respiration de Cheyne Stokes versus ceux qui n'en ont pas¹².

iii. Désaturations

Les évènements apnéiques et hypopnéiques sont responsables, par arrêt ou diminution du flux respiratoire de baisses de la saturation artérielle mesurées sur le capteur de saturation mis en place pendant l'enregistrement polygraphique. Ces désaturations sont comptabilisés dès que la saturation diminue de plus de 3% selon les critères recommandés de l'AASM 2012 (critère alternatif, delta de saturation de 4%). Un index de désaturation est ensuite calculé, ainsi qu'un temps de saturation inférieur à 90% qui décompte à la fois les désaturations et les épisodes hypoxémiques où la saturation est inférieure à 90%, associée ou non à des évènements apnéiques ou hypopnéiques.

Le temps de saturation inférieure à 90% a été présenté comme un marqueur indépendant de la mortalité dans l'IC. Dans l'étude d'Oldenburg en 2016, étudiant 963 patients IC ayant bénéficié d'un EPV, une association significative entre le temps passé à une saturation inférieure à 90 % et la durée de survie était retrouvée, la mortalité augmentant de 16,1 % par heure passée à une saturation inférieure à 90%, avec un seuil à 22 minutes au-delà duquel la mortalité augmentait¹³. Il apparaît cependant que le temps de saturation n'a pas été ajusté sur la FEVG, alors que ce paramètre semble être déterminant dans la longueur des cycles de respiration de Cheyne Stockes qui est associé aux désaturations comme l'a montré Wedewardt¹⁴.

c. Prévalence :

La prévalence des troubles respiratoires du sommeil (TRS) est élevée chez les patients ICC et atteint 30 à 87% selon les études. Les différences de prévalence entre les études peuvent être expliquées par les différentes définitions utilisées pour caractériser les TRS, l'utilisation de la polygraphie ou de la polysomnographie et l'évolution des traitements de l'insuffisance cardiaque. (Tableau 2)

Dans la revue de la littérature écrite par Kasai en 2012, la prévalence des TRS était décrite comme plus importante chez l'insuffisant cardiaque que dans la population générale avec 12 à 26% des patients IC qui présenteraient un SAS obstructif avec un IAH > 15/ heure et 21 à 37% des patients qui présenteraient un SAS central avec un IAH > 15/ heure dont > 50% d'évènements centraux¹⁵.

En 2007, l'étude allemande d'Oldenburg retrouvait chez 700 patients IC symptomatiques avec une classe NYHA \geq II et une FEVG \leq 40%, une prévalence des TRS de 76% dont 36% d'évènements obstructifs (17% modérés avec IAH entre 15 et 30/h et 19% sévères avec IAH > 30/h) et 40% d'évènements centraux (8% modérés et 32% sévères selon les mêmes critères)¹⁶.

Une étude française de 2009 sur 316 patients IC retrouvait 81% de troubles respiratoires du sommeil, dont 41% de troubles sévères définis par un IAH > 30 par heure, 30% de SAS centraux et 70% de SAS obstructifs¹⁷.

Une autre étude française sur 384 patients publiée en 2012 retrouvait 87% de TRS, dont 62% obstructifs, 26% centraux et 29% de respiration de Cheyne Stockes. Parmi ces TRS, 45% étaient modérés (IAH entre 5/h et 20/h) et 55% étaient sévères (IAH > 20/h)¹⁸.

Khayat retrouvait, sur 1117 patients avec FEVG \leq 45%, une prévalence du SACS défini par un IAH \geq 15/h de 31% et du SAOS défini par un IAH \geq 15/h de 47%¹⁹.

Dans la cohorte multicentrique allemande SchlaHF de 6876 patients, la prévalence des troubles respiratoires du sommeil modérés à sévères (IAH>15/h) chez l'IC à FEVG < 45% était de 46% dont 36% chez la femme et de 49% chez l'homme. Les facteurs prédictifs retrouvés étaient l'âge élevé, le sexe masculin, l'obésité et la sévérité de l'IC²⁰.

Auteur	Année de publication	Nombre de patients	Prévalence
Oldenburg ¹⁶	2007	700	TRS: 76% obstructif: 36% (modéré (IAH 15-30) :17%, sévère (IAH >30) : 19%) central: 40% (modéré 8%, sévère 32%)
Paulino ¹⁷	2009	316	TRS: 81% dont sévères (IAH>30) : 41% obstructif: 56% central: 25%
Damy ¹⁸	2012	384	TRS: 87% (modérés (IAH 5-20) :45%, sévères (IAH>20) :55%) obstructif: 62% central: 26% RCS: 29%
Khayat ¹⁹	2015	1117	central (IAH>15): 31% obstructif (IAH>15): 47%
SclafHF ²⁰	2016	6873	TRS modéré à sévère (IAH>15) 46%: 49% homme 36% femme

Tableau 2: prévalence des TRS dans l'IC

d. Morbi-mortalité

La présence d'un SAS est associée à une morbi-mortalité plus importante des patients ICC.

L'étude de Wang et al en 2007 a montré une mortalité significativement plus élevée chez les insuffisants cardiaques présentant un SAS obstructif avec un IAH supérieur à 15 par heure avec 8,7 versus 4,2 décès pour 100 patients-années²¹.

La même année, Javaheri retrouvait une mortalité significativement plus élevée chez les IC avec SAS central avec une survie médiane de 45 mois *versus* 90 mois chez les IC ne présentant pas de TRS (IAH 34/h versus 2/h). Le SACS apparait comme un des trois facteurs indépendants prédisant la mortalité avec la sévérité de la dysfonction cardiaque droite et l'hypotension artérielle diastolique²².

En 2009, Yumino montrait une mortalité ajustée sur l'âge et la NYHA (mais non sur la FEVG) augmentée dans le groupe présentant des TRS avec un IAH > 15/h (18,9 morts/ 100 patients-années vs 4,6 morts) chez les patients présentant une IC ischémique avec FEVG ≤ 45%²³.

En 2011, Abraham montrait une amélioration de la survie à 2 ans (HR 33 [95% CI 21-51] p < 0,0001) chez 30 719 patients IC nouvellement diagnostiqués lorsqu'ils bénéficiaient d'un dépistage, du diagnostic et du traitement d'un SAS comparativement aux patients non dépistés²⁴.

De même, en 2012, Damy montrait sur une cohorte de 384 patients ICC avec FEVG ≤ 45% que la présence de TRS, obstructifs ou centraux, dès un IAH > 5/h est un marqueur indépendant du pronostic de l'IC¹⁸.

En 2015, Khayat confirmait ces données en retrouvant une association indépendante entre le SACS et la mortalité avec un hazard ratio à 1,61 (95% CI: 1.1, 2.4, P = 0.02) et entre le SAOS et la mortalité avec un HR à 1.53 (CI: 1.1, 2.2, P = 0.02) chez 1117 patients avec FEVG ≤ 45%¹⁹.

La même année, Grimm mettait en évidence un résultat contradictoire, ne montrant pas d'absence de diminution de la survie sans transplantation chez les patients présentant un SAS central modéré ou sévère dans une cohorte de 267 patients IC avec FEVG < 50% suivie pendant 43 +/- 18 mois²². Ces résultats apparemment contradictoires semblent influencés par les facteurs d'ajustement utilisés pour prédire une association, la rigueur méthodologique étant aujourd'hui plus stricte qu'auparavant.

Les troubles respiratoires du sommeil entraînent, par les mécanismes de stimulation sympathique et d'hypoxémies intermittentes une aggravation de la fonction cardiaque. C'est donc un facteur de gravité et de mauvais pronostic de l'insuffisance cardiaque.

Une étiologie évoquée pour expliquer l'augmentation de la mortalité est la plus grande fréquence des arythmies ventriculaires graves, avec 55% de risque supplémentaire de choc électrique interne approprié chez les IC présentant des TRS²⁵.

Bitter montrait en 2011 chez 255 patients une corrélation indépendante entre les TRS obstructifs et centraux, les arythmies ventriculaires et les thérapies du défibrillateur²⁶.

La respiration de Cheyne Stockes apparaît comme un puissant facteur prédictif pronostic péjoratif de mortalité chez l'IC. L'IAH s'ajoute à des paramètres cliniques et échographiques dans l'évaluation pronostique des patients IC à FEVG altérée et présentant une classe fonctionnelle de dyspnée élevée²⁷.

e. Physiopathologie et conséquences cardiovasculaires des TRS

Chez le sujet sain, le sommeil normal induit des modifications physiologiques avec une baisse de la pression artérielle, une chute du débit cardiaque et une diminution du tonus sympathique. Le rythme circadien avec ses variations de travail myocardique induit une homéostasie cardiovasculaire qui est profondément interrompue par les troubles respiratoires du sommeil²⁵.

Le contrôle ventilatoire s'effectue grâce à deux types de chémorécepteurs. Les chémorécepteurs centraux situés sur la face ventrale du bulbe détectant les ions H⁺ dans le liquide céphalo rachidien, reflet du pH et de la PaCO₂ sanguins. L'augmentation des ions H⁺ et la diminution du pH entraînent une stimulation de la ventilation. Les chémorécepteurs périphériques, situés sur les glomus carotidiens et aortiques détectent la PaO₂, ainsi, une hypoxie entraîne une stimulation de la ventilation.

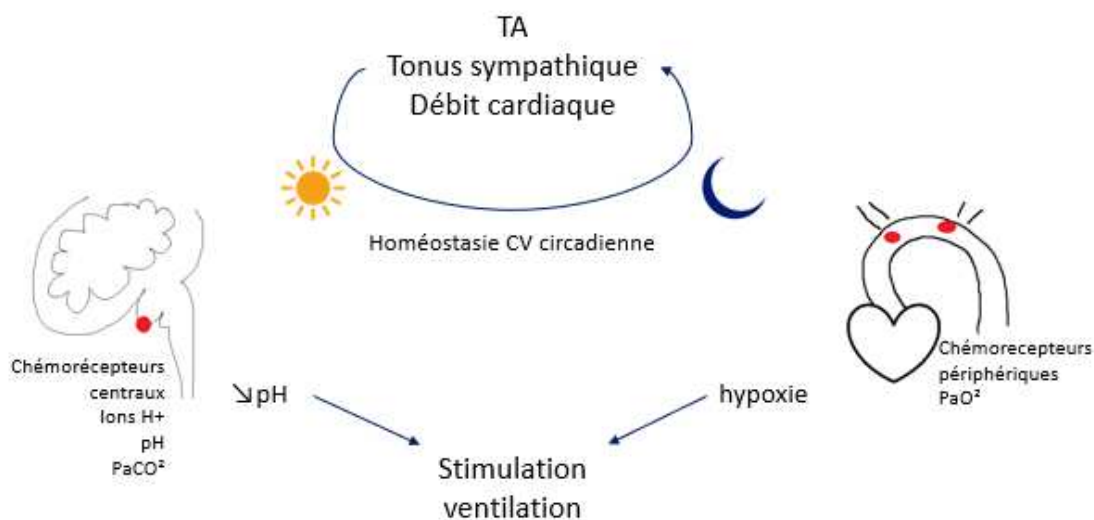


Figure 3: Physiopathologie respiratoire du sommeil normal, d'après Haruki 2017

i. L'insuffisance cardiaque comme cause des TRS

Il existe, chez l'insuffisant cardiaque comme dans la population générale deux types d'évènements respiratoires du sommeil : des évènements (apnées et hypopnées) obstructifs et des évènements centraux, dont la prévalence particulièrement élevée chez ces patients peut être expliquée par plusieurs mécanismes physiopathologiques. (Figure 4)

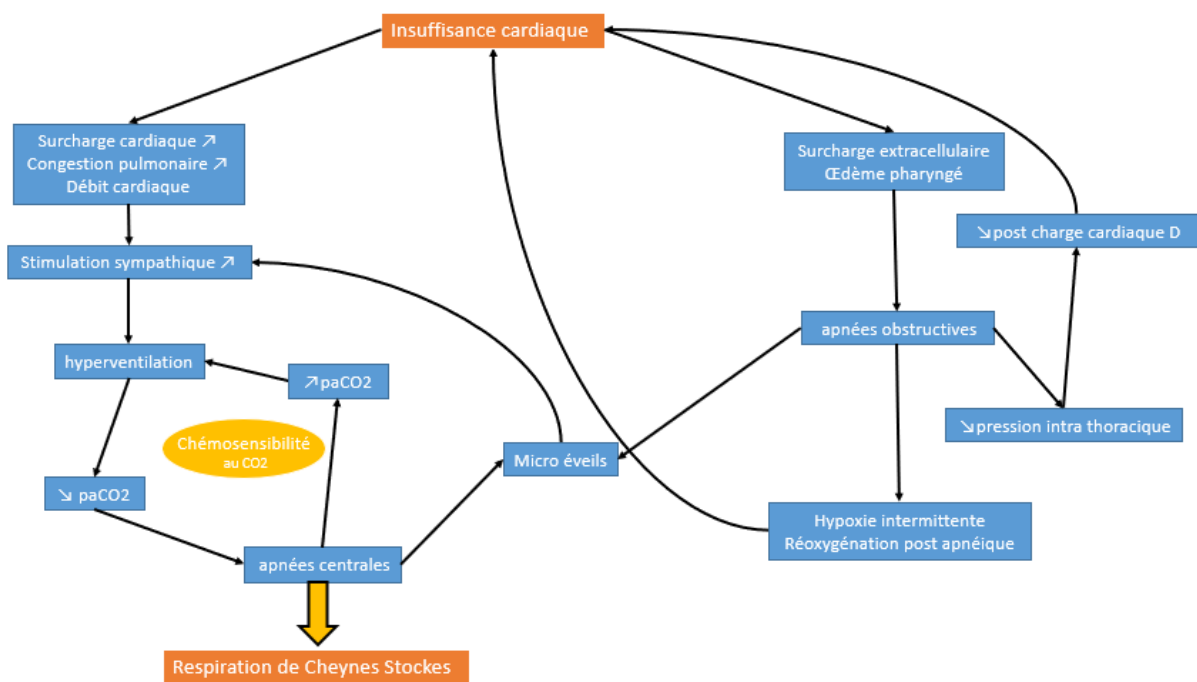


Figure 4: Physiopathologie des TRS chez l'ICC, d'après Kasai J. *Cardiol* 2012 et Bradley P. *Circulation* 2003

Apnées obstructives

Premièrement, les apnées obstructives présentes majoritairement chez les sujets non insuffisants cardiaques, sont majorées par le collapsus pharyngé, celui-ci peut être observé chez les patients obèses, mais aussi reproduit chez l'insuffisant cardiaque présentant des œdèmes des membres inférieurs en raison des mouvements de fluides corporels des membres inférieurs vers le cou et les voies aériennes supérieures lors du sommeil en position allongée. Cette accumulation de fluides dans les tissus péri-pharyngés, associée au reflux sanguin dans les vaisseaux du cou entraîne une majoration de l'obstruction pharyngée²⁸.

Ce phénomène peut s'associer aux autres causes connues de SAS obstructif (obésité, macroglossie, hypertrophie amygdalienne, rétrognathie, obstruction nasale) pour majorer la collapsibilité des voies aériennes supérieures.

Les efforts inspiratoires réalisés avec des voies aériennes supérieures occluses entraînent une diminution profonde et immédiate de la pression intra-thoracique et induisent une augmentation de la pression transmurale de l'oreillette gauche, du ventricule gauche et de l'aorte entraînant une diminution du remplissage ventriculaire gauche, une diminution de la capacité d'éjection systolique avec diminution de la post charge cardiaque gauche²⁵.

Les apnées obstructives, par hypoxémies intermittentes et réoxygénations post apnéiques entraînent une production de radicaux oxygénés et ainsi une majoration du stress oxydatif, entraînant une diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO) provoquant la dysfonction endothéliale¹⁵. Celle-ci est responsable d'une aggravation du risque d'athérosclérose et ainsi du risque d'évènement coronarien.

De plus, les hypoxies nocturnes induites par les apnées sont responsables d'un défaut de relaxation du VG entraînant ainsi une majoration de la pression artérielle et une hypertrophie VG secondaire, pouvant aggraver la dysfonction VG²⁹.

En post infarctus du myocarde, les apnées obstructives sont un facteur de mauvaise récupération de la fonction VG.

La production de cytokines, d'endothéline et de catécholamines entraîne elle aussi une hypertrophie VG, indépendamment de l'HTA, par stimulation sympathique.

Apnées centrales

Les SAS centraux hypocapniques sont le reflet de l'instabilité de la commande ventilatoire.

La dysfonction VG, par chute du débit cardiaque et augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche est responsable d'une congestion pulmonaire. Cet œdème pulmonaire entraîne par stimulation sympathique une hyperventilation induisant une hypocapnie (chute de la PaCO₂), qui va provoquer des apnées centrales responsables de micro-éveils et de troubles du sommeil¹⁵.

Pendant le sommeil, la PaCO₂ devient le stimulus principal de la ventilation, les chémorécepteurs principalement centraux, grâce à un système de rétrocontrôle négatif, modulent les efforts respiratoires afin de maintenir une PaCO₂ stable.

Les patients insuffisants cardiaques ont, du fait de la congestion pulmonaire due à la surcharge ventriculaire, une tendance à l'hyperventilation qui va entraîner une hypocapnie, provoquant un abaissement de leur PaCO₂ de base en la rapprochant du seuil apnéique. Lorsque la PaCO₂ descend en-deçà du seuil apnéique, la respiration s'arrête, entraînant une apnée. Cet arrêt ventilatoire va donc entraîner une hypercapnie, permettant un rétrocontrôle des chémorécepteurs, un micro-éveil et une reprise ventilatoire.

De plus, la diminution du flux sanguin cérébral, par diminution du débit cardiaque va entraîner une diminution de la réponse aux changements de la PaCO₂ et une diminution des capacités des centres respiratoires à créer les réponses ventilatoires appropriées³⁰.

Du fait de la diminution du débit cardiaque, le délai de transmission des modifications gazométriques jusqu'aux chémorécepteurs périphériques pulmonaire va être allongée, induisant

une respiration périodique de Cheyne Stockes par oscillations de la PaCO₂ au-dessus et en dessous du seuil apnéique.

Chaque épisode de désaturation va produire une activation nerveuse sympathique, entraînant une libération de catécholamines, une tachycardie et une majoration de la pression artérielle. Ainsi, les patients IC atteints de TRS passent leur temps de sommeil dans un état d'hypoxie intermittente entraînant une activation sympathique et une HTA qui peuvent ensuite persister pendant la journée. Ces modifications hémodynamiques résultent de la vasoconstriction réno-vasculaire et de l'activation du système rénine angiotensine aldostérone³⁰. Cette activation sympathique va entraîner une augmentation de la demande cardiaque en oxygène, par ailleurs diminuée par les événements apnéiques qui va entraîner une aggravation de la dysfonction cardiaque.

Ainsi, les troubles respiratoires du sommeil, expliqués par les conséquences de l'insuffisance cardiaque, entraînent secondairement une aggravation de la fonction cardiaque. Les apnées centrales semblent apparaître à cause de l'IC mais une fois initiées, elles participeraient au cercle vicieux physiopathologique qui contribue à la détérioration de la fonction cardiaque. Les apnées centrales sont donc à la fois un marqueur de la sévérité de l'atteinte cardiaque et de la congestion pulmonaire et elles exercent des effets pathologiques supplémentaires responsables d'une aggravation de la fonction cardiaque. Les apnées centrales ont des effets physiologiques négatifs sur la fonction cardiaque, par hypoxémies intermittentes, rétention de CO₂ et activation cyclique du système nerveux autonome, qui persistent pendant la journée.

Les apnées centrales et obstructives diffèrent dans leur étiologie mais partagent un phénotype nocturne autonome dans lequel des cycles d'apnées, hypoxie, et micro éveils entraînent une

stimulation sympathique efférente induisant des variations de pression artérielle, une ischémie ou des arythmies²⁵.

Les apnées centrales et la respiration de Cheyne Stockes sont l'expression d'un dysfonctionnement du contrôle respiratoire central et pourraient paradoxalement avoir un rôle protecteur en permettant à l'organisme de tolérer certaines conséquences de l'IC comme l'augmentation des pressions capillaires pulmonaires, l'hyperventilation et l'hypocapnie. C'est la raison avancée par les auteurs de SERVE HF pour expliquer leurs résultats négatifs. Seulement, les raisons de la surmortalité cardio-vasculaire dans cette étude restent inconnues, l'hypothèse de l'impact hémodynamique des pressions de ventilation est une des plus probables³¹.

ii. Les TRS comme cause de l'insuffisance cardiaque.

Les TRS apparaissent dans plusieurs études comme un facteur de risque de développer des pathologies cardio-vasculaires.

En effet, l'étude prospective de 2010 de la Sleep Heart Health Study retrouve ainsi chez 4422 patients âgés de plus de 40 ans indemnes de coronaropathies, une augmentation de 68% du risque de développer une cardiopathie ischémique chez les hommes de moins de 70 ans présentant un SAOS avec un IAH > 30/h par rapport aux hommes avec un IAH < 5/h. Les évènements obstructifs du sommeil apparaissent donc comme un facteur prédictif significatif de la cardiomyopathie ischémique chez les hommes entre 40 et 70 ans³².

f. Symptomatologie

Les apnées du sommeil interrompent la quiescence cardiovasculaire en provoquant des hypoxémies et hypercapnies, une diminution du débit cardiaque et perturbent les effets

réparateurs du sommeil. Le rythme circadien est profondément interrompu par les TRS entraînant des symptômes diurnes comme la somnolence excessive et la fatigue.

L'échelle de somnolence d'Epworth permet, grâce à huit questions notées de 0 à 3, d'évaluer la probabilité de somnolence dans différentes situations. Un score d'Epworth $> 9/24$ est un marqueur d'un déficit de sommeil qui peut être expliqué par la présence de troubles respiratoires du sommeil et un score d'Epworth $> 15/24$ témoigne d'une somnolence diurne excessive (Annexe 1).

Pour un même IAH, les patients IC présentant un SAS obstructif ressentent moins de somnolence diurne et ont un score d'Epworth moindre que les patients non IC³³.

En comparaison, les patients atteints de SAS centraux sont plus symptomatiques sur des critères cliniques subjectifs : NYHA et objectifs de test de marche de 6 min et de mesure de la VO_2 max que les patients atteints de SAS obstructifs. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les événements centraux sont un marqueur de la sévérité de l'IC et sont donc présents chez des sujets plus symptomatiques¹⁶.

Cette moindre somnolence peut être expliquée par l'activation du système sympathique par l'ICC³⁴.

Les symptômes les plus fréquemment alloués chez les patients IC sont une asthénie, une fatigue diurne excessive, une nycturie et un ronflement excessif. Le score d'Epworth moyen reste inférieur au seuil caractérisant une somnolence excessive³⁵.

De nombreuses échelles évaluant la qualité de vie des patients ICC sont disponibles. L'échelle de fatigue de Pichot pour évaluation de la fatigue³⁶ et le questionnaire de qualité de vie du

Minnesota³⁷ sont deux auto-questionnaires permettant d'évaluer le retentissement de l'ICC sur la fatigue et la qualité de vie des patients (Annexes 2 et 3).

Il est donc important de prendre en considération la notion de qualité de vie, concept dynamique regroupant à la fois les notions de bien-être physique mais aussi psychologique et social, qui évolue en fonction de la perception de la maladie. Des travaux ont permis de mettre en évidence que cette notion était cruciale chez une majorité de patients préférant la qualité de vie à la « quantité » de vie^{38,39}. Le questionnaire de Minnesota est un moyen spécifique de l'IC permettant d'évaluer la qualité de vie.

Ainsi, chez les patients insuffisants cardiaques sévères, les apnées centrales avec respiration périodique ne sont fréquemment pas reconnues. Chez de nombreux patients, la fatigue diurne et l'altération des capacités physiques ne sont pas juste un symptôme de l'IC ou un effet secondaire du traitement mais bien un indicateur des troubles respiratoires du sommeil⁴⁰.

L'ICC apparaît donc comme une pathologie fréquente, grave et complexe qui provoque par de multiples déséquilibres homéostatiques et ventilatoires des troubles respiratoires s'exprimant particulièrement la nuit et qui participent à l'aggravation de la pathologie et de sa symptomatologie. Il est indispensable de comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces désordres afin de pouvoir les appréhender et les corriger.

3. Traitements de l'ICC

Les objectifs du traitement de l'ICC à FEVG altérée sont multiples. Premièrement, l'amélioration du statut clinique, de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie est primordiale. Secondairement, la prévention des hospitalisations et enfin et surtout la réduction de la morbi-mortalité font partie des buts définis du traitement de l'ICC³.

Le traitement étiologique doit donc être entrepris précocement et optimisé afin de permettre une stabilisation de la cardiopathie. Le traitement devra donc être adapté au type de cardiopathie : revascularisation coronarienne en cas de cardiopathie ischémique, valvuloplastie ou remplacement valvulaire en cas de cardiopathie valvulaire, contrôle du rythme et de la fréquence cardiaque en cas de cardiopathie rythmique, associés dans tous les cas à un traitement médicamenteux optimal.

a. Traitement médicamenteux

Le traitement médicamenteux constitue la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque, en effet, les médicaments ont participé à l'amélioration la survie à 5 ans de 40 à 75 % entre 1986 et 2003⁹.

Trois classes médicamenteuses sont recommandées chez les patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée, car ayant démontré une amélioration de la survie⁴¹.

- i. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine de type 2 (ARA 2)

Les IEC sont le traitement de première intention en cas d'IC systolique. Ils ont montré leur efficacité en réduisant la morbi-mortalité. Ils doivent être introduits dès la découverte de l'IC et poursuivis à long terme. Ils entraînent une réduction du volume VG, une amélioration de la FEVG

et une diminution de la dyspnée. Leur posologie doit être augmentée progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée pour permettre une bonne inhibition du système rénine angiotensine aldostérone. Il paraît évident qu'en pratique clinique, la majorité des patients ont des doses sous-optimales d'IEC.

Les ARA2 possèdent une efficacité similaire aux IEC et sont indiqués en cas d'effets secondaires imputables aux IEC comme la toux. Ils peuvent aussi être utilisés en association avec les IEC en cas de symptômes persistants malgré une dose optimale d'IEC et de bêta bloquants.

ii. Bêta bloquants

Les β bloquants ont de même démontré une diminution de la morbi-mortalité chez l'IC à FEVG altérée. Ils n'ont en revanche pas été testés chez les patients en décompensation congestive. Ils doivent être initiés à faible dose chez des patients cliniquement stables et être augmentés progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée. Les IEC et les β bloquants sont utilisés de façon complémentaire et peuvent être initiés concomitamment dès la mise en évidence du diagnostic d'IC.

Concernant la relation entre le traitement β bloquant et la sévérité des TRS, l'étude de Tamura en 2007 a montré un IAH global et un IA central significativement plus faibles chez 45 patients IC traités par B bloquants sans relation avec la dose. De plus, les 5 patients chez qui les β bloquants étaient introduits montraient une diminution de l'IAC à 6 mois⁴².

iii. Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes : spironolactone et épiplérone

Ils sont recommandés chez tous les patients IC avec FEVG < 35% symptomatiques, ayant démontré une diminution de la mortalité et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. La spironolactone a par ailleurs montré une amélioration des TRS chez 12 patients présentant une HTA résistante après 8 semaines de traitement⁴³.

iv. Diurétiques

Les diurétiques sont recommandés pour permettre une diminution des signes congestifs. Une méta-analyse de la Cochrane a permis de mettre en évidence une réduction de la mortalité et de l'aggravation de l'IC avec les diurétiques de l'anse et thiazidiques. La dose minimale doit être recherchée et doit être ajustée aux signes cliniques de surcharge³.

b. Traitement non médicamenteux

La prise en charge médicamenteuse doit bien entendu être assortie d'une prise en charge médicale et paramédicale multidisciplinaire faisant intervenir à la fois l'éducation thérapeutique vis-à-vis des traitements, des symptômes évocateurs d'une aggravation de la maladie mais aussi l'adaptation du mode de vie et de l'activité physique.

Des thérapeutiques non médicamenteuses telles que les défibrillateurs automatiques implantables (DAI), la resynchronisation cardiaque et l'assistance ventriculaire gauche ont montré une amélioration de la survie et son prolongement jusqu'à la transplantation cardiaque⁴¹.

i. Défibrillateur automatique implantable (DAI)

Il apparaît que 50% des décès survenant chez les patients IC sont imputables à des troubles du rythme ventriculaire. En prévention primaire de la mort subite d'origine ventriculaire, les DAI sont recommandés chez tous les patients IC symptomatiques (NHYA II-III) présentant une altération sévère de la FEVG < 35% depuis au moins 3 mois. En cas d'IC avec statut NHYA IV et symptômes sévères réfractaires, l'indication à la resynchronisation, l'assistance ventriculaire ou la transplantation cardiaque doivent être reconsidérés.

ii. Resynchronisation

Le retard de conduction intraventriculaire, identifié par un intervalle QRS supérieur à 120 msec à l'ECG est associé à un asynchronisme de contraction VG responsable d'une anomalie de remplissage VG et parfois à une régurgitation mitrale. La resynchronisation cardiaque par DAI multisite (une sonde atriale et deux sondes ventriculaire) améliore la performance myocardique, améliorant ainsi les symptômes et les capacités fonctionnelles, diminuant les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque et allongeant la survie.

iii. Assistance ventriculaire gauche

Devant la pénurie d'organes, ne permettant qu'à une faible population sélectionnée d'accéder à la transplantation cardiaque, l'assistance cardiaque ventriculaire gauche apparaît comme une alternative intéressante, en pont pour la transplantation ou comme traitement définitif. Cette thérapeutique consiste en l'implantation juxta-cardiaque d'une pompe artificielle en titane, s'appuyant sur le ventricule droit pour offrir une assistance au ventricule gauche.

iv. Transplantation cardiaque

La transplantation cardiaque est le dernier recours en cas d'IC réfractaire chez des patients sélectionnés.

4. Traitement des TRS chez l'ICC

Le traitement des TRS chez les patients non IC est justifié par le fait que le traitement va permettre rapidement et efficacement d'améliorer la qualité de vie en réduisant la somnolence diurne et en diminuant le risque d'accidents à la fois domestiques induits par cette hyper-somnolence mais aussi d'évènements cardiovasculaires.

Chez l'insuffisant cardiaque, l'absence d'hyper-somnolence entraîne à la fois un retard ou une absence de diagnostic et ne permet pas de proposer au patient un traitement qui améliore directement sa qualité de vie²⁵.

Le traitement du SAS obstructif est bien codifié dans cette population pour qui un appareillage par pression positive continue doit être proposé dès un IAH > 15/h, en revanche, dans le SAS central, la conduite à tenir est moins bien codifiée.

Le traitement le plus efficace n'est pas connu. Il semble reposer en premier lieu sur un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque. Les différentes études ayant permis de tester les traitements médicamenteux et ventilatoires ne permettent pas de conclure à des recommandations en terme de pratiques. Les différentes prises en charge restent donc encore légitimes et leur efficacité doit être étudiée dans des études de plus grande ampleur.

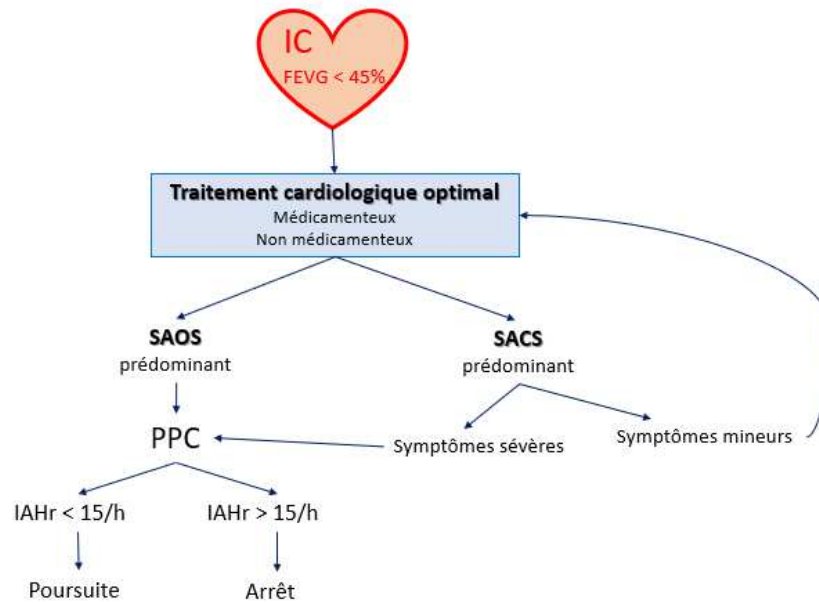


Figure 5: PEC SAS dans l'IC à FEVG altérée, d'après Randerath : ERS Statement: Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. 2017.

Ainsi, le traitement médical cardiologique optimal est requis pour tenter de réduire ces évènements apnéiques.

Les approches divergentes du traitement du SAS central hypocapnique reflètent les difficultés à appréhender les réflexes et rétrocontrôles ventilatoires qui le caractérisent. Dans les SAS complexes, les modes ventilatoires simples ne sont pas toujours efficaces et des thérapeutiques multimodales peuvent être étudiées⁴⁴. Randerath et al ont proposé en 2017 un algorithme thérapeutique des TRS dans l'IC (Figure 5)⁴⁵.

a. Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie a une longue histoire d'utilisation dans le traitement du SAS central et de la respiration périodique. L'ajout d'oxygène à un traitement par pression positive continue (PPC) pourrait permettre un meilleur contrôle des SAS centraux et complexes en réduisant la réponse des chémorécepteurs périphériques et le rétrocontrôle ventilatoire.

L'oxygénothérapie réduit significativement les anomalies gazométriques nocturnes comme les désaturations intermittentes, permettant une réduction de la durée d'hypoxie nocturne et les cycles de désaturation/resaturation qui pourraient aggraver les phénomènes de stress oxydatif délétères.

La méta-analyse de l'AASM de 2012 met en évidence une réduction de l'IAH de -15/h à -18/h sur 10 études regroupant 342 patients. La FEVG s'améliore de +5% sur 3 études regroupant 98 patients⁴⁶.

La revue de la littérature de Bordier et al publiée en 2015 retrouve un bénéfice sur les évènements respiratoires centraux avec une diminution de l'IAH de -28% jusqu'à -84%. Il n'apparaît pas de bénéfice sur les évènements respiratoires obstructifs. En revanche, il n'est pas retrouvé de bénéfice de l'oxygénothérapie nocturne sur les paramètres de la fonction cardiaque, la qualité de vie et sur la mortalité⁴⁷. La question d'une potentielle toxicité de l'oxygène est aussi soulevée, bien qu'aucune étude de tolérance ou de morbi-mortalité n'ait été réalisée. Les débits d'oxygène utilisés sont variables dans les études⁴⁸.

Les limites à cette utilisation sont le coût à long terme et le non-remboursement chez des patients non hypoxiques. De plus, le ralentissement du cycle ventilatoire provoqué par l'ajout d'oxygène pourrait faussement réduire le taux d'évènements sans entraîner une vraie stabilisation de la ventilation. L'utilisation d'oxygène négative également les désaturations permettant de scorer les hypopnées et fausserait donc les enregistrements ventilatoires.

La supplémentation en oxygène reste proposée par certains dans une approche multimodale du traitement des SAS centraux et complexes ou émergents⁴⁴.

b. CO₂

L'utilisation d'une supplémentation en CO₂ pour le traitement du SAS central est connue depuis des décennies comme pouvant stabiliser la respiration. Cependant, de fortes concentrations peuvent induire une fragmentation du sommeil, entraînant des micro éveils secondaires à l'activation sympathique et à la stimulation de la respiration. Le challenge serait de délivrer précisément le CO₂, de manière cliniquement adaptée et bien tolérée, le but étant une stabilité du taux de CO₂ en deçà du seuil apnéique. Le «rebreathing isocapnique » du CO₂ expiré pourrait permettre de réduire les évènements apnéiques obstructifs du sommeil, comme cela a été montré dans la récente étude de Xie et al⁴⁹. Cependant, malgré quelques travaux positifs^{50,51}, les preuves d'un bénéfice d'une manipulation des taux de CO₂ comme stratégie thérapeutique alternative sont insuffisantes pour pouvoir en recommander la prescription en pratique courante.

c. Pression Positive Continue (PPC)

Plusieurs modes de ventilation ont été étudiés dans l'ICC : Pression Positive Continue (PPC), Ventilation Nasale à Deux niveaux de Pression (VNDP) et Ventilation Auto-Asservie (VAS).

i. PPC et apnées obstructives

Les apnées obstructives entraînent des effets hémodynamiques et adrénérurgiques néfastes chez l'insuffisant cardiaque, contribuant à la progression de l'IC. Le traitement des apnées obstructives par PPC chez les patients IC avec un traitement médical optimal améliore la fonction systolique VG et diminue la pression artérielle⁵². De plus cette thérapeutique étant remboursée par la sécurité sociale, c'est le traitement de choix dans cette indication⁴⁵.

ii. PPC et apnées centrales

En 1999, Sin et al retrouvaient chez 29 patients présentant un SAS central et traités par PPC une amélioration de la FEVG de 8% à 3 mois. La mortalité et le taux de transplantation semblaient significativement diminués chez les patients observants à la PPC⁵³.

L'étude de grande ampleur de la CANPAP ref (Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure), publiée en 2005 a montré chez 258 patients IC avec une FEVG moyenne à 24,5% et présentant un SAS à prédominance centrale avec un IAH moyen à 40+/-16/h une amélioration sous traitement ventilatoire par PPC versus sans PPC à 3 mois et à 2 ans de l'IAH, de l'oxygénation nocturne, de la FEVG et de la distance au test de marche de 6 minutes. Elle n'a cependant pas mis en évidence de différence sur la survie sans transplantation et n'a donc pas permis de recommander la mise en place d'un traitement par PPC chez les patients IC présentant un SAS à prédominance centrale. Une des explications données par les auteurs pour expliquer cette absence de différence était les changements

thérapeutiques intervenus durant l'étude avec majoration de l'utilisation des β bloquants et des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes comme la spironolactone. Les auteurs soulignaient la possibilité d'effets secondaires précoces de la PPC chez certains patients, notamment ceux présentant des pressions de remplissage basses en entraînant une diminution du débit cardiaque. L'étude manquait finalement de puissance pour conclure à une efficacité ou une inefficacité de la PPC dans cette population de patients avec SAS à prédominance centrale, la différenciant des patients avec SAS à prédominance obstructive⁵⁴.

Une analyse post-hoc de la CANPAP publiée en 2007 a permis d'individualiser un sous-groupe de patients dont l'IAH est $<15/h$ à 3 mois de traitement par PPC et qui présentait une amélioration significative de la FEVG et de la survie sans transplantation⁵⁵. Une autre analyse post hoc a mis en lumière la variabilité des TRS avec, chez les patients contrôle, 18% de patients convertissant leur SAS central en SAS obstructif à la fin du suivi de l'étude, ce qui laisse à penser que certains patients appareillés ont aussi pu devenir plus obstructifs et ainsi mieux répondre à la PPC⁵⁶.

Une autre étude, publiée par Artz en 2009 a mis en évidence une efficacité rapide et variable de la mise en place d'une PPC sur évènements apnéiques et hypopnéiques centraux associée cependant à une augmentation de ces évènements dans un second temps chez certains patients, laissant présager d'un phénotype de patients répondeurs. La suppression des apnées centrales prédit l'amélioration cardiovasculaire des patients, suggérant que la diminution des évènements centraux joue un rôle clef dans l'amélioration du pronostic des patients IC⁵².

La méta-analyse de l'AASM de 2012 ne retrouve pas nouvelles données sur la survie hormis celle de l'étude à posteriori de la CANPAP. L'IAH est réduit de $-21/h$ à $-30/h$ sur un total de 8 études regroupant 598 patients. Il semble exister une amélioration de la FEVG de +6% sous PPC après analyse de 7 études contrôlées regroupant 377 patients⁴⁶.

La PPC est donc indiquée chez les patients ICC à FEVG altérée en cas de SAS central prédominant lorsque la symptomatologie est évocatrice de TRS. Le contrôle des symptômes et la correction de l'IAH sont alors des critères nécessaires à la poursuite de la prescription⁴⁵.

Cependant, la question d'un effet hémodynamique néfaste de la PPC chez l'IC reste non résolue. En effet, les résultats de l'étude SERVE HF ont soulevé un problème majeur qui avait déjà été observé dans une partie de la population de la CANPAP, mettant en évidence une augmentation de la mortalité pendant les premiers mois d'initiation de la PPC chez les patients ventilés.

Une étude de cas publiée en 2014 par Combes et al retrouvait en effet, sur 10 patients, une variabilité du débit cardiaque sous PPC laissant à penser qu'une titration prudente de la PPC sous contrôle échographique pourrait permettre d'éviter des effets secondaires hémodynamiques graves⁵⁷.

Il est important de noter également la survenue sous PPC chez certains patients de SAS appelés complexes ou émergents résultats de l'évolution d'apnées obstructives vers des apnées centrales révélées par la PPC. Les explications physiopathologiques avancées pour expliquer ce phénomène sont l'instabilité ventilatoire associée aux oscillations de la PaCO₂ avec majoration de l'élimination du CO₂ sous PPC qui entrainerait la survenue d'apnées centrales ainsi que l'activation de récepteurs à l'élasticité des voies aériennes supérieures et inférieures qui entraînerait une réponse centrale apnéique^{58,59}. Ces mêmes observations sont rapportées après d'autres interventions thérapeutiques telles que la trachéotomie, après chirurgie maxillo-faciale ou chirurgie nasale.

d. VAA

La ventilation auto asservie (VAA ou ASV : ventilation servo assistée) est un traitement ventilatoire non invasif permettant un ajustement de la pression délivrée par le ventilateur aux

besoins du patient. En faisant varier une aide inspiratoire et ainsi le volume courant, l'objectif est de stabiliser la ventilation minute en entraînant une variation graduelle et progressive pendant la nuit⁶⁰.

La méta-analyse de l'AASM écrite par Aurora en 2012 a mis en évidence une réduction moyenne de l'IAH de -31/h [95% CI -25 to -36] sur 9 études regroupant 127 patients. La FEVG était quant à elle augmentée de 6,2% sur 6 études regroupant 95 patients⁴⁶.

La méta-analyse réalisée par Sharma et al en 2012 sur 14 études regroupant 538 patients retrouvait une différence significative en faveur de l'ASV versus contrôle (PPC, VNI, O₂...) avec une diminution moyenne de l'IAH de -14,6/h, ainsi qu'une amélioration significative de la FEVG. En revanche, il n'est pas retrouvé d'amélioration de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, d'amélioration des paramètres fonctionnels lors du VO₂max ou d'amélioration de la qualité de vie⁶⁰.

L'étude SERVE HF¹ multicentrique de phase IV publiée en 2015 par Cowie et al, évaluant le traitement par ventilation auto-asservie chez des patients insuffisants cardiaques chroniques symptomatiques (FEVG \leq 45%) ayant un syndrome d'apnées centrales du sommeil (IAH > 15/h) par rapport à un bras contrôle sans ventilation auto-asservie a été stoppée prématurément en raison d'une augmentation significative de la mortalité de toute cause et de la mortalité cardiovasculaire.

En effet, après inclusion de 1325 patients avec FEVG < 45% et IAH > 15/h à prédominance centrale, il n'a pas été démontré de différence significative à 12 mois entre le groupe ASV et le groupe contrôle sur la survenue d'un premier évènement (mort de toute cause, transplantation cardiaque, assistance ventriculaire, ACR récupéré ou choc approprié) et il a surtout été retrouvé une augmentation de la mortalité de toute cause (34,8% versus 29,3%) et de la mortalité

cardiovasculaire (29,9% versus 24%), et ce, malgré une diminution significative de l'IAH résiduel sur les données machine à 12 mois à 6,6/h.

L'augmentation de la survenue d'un premier évènement a été corrélée à une plus forte proportion de respiration de Cheyne Stockes tandis que l'augmentation de la mortalité de cause cardiovasculaire a été reliée à une altération plus importante de la FEVG.

Les mécanismes physiopathologiques expliquant ces résultats non attendus restent non élucidés mais deux hypothèses sont avancées par les auteurs. La première serait que les évènements centraux (apnées et RCS) étant des mécanismes compensatoires chez l'insuffisant cardiaque, leur correction par la ventilation pourrait être délétère. La RCS permettrait en effet le repos des muscles respiratoires, la diminution de la stimulation nerveuse sympathique, la limitation des effets secondaires de l'acidose hypercapnique, l'augmentation du volume pulmonaire de fin d'expiration liée à l'hyperventilation et la pression expiratoire positive intrinsèque. La deuxième hypothèse serait que l'application d'une pression positive par la ventilation aggraverait la fonction cardiaque chez certains insuffisants cardiaques, en diminuant le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique d'autant plus que les pressions capillaires pulmonaires sont basses.

Les résultats de SERVE HF ont donc entraîné la contre-indication de ce mode de ventilation chez les insuffisants cardiaques à fonction d'éjection altérée < 45% présentant en majorité des évènements centraux. En effet, les insuffisants cardiaques à fonction systolique préservée n'ont pas été étudiés dans SERVE HF et les apnées obstructives étant responsables d'effets inverses sur la fonction cardiaque du fait de l'effet combiné d'une majoration de la pression artérielle systolique et de la génération d'une pression intra thoracique négative, leur traitement pourrait rester bénéfique.

Une analyse post hoc de SERVE HF publiée en 2016 met en évidence une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire extra-hospitalière probablement due à une mort subite chez des patients ne bénéficiant pas d'un DAI et chez les patients ayant une FEVG plus altérée⁶¹.

Ainsi, les résultats de l'étude ADVENT-HF étudiant l'indication de l'ASV chez des patients IC présentant des TRS centraux et obstructifs, dont les inclusions ont débuté en mai 2010 et termineront en juillet 2018 sont très attendus et permettront de préciser la place de la ventilation auto-asservie dans le traitement des TRS de l'IC.

e. Resynchronisation

Par ailleurs, la resynchronisation cardiaque a montré un bénéfice sur les troubles respiratoires du sommeil. Les effets des thérapies de resynchronisation cardiaque sont connus sur la fonction cardiaque et sont aussi associés à une réduction significative de l'hypocapnie et de la respiration de Cheyne-Stockes⁶², en améliorant les paramètres cliniques (dyspnée, nycturie, distance au TM6) et hémodynamiques en ETT avec une amélioration uniquement sur les évènements centraux⁶³.

f. Traitement médicamenteux

Six études, regroupant soixante-sept patients ont étudié des thérapeutiques médicamenteuses.

(Tableau 3)

L'étude de Walsh et al sur le Captopril®(IEC) à 75mg par jour pendant 4 semaines a montré une amélioration de l'IAH de $35\pm 7/h$ à $20\pm 5/h$ chez 9 patients avec FEVG<30%⁶⁴.

L'étude de Solin et al étudiant l'influence de la pression capillaire pulmonaire sur les évènements centraux dans l'IC a étudié chez 7 patients avec FEVG moyenne à $18,9\pm 1,3\%$, des traitements variés intensifs par diurétiques (6 patients) et/ou IEC (4 patients), carvédilol (2 patients) et dérivés nitrés(2 patients) pendant 1 à 6 mois ($3,6$ mois $\pm 0,8$) et a montré une amélioration de l'IAH central de $38,5\pm 7,7/h$ à $18,5\pm 5,3/h$ ⁶⁵.

Javaheri et al ont montré chez 12 patients avec FEVG moyenne à $19\pm 6\%$ une amélioration de l'IAH de $55\pm 24/h$ à $34\pm 20/h$ et de l'IAH central de $44\pm 23/h$ à $23\pm 21/h$ avec de l'acétazolamide $3,5mg/kg/j$ pendant 6 jours⁶⁶.

Deux études de Tamura et al ont montré une amélioration de l'IAH total, central et obstructif chez 5 puis 19 patients avec FEVG altérée entre 32 et 36% après 6 mois de carvédilol (B bloquant) à $2,5$ jusqu'à $20mg/j$ ⁶⁷.

L'étude de Bucca et al chez 15 patients insuffisants cardiaques diastoliques avec FEVG préservée à 65% a montré une amélioration de l'IAH de $75/h$ à $57/h$ après 3 jours de furosémide à $40mg/j$ + spironolactone $200mg/j$ ⁶⁸.

Etude	Caractéristiques des patients	Traitement	IAH/h avant et après
Walsh, 1995 ⁶⁴	9 patients	Captopril 75mg/jour	IAH initial = 35±7
	IC FEVG <30%	4 semaines	IAH final = 20±5
	Type d'apnée non précisé		
Solin, 1998 ⁶⁵	7 patients	Diurétiques (n=6),	IAC initial = 38.5±7.7
	IC FEVG = 18.9±1.3%	IEC (n=4),	IAC final = 18.1±5.8
	Type d'apnée central prédominant	β-bloquants (n=2), nitrés (n=2)	
Javaheri, 2006 ⁶⁶	12 patients	Acétazolamide	IAH initial = 55±24
	IC FEVG = 19±6%	3.5mg/kg/j	IAH final = 34±20
	Type d'apnée central prédominant		IAC initial = 44±23
			IAC final=23±21
Tamura, 2007 ⁴²	5 patients	Carvédilol, 6 mois	IAH initial = 28.8±7.5
	IC FEVG = 36±8.6%		IAH final = 12.4±9.1
	Type d'apnée combiné		IAC initial = 9.5±4.9
			IAC final=1.3±2.4
			IAO initial = 1.8±1.4
			IAO final = 1.4±1.5
Bucca, 2007 ⁶⁸	15 patients	Furosemide 20mg et	IAH initial = 74.89±6.95
	FEVG = 65.85±1.7%	Spironolactone 100 mg,	IAH final = 57.17±5.40
	ICFEP + HTA	2 fois par jour pdt 3	
	Type d'apnée obstructif prédominant	jours	
Tamura, 2009 ⁶⁷	16 patients	Carvedilol 1.25 à 10 mg	IAH initial = 34±13
	IC FEVG = 32±7.4%	deux fois par jour, 6	IAH final = 14±13
	Type d'apnée combiné, central prédominant	mois	IAC initial = 13±11
			IAC final=1.9±4.3
			IAO initial = 1.1±1.5
			IAO final = 3.1±3.4

Tableau 3: Traitement médicamenteux des TRS dans l'ICC, d'après Jaffuel.

5. Entresto

L'association fixe ARA2 et inhibiteur de la Néprilysine : LCZ696 : Entresto est un traitement recommandé chez les patients IC avec FEVG altérée < 40% qui restent symptomatiques (NHYA II-IV) malgré un traitement aux posologies maximales tolérées. Il agit par double inhibition : l'inhibition de la Néprilysine permet un ralentissement de la dégradation des peptides natriurétiques (BNP), bradykinines et autres peptides permettant l'augmentation de la diurèse et de la natriurèse, la relaxation myocardique et la lutte contre le remodelage. De plus, l'inhibition des récepteurs de l'AT1 par le Valsartan diminue la vasoconstriction, la rétention hydrosodée et l'hypertrophie myocardique (Figure 6).

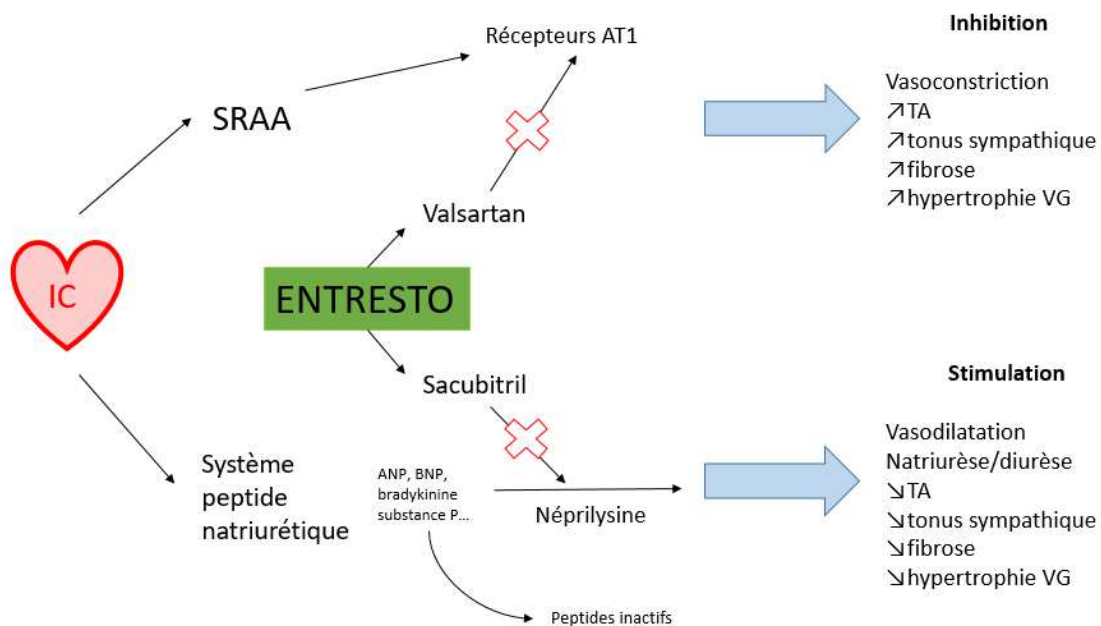


Figure 6: Physiopathologie de l'Entresto

Ce traitement a fait la preuve de son efficacité chez l'insuffisant cardiaque chronique à FEVG altérée dans une étude princeps de grande ampleur ayant inclus 8442 patients, l'étude PARADIGM HF (Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure) , en réduisant la mortalité de toute cause et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 21.8%

(914/4187) dans le groupe Entresto à 26.5% (1117/4212) dans le groupe Enalapril [0.73 vs 0.87 p<0.001]) comparé à un IEC à dose maximale tolérée. Cette étude a de plus montré une diminution de la mortalité de toute cause de 17% (711/4187) dans le groupe Entresto versus 19,2% (835/4212) dans le groupe Enalapril [0,76 vs 0,93 p<0,001], la mortalité de cause cardiovasculaire de 13,3% (558/4187) dans le groupe Entresto contre 16,5% (693/4212) dans le groupe Enalapril [0,71 vs 0,89, p<0,001] et les symptômes et limitations physiques⁶⁹.

L'Entresto bénéficie suite à cette étude, depuis le 23 novembre 2015 d'une autorisation de mise sur le marché dans l'indication de l'insuffisance cardiaque chronique à FEVG altérée $\leq 40\%$ symptomatique avec persistance d'une dyspnée de grade \geq II malgré une dose d'IEC ou d'ARA 2 maximale tolérée.

C'est dans ce contexte que s'inscrit le projet d'évaluer l'Entresto pour la prise en charge des troubles respiratoires du sommeil associés à l'ICC.

L'objet de la recherche est donc d'évaluer si l'Entresto a un effet sur les TRS associés à l'ICC.

Le bénéfice de l'Entresto sur les TRS a été suggéré dans un récent case-report⁷⁰ mais n'a encore jamais été étudié à plus grande échelle, il existe pourtant des arguments physiopathologiques faisant envisager une efficacité. En effet, l'action natriurétique et diurétique du Sacubitril, combiné aux effets du Valsartan sur l'inhibition du système rénine angiotensine aldostérone devrait permettre une diminution de la rétention hydrosodée par majoration de la vasoconstriction et du débit de filtration glomérulaire, diminuant la surcharge hémodynamique, et diminuant ainsi la rétention d'eau au niveau des VAS lors du sommeil, améliorant ainsi la part obstructive des apnées. Par ailleurs, la diminution de la congestion pulmonaire et l'inhibition de la stimulation sympathique induite par la surcharge cardiaque devrait permettre une réduction

de l'hyperventilation alvéolaire et l'évitement du cycle hypo-hypercapnique favorisant les évènements respiratoires centraux.

L'hypothèse émise est que l'Entresto soit efficace sur les troubles respiratoires du sommeil par réductions à la fois des évènements centraux et obstructifs.

Une diminution de l'IAH par l'ENTRESTO pourrait permettre d'éviter le recours à des traitements mécaniques de type PPC ou VAS plus contraignants et dont l'observance et l'acceptabilité sont souvent moindres qu'un traitement par voie orale.

MATERIELS ET METHODES

1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'étudier l'évolution de l'IAH avant et après mise sous Entresto et ainsi de déterminer s'il existe une amélioration des troubles respiratoires du sommeil sous Entresto.

Les objectifs secondaires sont :

- déterminer le trouble respiratoire du sommeil associé initialement à l'ICC des patients éligibles à un traitement par Entresto avant et après mise en place de ce traitement.
- décrire la qualité de vie et en particulier la somnolence et la fatigue des patients ICC.
- évaluer le bénéfice de l'Entresto en fonction du caractère initialement central ou obstructif du SAS.
- décrire la qualité de vie et en particulier la somnolence et la fatigue des patients ICC traités par Entresto et leur évolution sous traitement en fonction de l'évolution des TRS.
- étudier les caractéristiques échocardiographiques de base (FEVG, surcharge hémodynamique, paramètres de fonction VD) et leur évolution sous Entresto.

2. Matériels et méthodes

a. Descriptif de l'étude

L'étude réalisée pour répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires sus-cités est une étude d'une durée de 3 mois, en vie réelle, de cohorte, prospective multicentrique développée et coordonnée par le CHU de Montpellier grâce à une collaboration entre cardiologues et pneumologues. Six centres ont participé aux inclusions à partir du mois de septembre 2016 : le CHU de Montpellier, le pôle médical spécialisé de Béziers et polyclinique Saint-Privat de Boujan sur Libron, le CHU de Nîmes, le CHU de Toulouse et le CHU de Bordeaux

Les spécialistes de cardiologie et de pneumologie ont participé à cette étude selon un protocole de soins courants. Les résultats du travail présentés ici sont le fruit d'une analyse intermédiaire et partielle des données recueillies. Les inclusions sont actuellement toujours en cours et les résultats complets de l'étude devraient être disponibles courant 2018.

b. Population étudiée :

Les critères d'inclusion étaient :

- un âge supérieur à 18 ans
- une prescription d'Entresto (Sacubitril Valsartan) dans le cadre de l'AMM
- une insuffisance cardiaque symptomatique (grade NHYA \geq II) à FEVG réduite (\leq 45%)
- le recueil du consentement éclairé écrit après une période de réflexion
- l'affiliation à un régime de sécurité sociale français ou bénéficiaire

Les critères d'exclusion étaient :

- un patient en période d'exclusion déterminée par une autre étude ou participant à une autre étude interdisant sa participation
- un patient pour lequel des informations éclairées ne peuvent pas être délivrées
- un patient ne lisant pas couramment le français
- un patient vulnérable
- un patient majeur protégé ou dans l'incapacité de donner son consentement
- une femme enceinte ou allaitante
- une insuffisance rénale sévère (DFG $<$ 30 ml/m²)

- une absence de contraception efficace avec risque de grossesse
- une hypersensibilité connue à un principe actif ou à un excipient
- un antécédent d'angioedème
- une instabilité hémodynamique
- une hépatopathie sévère
- une hyperkaliémie actuelle
- une affection entraînant la mise en jeu du pronostic vital dans les 6 mois
- un patient connu porteur de SAS et appareillé

c. Protocole d'étude et suivi

Les patients bénéficiaient à l'issue de la signature du consentement éclairé d'une batterie d'examens cliniques et paracliniques constituant la première visite (V1) :

- un examen clinique avec prise des constantes : pression artérielle (TA), fréquence cardiaque (FC), poids, taille, signes cliniques de surcharge hémodynamique, grade de dyspnée NYHA
- une recherche de comorbidités : diabète, HTA, tabagisme actif ou sevré depuis moins d'un an, BPCO, dyslipidémie
- le listing des traitements de l'insuffisance cardiaque (bêta bloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagoniste de l'angiotensine, diurétique proximal et distal, anti-aldostérone) et des traitements concomitants (statine, antiagrégant plaquettaire, anticoagulant)
- un bilan biologique avec dosage du NT pro BNP
- une échographie cardiaque avec mesure de la FEVG, dysfonction ventriculaire droite (TAPSE, PAPs, onde S à l'anneau tricuspide)
- le recueil de(s) l'étiologie(s) de la cardiopathie : ischémique, hypertensive, valvulaire, dilatée primitive et/ou rythmique.
- des questionnaires de fatigue, somnolence et de qualité de vie : échelle de somnolence d'Epworth, échelle de fatigue de Pichot, questionnaire de qualité de vie du Minnesota.

Les patients bénéficiaient ensuite au cours d'une deuxième visite (V2) :

- d'un recueil de leur traitement inhalé : bronchodilatateur, anticholinergique ou corticoïde inhalé
- d'un enregistrement polygraphique ventilatoire (EPV) nocturne avec analyse et relecture manuelle du tracé.

Cet enregistrement permettait de statuer sur la présence ou l'absence de troubles respiratoires du sommeil de quantifier et de qualifier ces événements en centraux ou périphériques.

Etaient donc déterminés :

- l'index d'apnée hypopnée global (IAH)
- l'IAH obstructif
- l'IAH central
- l'index d'hypopnée (IH)
- le pourcentage du temps d'enregistrement passé à une saturation inférieure à 90%
- le temps passé avec une saturation inférieure à 90%
- l'index de désaturation
- la saturation moyenne

Cet EPV permettait de classer les patients en 3 groupes :

- groupe 1 : IAH central \geq 5/h et IAH obstructif $<$ 15/h
- groupe 2 : IAH obstructif \geq 15/h avec ou sans SAS central
- groupe 3 : IAH obstructif $<$ 15/h et IAH central $<$ 5/h

Pour les patients appartenant au deuxième groupe, était alors discuté la nécessité d'un appareillage nocturne par PPC en pression fixe, tel que recommandé dans cette catégorie de patient, mais laissé à l'appréciation du pneumologue.

Le traitement par Entresto est débuté chez tous les patients le lendemain de l'EPV.

Par la suite, les patients étaient revus après 3 mois de prise d'Entresto pour une troisième visite (V3) ou les différents critères cliniques, thérapeutiques, biologiques et échographiques précédemment définis étaient de nouveau collectés.

Les patients des groupes 1 et 2 bénéficiaient d'un contrôle polygraphique ventilatoire au décours d'une quatrième visite (V4).

Chaque visite était l'occasion d'un contrôle de la tolérance clinique et biologique de l'Entresto, son observance, la modification éventuelle des thérapeutiques associées.

La V4 permettait au pneumologue, pour les patients appareillés par PPC de contrôler l'efficacité et la tolérance de l'appareillage en recueillant les données d'observance des 2 mois précédents.

Visites	Inclusion Visite 1 = V1	Visite 2 = V2	Visite 3 = V3	Visite 4 = V4*
Spécialiste	Cardiologue	Pneumologue	Cardiologue	Pneumologue
Date	J0	J7	3 mois +/- 7 jours après V1	3 mois +/- 15 jours après V1
Information	X			
Consentement	X			
Entresto		X	X	X
Examen clinique	X		X	
Examen biologique	X		X	
Auto questionnaires	X		X	
EPV		X		X

* seulement pour les patients des groupes 1 et 2

Tableau 4: Visites

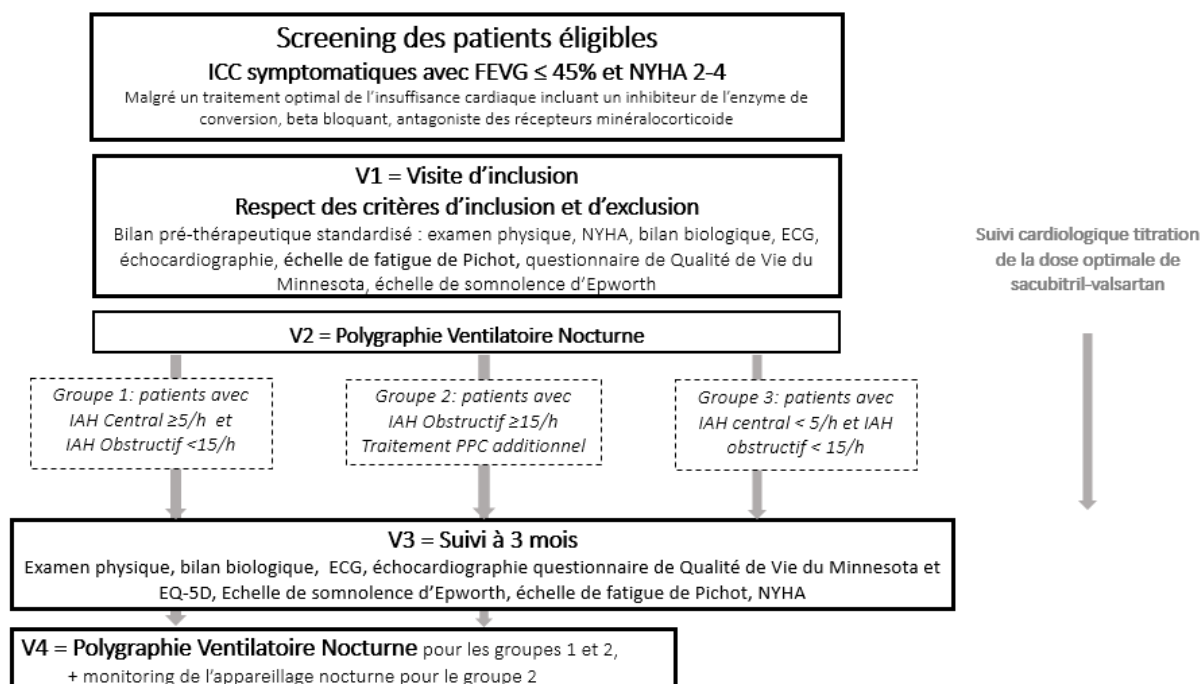


Figure 7: Protocole de suivi

d. Analyse statistique

Analyse de la population étudiée :

Une première analyse des données a permis la description de la population globale de l'étude et par groupe. La normalité de la distribution des variables quantitatives a été explorée à l'aide du test de normalité de Shapiro-Wilks, ainsi que des coefficients de Kurtosis et de Skewness.

Les résultats statistiques ont été présentés sous forme de moyennes \pm écarts-types pour les variables quantitatives dont la distribution est gaussienne, moyennes et intervalles de confiance à 95% anti-transformés pour les variables dont la distribution est gaussienne après une transformation, et médianes et intervalles interquartiles pour les autres variables. Pour les variables qualitatives, les effectifs et les pourcentages associés seront présentés.

Les variables qualitatives ont été comparées par un test du Chi-2. Les variables quantitatives ont été comparées entre les deux groupes : en cas de variables gaussiennes, par un test t de student ou une analyse de variance, en cas de variables non-gaussiennes, par un test de Wilcoxon-Mann-Withney.

L'analyse statistique a été conduite par le Dr Marion Dupuis à l'aide du logiciel XLSTAT®.

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée par test de comparaison à une valeur de référence d'une moyenne pour données appariées.

Pour les critères de jugement secondaires, des outils d'analyses descriptives seront utilisés en fonction du type de données. Estimations ponctuelles et par intervalle de confiance à 95% des paramètres.

L'avis favorable du comité de protection des personnes a été obtenu à Montpellier le 7 juillet 2016. L'étude « SAS-ENTRESTO » a été enregistrée le 9 septembre 2016 sur ClinicalTrials.gov sous le numéro d'identification suivant : NCT02916160.

RESULTATS

1. Population globale

a. Données générales d'inclusion

Nous présentons les résultats de 67 patients insuffisants cardiaques sévères inclus dans les 5 centres entre septembre 2016 et décembre 2017. Les caractéristiques de la population globale sont rapportées dans le tableau suivant (Tableau 5) :

Population globale (n = 67)	
Sexe (h/f)	55/12
Age (ans)	64 +/- 13,7
IMC (kg/m ²)	27 +/- 5,4
FEVG (%)	31 +/- 7,1
NT pro BNP (pg/ml)	2290 +/- 3033
Dyspnée	
NYHA I	4 (6%)
NYHA II	38 (56,7%)
NYHA III	19 (28,4%)
NYHA IV	2 (3%)
Non connu	4 (6%)
Cardiopathie	
Ischémique	40 (59,7%)
Rythmique	12 (17,9%)
Valvulaire	3 (4,5%)
Hypertensive	2 (3%)
Dilatée	18 (26,9%)
Comorbidités	
SAS	9 (13,4%)
HTA	22 (32,8%)
Tabac	13 (19,4%)
BPCO	7 (10,4%)
Dyslipidémie	28 (41,8%)
Diabète	11 (16,4%)

Tableau 5: Caractéristiques de la population globale

Parmi ces 67 patients, 55 sont des hommes (82 %). L'âge moyen est de 64 +/- 13,7 ans, avec 57 patients (85 %) âgés de plus de 50 ans et 24 patients (35,7 %) de plus de 70 ans.

L'IMC moyen dans la population est de 27 +/- 5,4 kg/m². 21 patients (31,3 %) sont obèses avec un IMC supérieur à 30 kg/m².

Parmi les comorbidités les plus retrouvées, 22 patients (32,8%) sont connus hypertendus, 28 patients (41,8 %) ont une dyslipidémie et 11 patients (16,4%) sont diabétiques.

Concernant les comorbidités respiratoires, 9 patients (13,6%) sont connus pour un SAS diagnostiqué antérieurement mais non appareillé, parmi ces 9 patients 7 sont hypertendus et 4 sont obèses. 13 patients (19,4%) sont tabagiques actifs ou sevrés depuis moins d'un an, 7 patients (10,4%) sont connus pour une BPCO, dont 3 sont sous traitement inhalé (Figure 8).

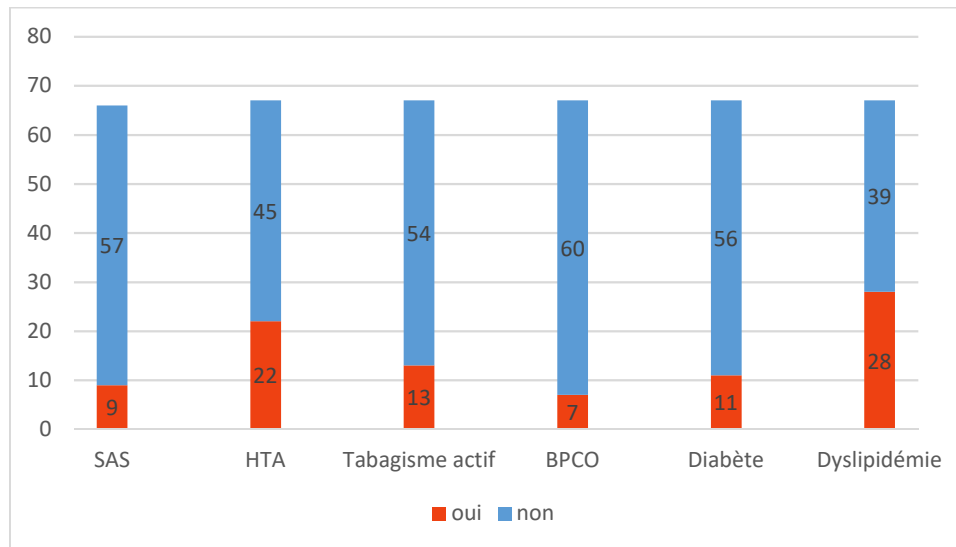


Figure 8 : Comorbidités dans la population étudiée

b. Données cardiologiques

La FEVG moyenne est de 31 +/- 7,1 %. 38 patients (35,6 %) ont une FEVG inférieure à 30 % (Figure 9).

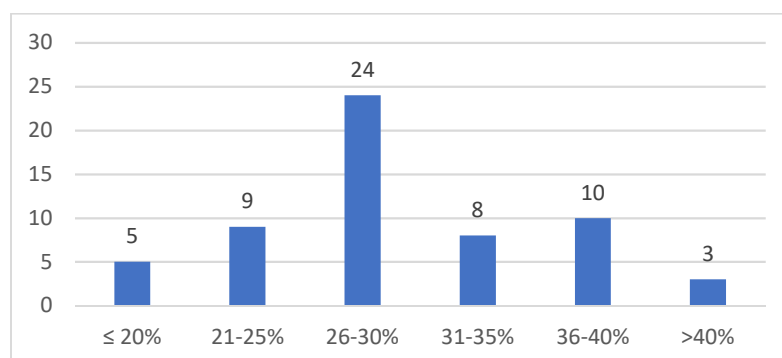


Figure 9 : Répartition de la population étudiée selon la FEVG

La dyspnée est cotée majoritairement de grade II de la NYHA avec 4 patients (6%) présentant une dyspnée grade NYHA I, 38 patients (56,7%) présentant un grade NYHA II, 19 patients (28,4%) présentant un grade NYHA III et 2 patients (3%) un grade NYHA IV (Figure 10).

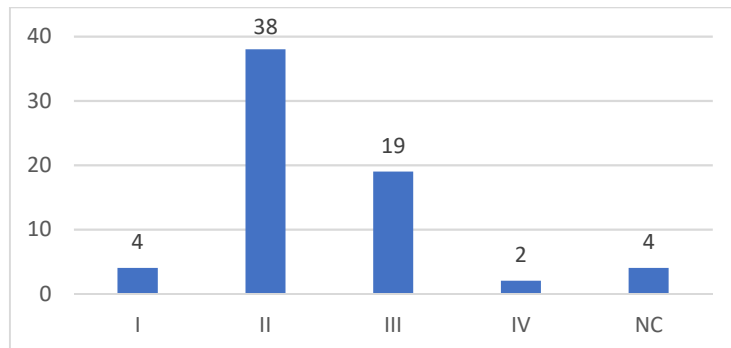


Figure 10 : Répartition de la population étudiée selon le grade NYHA

Le NT pro BNP est en moyenne mesuré à 2290 +/- 3033 pg/ml. Le NT pro BNP est élevé (> 450pg/ml chez les < 50 ans, > 900pg/ml chez les 50-75 ans ou > 1800pg/ml chez les > 75 ans) chez 33 patients sur 60 chez qui la donnée a été recueillie.

Tous les patients bénéficient d'un traitement de l'insuffisance cardiaque. Les données concernant les thérapeutiques en cours au début de l'étude ont été recueillies pour 60 patients. 56 patients (93,3%) sont traités par IEC et/ou ARA2, 55 patients (91,7%) bénéficient d'un ralentisseur cardiaque (B Bloquant et/ou Ivradine), 41 patients (68,3%) sont traités par anti aldostérone. De plus, 47 patients (78,3%) sont traités par diurétiques (de l'anse ou thiazidiques) (Figure 11).

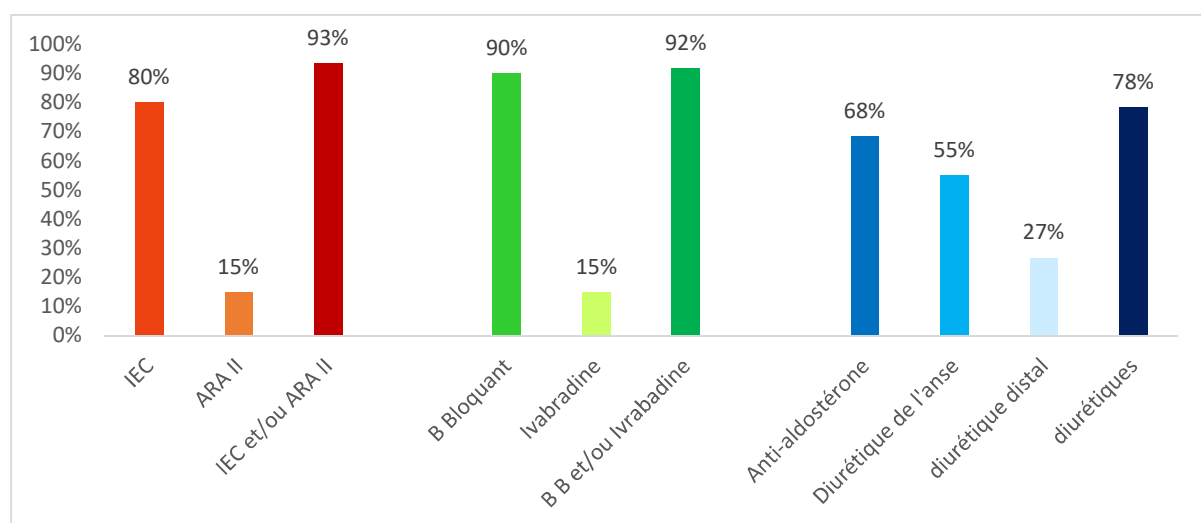


Figure 11: Traitements dans la population étudiée à l'inclusion

Concernant le type de cardiopathie, 40 patients sont atteints d'une cardiopathie ischémique, 12 d'une cardiopathie rythmique, 3 d'une cardiopathie valvulaire, 2 d'une cardiopathie hypertensive et 18 d'une cardiopathie dilatée. Ces cardiopathies peuvent s'associer avec 10 patients atteints d'une cardiopathie rythmique et ischémique, 3 ischémique et valvulaire, 1 ischémique et hypertensive (Figure 12).

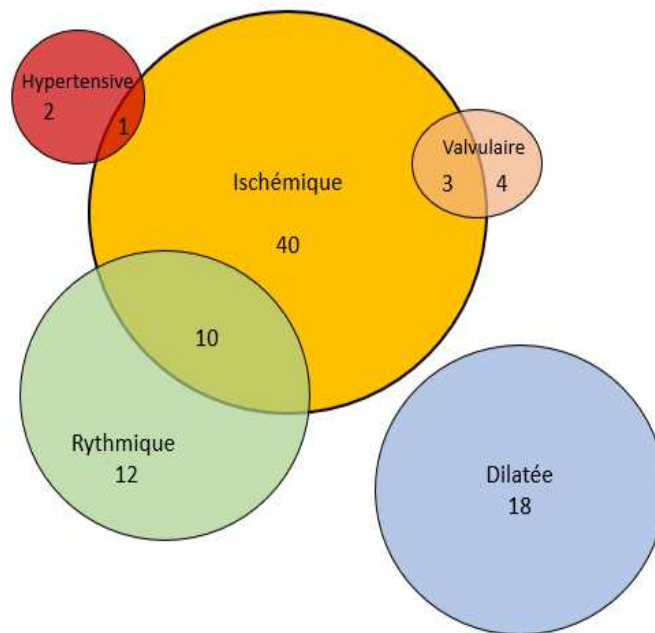


Figure 12: Répartition des types de cardiopathie dans la population étudiée

8 patients (12%) présentent des signes cliniques de surcharge hémodynamique. 8 patients (12%) ont des signes échographiques d'insuffisance cardiaque droite avec un TAPSE < 17mmHg et une onde S < 10 cm/s.

c. Données sur la qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée par l'échelle de Minnesota. 46 patients (68,7%) ont un score de Minnesota inférieur à 50/105 et 16 patients (23,4%) ont un score supérieur ou égal à 50/105, avec un score de Minnesota moyen dans la population à 32,7 +/- 24,5/105.

52 patients (77,6%) ne présentent pas de fatigue excessive définie par l'échelle de Pichot et 12 d'entre eux (17,9%) présentent une fatigue excessive définie par un score $\geq 22/32$ à l'échelle de Pichot. L'échelle de fatigue de Pichot moyenne est de 12,6 +/- 8,5 /32.

29 patients (68,7%) présentent un score de somnolence d'Epworth < 9/24, 20 patients (29,9%) présentent un déficit de sommeil défini par un score d'Epworth entre 9 et 15/24 et 7 (10,4%) présentent une somnolence diurne excessive avec un score d'Epworth ≥ 15/24. Le score de somnolence d'Epworth moyen est de 7,2 +/- 4,8 /24 (Figure 13).

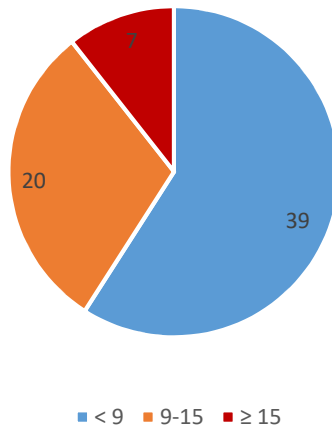


Figure 13: Répartition du score de somnolence d'Epworth dans la population étudiée

Les scores moyens de Pichot, Epworth et Minnesota sont plus élevés chez les patients présentant un SAS sévère sans pour autant atteindre les seuils définis comme pathologiques (22/32 pour le Pichot, 9/24 pour l'Epworth et 50/105 pour le Minnesota) (Figure 14).

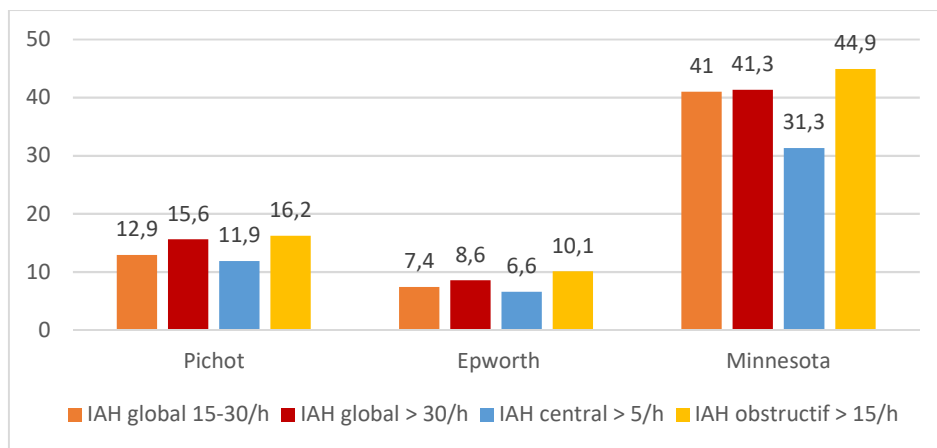


Figure 14: Fatigue, somnolence et qualité de vie selon les TRS

d. Données des TRS à l'inclusion

64 patients sur les 67 inclus ont bénéficié d'un enregistrement polygraphique ventilatoire validé permettant une analyse descriptive des troubles respiratoires du sommeil. Les données sont présentées dans le tableau suivant (Tableau 6) :

Population globale (n = 64)	
IAH global (/h)	23,8 +/- 16,1
IAH obstructif (/h)	11,3 +/- 10,6
IAH central (/h)	10,5 +/- 13,1
IA obstructif (/h)	5,8 +/- 9,8
IA central (/h)	2,1 +/- 6,4
IH (/h)	12,5 +/- 8,8
IH obstructif (/h)	6,8 +/- 8,3
IH central (/h)	3,6 +/- 8,7
Saturation moyenne (%)	92,5 +/- 2,1
IDO (/h)	22,4 +/- 15,7
Temps saturation < 90% (min)	62,6 +/- 83,5

Tableau 6: Données des TRS à l'inclusion dans la population globale

L'IAH global est mesuré à moins de 5/h chez 8 patients (12,5%), entre 5 et 15 chez 17 patients (26,6%), entre 16 et 30 chez 18 patients (28,1%) et supérieur à 30 chez 21 patients (32,8%) (Figure 15). La prévalence du syndrome d'apnée sommeil (SAS) défini par un IAH > 5/h est donc de 87,5 % de la population étudiée avec 32,8 % de SAS sévère défini par un IAH > 30/h.

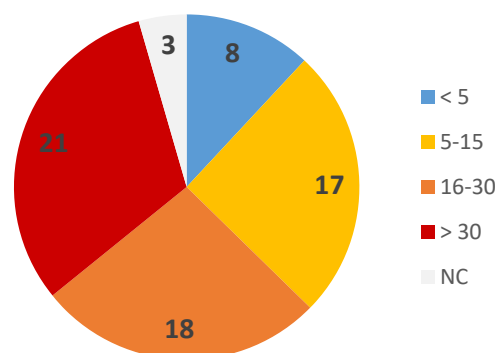


Figure 15: IAH global dans la population générale

On retrouve avec une part centrale avec un IAH central > 5/h chez 32 patients (54,2%) et obstructive avec un IAH obstructif > 5/h pour 34 d'entre eux (57,6%).

L'index de désaturation moyen est de 22,4 +/- 15,7/h ; la saturation moyenne est mesurée à 92,5 +/- 2,1% avec un temps moyen de saturation <90% de 62,6 +/- 83,5 minutes. 18 patients sur 32 (56,3 %) avec un IAH central > 5/h passent plus de 22 min avec une saturation < 90%, alors que 14 patients sur 27 (51,9 %) avec un IAH central < 5/h passent moins de 22 min avec une saturation < 90 %.

2. Etude en sous-groupes

Après lecture des EPV, les patients ont été inclus dans trois sous-groupes en fonction du type d'évènements majoritaires :

- 24 patients ont été inclus dans le groupe 1 qui sera renommé « SAS central » (ayant un IAH central $\geq 5/h$ et un IAH obstructif $< 15/h$),
- 19 dans le groupe 2 qui sera renommé « SAS obstructif ou combiné » (ayant un IAH obstructif $\geq 15/h$ quel que soit l'IAH central)
- 21 dans le groupe 3 qui sera renommé « pas de SAS » (ayant un IAH central $< 5/h$ et un IAH obstructif $< 15/h$).

Le suivi des groupes est présenté dans le flow chart (figure 6).

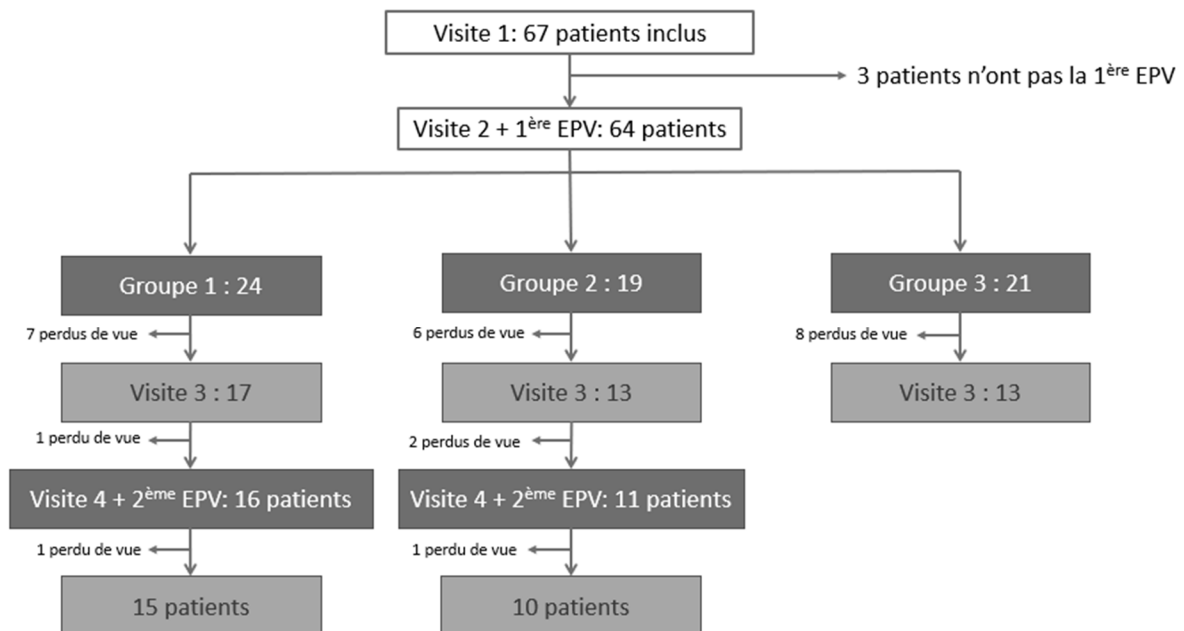


Figure 16: Flow chart

a. Données générales

Les données générales de la population des différents sous-groupes sont rapportées dans le tableau suivant (Tableau 7) :

	SAS central (n=24)	SAS obstructif ou combiné (n= 19)	Pas de SAS (n=21)	Différence (p)
Sexe (h/f)	20/4	15/4	17/4	Ns
Age (ans)	64,6 +/- 14,3	70,8 +/- 10,6	58 +/- 13,4	obstructif ou combiné vs pas de SAS (0,008)
IMC (kg/m²)	27,6 +/- 4,8	28,4 +/- 5,8	25,3 +/- 5,8	Ns
FEVG (%)	31 +/- 7,5	30,4 +/- 5,7	31,4 +/- 8,2	Ns
NT pro BNP (pg/ml)	2881	2719	1219	Ns
Dyspnée				
NYHA I	2 (8,3%)	1 (5,3%)	1 (4,8%)	Ns
NYHA II	14 (58,3%)	9 (47,4%)	12 (57,1%)	central vs obstructif ou combiné (0,04)
NYHA III	5 (20,8%)	9 (47,4%)	5 (23,8%)	Ns
NYHA IV	2 (8,3%)	0	0	Ns
Non connu	1 (4,2%)	0	3 (14,3%)	
Cardiopathie				
Ischémique	15 (62,5%)	14 (73,7%)	9 (42,9%)	Ns
Rythmique	5 (20,8%)	4 (21,1%)	2 (9,5%)	Ns
Valvulaire	2 (8,3%)	1 (5,3%)	0	Ns
Hypertensive	2 (8,3%)	0	0	Ns
Dilatée	4 (16,7%)	4 (21,1%)	9 (42,9%)	pas de SAS vs central et obstructif ou combiné (0,028)
Comorbidités				
SAS	4 (16,7%)	4 (21,1%)	1 (4,8%)	
HTA	7 (29,2%)	11 (57,9%)	3 (14,3%)	
Tabac	4 (16,7%)	2 (10,5%)	6 (28,6%)	Ns
BPCO	2 (8,3%)	1 (5,3%)	4 (19%)	Ns
Dyslipidémie	12 (50%)	7 (36,8%)	7 (33,3%)	Ns
Diabète	6 (25%)	3 (15,8%)	2 (9,5%)	central vs obstructif ou combiné (0,03)

Tableau 7: Caractéristiques des sous-groupes à l'inclusion

Nous observons plusieurs différences statistiquement significatives dans l'étude comparative des sous-groupes.

Les patients sans SAS sont significativement plus jeunes (58 +/- 13,4 ans) que les patients avec un SAS obstructif ou combiné (70,8 +/- 10,6 ans) (p=0.008).

Le diabète est une comorbidité significativement plus présente chez les patients du groupe SAS central que du groupe SAS obstructif ou combiné (6 vs 3, p=0.03).

Il y a significativement plus de patients NYHA II dans le groupe SAS central que dans le groupe SAS obstructif ou combiné (14 vs 9, $p=0.04$) sans différence significative pour les autres grades de dyspnée.

Les cardiopathies dilatées sont significativement plus représentées dans le groupe sans SAS que dans les groupes SAS central et SAS obstructif ou combiné (9 vs 4 vs 4, $p=0,028$). Il n'y a pas de différence concernant les autres étiologies.

Le score d'Epworth est significativement plus élevé dans le groupe SAS obstructif ou combiné que dans le groupe sans SAS (10,4/24 vs 5,3/24, $p=0.001$) et que dans le groupe SAS central (10,4/24 vs 6/24, $p=0.001$).

Le score de qualité de vie du Minnesota est significativement plus élevé dans le groupe SAS obstructif ou combiné que dans le groupe sans SAS (45/100 vs 25,8/100, $p=0.038$).

b. Données des TRS

	SAS central (n=24)	SAS obstructif ou combiné (n= 19)	Pas de SAS (n=21)	Différence (p)
IAH global (/h)	28,5 +/- 15,1	35,5 +/- 10,7	7,8 +/- 4,9	
IAH obstructif (/h)	4,4 +/- 4,2	24,3 +/- 7,8	6 +/- 4,2	
IAH central (/h)	19,7 +/- 14,9	8,9 +/- 9,6	0,9 +/- 1,1	
IA obstructif (/h)	1,2 +/- 1,2	9,6 +/- 8,8	1,4 +/- 1,9	
IA central (/h)	11,2 +/- 14,1	4,9 +/- 7	0,6 +/- 1	
IH (/h)	14,4 +/- 8 ,1	16,5 +/- 10,3	5,8 +/- 3,5	
IH obstructif (/h)	2,8 +/- 3,5	12,2 +/- 8,3	5 +/- 3,7	
IH central (/h)	10,2 +/- 9,1	4 +/- 7,2	0,5 +/- 0,7	
Saturation moyenne (%)	92,7 +/- 2,4	91,2 +/- 1,5	93,4 +/- 1,6	central vs obstructif ou combiné (0,002) obstructif ou combiné vs pas de SAS (0,042)
IDO (/h)	25,2 +/- 14,1	33,4 +/- 13,5	7,5 +/- 5	central vs pas de SAS (0,000) obstructif ou combiné vs pas de SAS (<0,0001)
Temps saturation < 90% (min)	55,7 +/- 75,8	116,7 +/- 103	21 +/- 32,6	obstructif ou combiné vs pas de SAS (0,013)

Tableau 8: Données des TRS à l'inclusion en fonction des groupes

Nous observons là encore plusieurs différences statistiquement significatives. Les groupes étant définis en fonction de la présence de TRS, il existe des différences significatives logiques sur les critères respiratoires avec une différence sur l'index de désaturation (IDO) entre le groupe SAS central et le groupe sans SAS (25,2 +/- 14,1/h vs 7,5 +/- 5/h, $p=0.000$) et entre le groupe SAS obstructif ou combiné et le groupe sans SAS (33,4 +/- 13,5/h vs 7,5 +/- 5/h, $p=0.0001$).

Les patients présentant un SAS ont donc un index de désaturation significativement supérieur et une saturation moyenne significativement inférieure aux patients ne présentant pas de troubles respiratoires du sommeil significatifs.

De plus, il existe une différence significative de saturation moyenne entre le groupe SAS central et le groupe SAS obstructif ou combiné (92,7 +/- 2,4% vs 91,2 +/- 1,5%, p=0.002), les patients du groupe SAS central présentant en moyenne un SAS moins grave avec un IAH global moyen inférieur. Cependant, il n'existe pas de différence significative entre ces deux groupes en ce qui concerne l'IDO (25,2 +/- 14,1/h vs 33,4 +/- 13,5/h) et le temps passé à une saturation < 90% (55,7 +/- 75,8 min vs 116,7 +/- 103 min).

3. Evolution des TRS sous Entresto

a. Prescription d'Entresto

Parmi les 67 patients ayant été inclus dans l'étude, les données concernant l'Entresto sont disponibles pour 46 patients (68,7%) avec 7 arrêts au cours de l'étude (pour insuffisance rénale, hypotension artérielle symptomatique, aggravation de la cardiopathie) et 39 poursuites du traitement jusqu'au terme des 3 mois d'étude à la dose de 24/26mg pour 10 patients, 49/51mg pour 9 patients et 97/103mg pour 20 patients. La dose recommandée d'Entresto étant de 97/103mg, 20 patients (29,9%) sont à dose maximale en fin d'étude, cependant la dose efficace est à l'appréciation du cardiologue, mesuré en fonction du profil de tolérance (tensionnel et rénal) du médicament. Ainsi 30 patients étaient jugés comme à dose optimale d'Entresto, alors que 12 ne l'étaient pas et que la donnée n'était pas connue pour 25 d'entre eux.

b. Suivi respiratoire et des TRS

Parmi les 64 patients ayant bénéficié du premier enregistrement polygraphique ventilatoire, 27 patients ont bénéficié d'un EPV de contrôle dont 16 dans le groupe SAS central et 11 dans le groupe SAS obstructif.

Parmi ces 27 patients, 6 ont bénéficié de la mise en place complémentaire d'une PPC. 21 patients ne devaient pas avoir EPV (groupe pas de SAS).

Parmi ces 27 patients, 25 ont poursuivi l'Entresto jusqu'à l'EPV de réévaluation, 15 dans le groupe SAS central et 10 dans le groupe SAS obstructif ou combiné.

i. Evolution dans la population globale

Population globale (n=27)			
	Avant	Après	p
IAH global (/h)	28,6 +/- 14,1	24,8 +/- 16	0,36
IAH obstructif (/h)	11,8 +/- 10,3	10,3 +/- 9	0,56
IAH central (/h)	14,5 +/- 12,3	10,6 +/- 10,9	0,218
IA mixte (/h)	2,5 +/- 5,9	3,4 +/- 8,1	
IH obstructif (/h)	7,3 +/- 8,1	5,5 +/- 7	
IH central (/h)	7,8 +/- 8,1	5,5 +/- 7,3	
IDO (/h)	26,3 +/- 14,7	25 +/- 16,8	0,6
Saturation moyenne (%)	92,6 +/- 2,4	92,4 +/- 2,1	0,659
Temps saturation < 90%(min)	64,8 +/- 85,4	74,8 +/- 92,4	0,686
FEVG (%)	31,1 +/- 8,6	32,3 +/- 8,1	0,508
Nt pro BNP (pg/ml)	2086 +/- 1921	1735 +/- 2406	
Pichot	13 +/- 8,9	8,1 +/- 7,4	0,167
Epworth	7,2 +/- 5,1	6,6 +/- 4,9	0,481
Minnesota	37,5 +/- 27,9	25,8 +/- 24,7	0,126

Tableau 9: Données de la population globale avant et après Entresto

Il n'y a pas de différence statistiquement significative des TRS dans la population globale après mise sous Entresto ; en effet l'IAH global passe de 28,6/h avant et 24,8/h après Entresto ($p=0.36$), l'IAH obstructif de 11,8/h à 10,3/h ($p=0,56$), l'IAH central de 14,5/h à 10,5/h ($p=0.218$) et l'IDO de 26,3/h à 25/h ($p=0.6$). Le temps de saturation < 90% moyen augmente non significativement sous Entresto, passant de 64,8 +/- 85,4 min à 74,8 +/- 92,4 min.

Dans la population globale, nous observons une réponse hétérogène sur l'IAH global (Figure 17) avec :

- une amélioration de plus de 50% chez 6 patients sur 25 (24%), dont 5 sont à dose optimale d'Entresto (trait large) et dont 2 sont sous PPC (trait pointillé),
- une amélioration entre 20 et 50 % chez 7 patients dont 6 à dose optimale d'Entresto et dont 1 sous PPC
- une stabilité (entre -20 % et +20 %) chez 6 patients, tous à dose optimale d'Entresto
- une aggravation de plus de 20 % chez 6 patients dont 4 à dose optimale d'Entresto et 3 sous PPC.

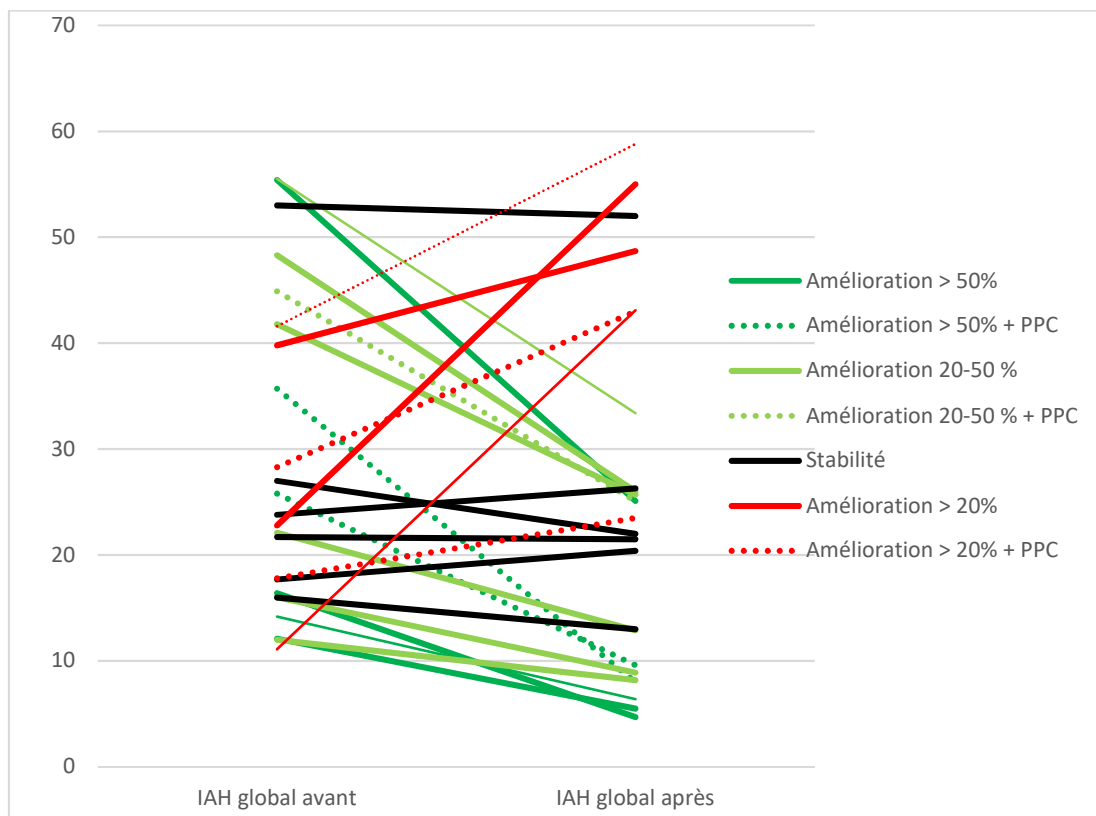


Figure 17: Evolution de l'IAH global sous Entresto dans la population globale

La dyspnée ne semble pas se modifier significativement sous Entresto avec 11% des patients NYHA I avant et 17% après ($p=0.821$), 56% NYHA II avant et 61% après ($p=0.926$), 33,3% NYHA III avant et 17,3% après ($p=0.322$) et 0% stade NYHA IV avant et 0,04% après ($p=0.94$).

Il n'y a pas d'évolution significative de la FEVG moyenne dans la population globale passant de $31,1 \pm 8,6 \%$ à $32,3 \pm 8,1 \%$ ($p=0,508$).

Concernant l'évolution du NT pro BNP moyen, il passe de $2086 \text{ pg/ml} \pm 1921$ à $1735 \text{ pg/ml} \pm 2406$.

Le score de fatigue de Pichot diminue de façon non significative dans la population globale de l'étude, passant de 13 +/- 8,9 à 8.1 +/- 7,4 (p=0,167).

Le score de somnolence d'Epworth diminue de façon non significative dans la population globale de l'étude, passant de 7,2 +/- 5,1 à 6,6 +/- 4,9 (p=0,481).

Le score de qualité de vie ne se modifie pas significativement dans la population globale avec un score de Minnesota passant de 37,5 à 25,8 (p=0.126). Un effet prise en charge est visualisé avec une globale amélioration du score de qualité de vie dans les différents groupes étudiés.

ii. Evolution dans le groupe SAS central

Groupe SAS central (n=16)			
	Avant	Après	p
IAH global (/h)	23,4 +/- 13,4	20,8 +/- 14,2	0,51
IAH obstructif (/h)	4,5 +/- 4,7	9,1 +/- 8,9	0,067
IAH central (/h)	16,6 +/- 12,7	9,4 +/- 9,5	0,013
IA mixte (/h)	0,5 +/- 0,7	1,5 +/- 3,3	
IH obstructif (/h)	3,3 +/- 3,8	4,9 +/- 5,5	
IH central (/h)	10,1 +/- 7	5,7 +/- 8	
IDO (/h)	20,8 +/- 11,5	21,6 +/- 15,6	0,99
saturation moyenne (%)	93,5 +/- 2,4	93,2 +/- 2,2	
Temps saturation < 90%(min)	29,3 +/- 57,1	48,6 +/- 81,3	0,395
FEVG (%)	33 +/- 11	32,7 +/- 8,1	
NT pro BNP (pg/ml)	1670 +/- 1960	1592 +/- 1841	
Pichot	10,1 +/- 9	6,8 +/- 5,9	0,48
Epworth	5,3 +/- 4,1	5,3 +/- 3,7	
Minnesota	29 +/- 24,5	22,8 +/- 20,4	0,477

Tableau 10: Données des TRS avant et après dans le groupe 1 (SAS central)

Dans le groupe composé de SAS à prédominance centrale avec un IAH central > 5/h et excluant les SAS combinés dès que l'IAH obstructif est > 15/h, 15 patients ont poursuivi l'Entresto jusqu'à l'EPV de réévaluation, dont 12 à dose jugée optimale et 7 à la dose maximale de 97/103 mg.

Il n'y a pas d'amélioration significative de l'IAH global dans ce sous-groupe mais on observe une réponse semblant plus homogène avec (Figure 18) :

- une amélioration > 50% de l'IAH global chez 3 patients dont 2 à dose optimale,
- une amélioration entre 20 et 50 % chez 6 patients dont 5 à dose optimale,

- une stabilité chez 4 patients, tous à dose optimale
- une aggravation chez 2 patients dont 1 à dose optimale

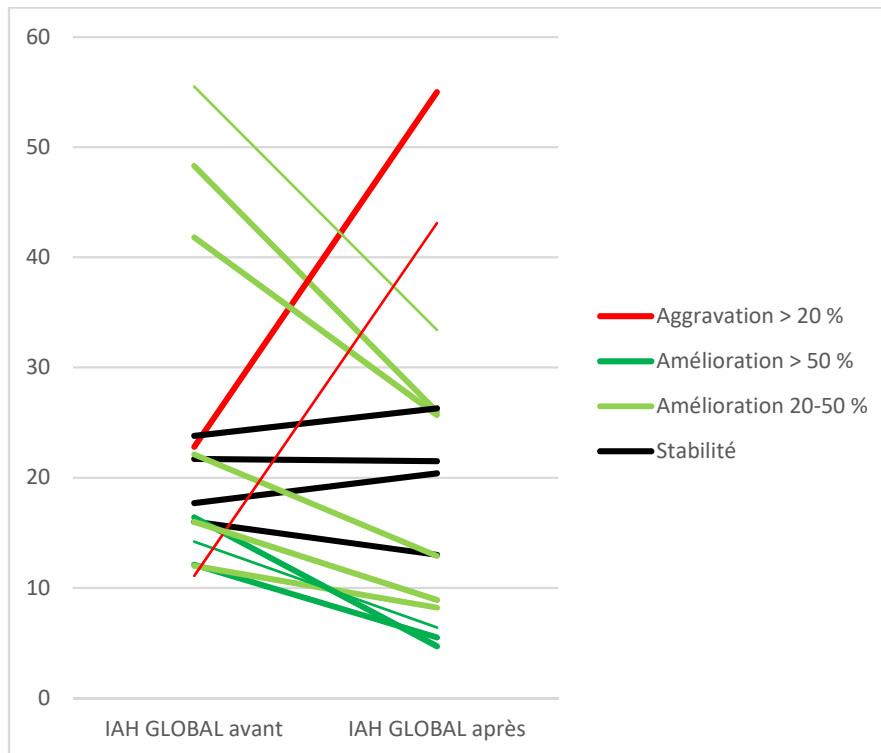


Figure 18: Evolution de l'IAH global dans le groupe SAS central

Nous observons en revanche une diminution significative de l'IAH central de 16,6 +/- 12,7 à 9,4 +/- 9,5 ($p=0,013$) sous Entresto (Figure 19).

En effet, 13 patients sur 15 ayant poursuivi l'Entresto jusqu'au 2^{ème} EPV montrent une amélioration de l'IAH central > 20% dont 11 sont à dose maximale ou optimale d'Entresto. Des deux patients s'aggravant, un est jugé à dose optimale et l'autre non.

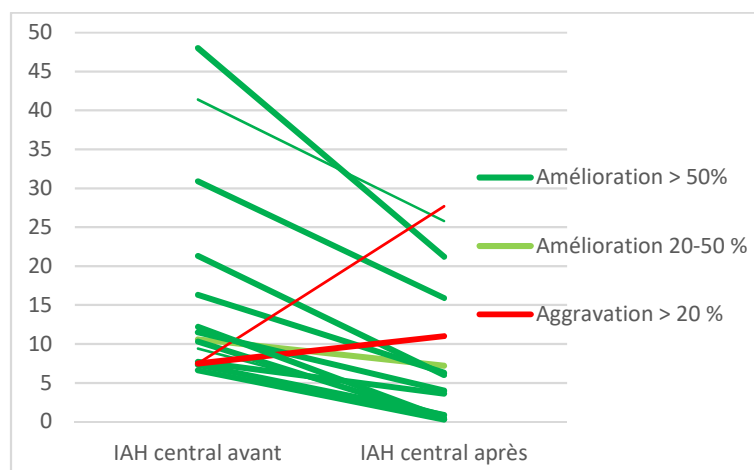


Figure 19: Evolution de l'IAH central dans le groupe SAS central

Nous observons également une augmentation à la limite de la significativité de l'IAH obstructif qui passe de 4,5 +/- 4,7/h à 9,1 +/- 8,6/h (p=0,067) sur les deux versants apnéiques et hypopnéiques, sans corrélation avec une prise de poids puisque le poids moyen est de 83,5 kg avant et de 83,2 kg après.

En effet, on note (Figure 20) :

- une amélioration > 50% chez 2 patients dont 1 à dose optimale
- une stabilité chez 3 patients dont 2 à dose optimale
- une aggravation > 20% de l'IAH obstructif chez 10 patients sur 15, dont 9 à dose optimale

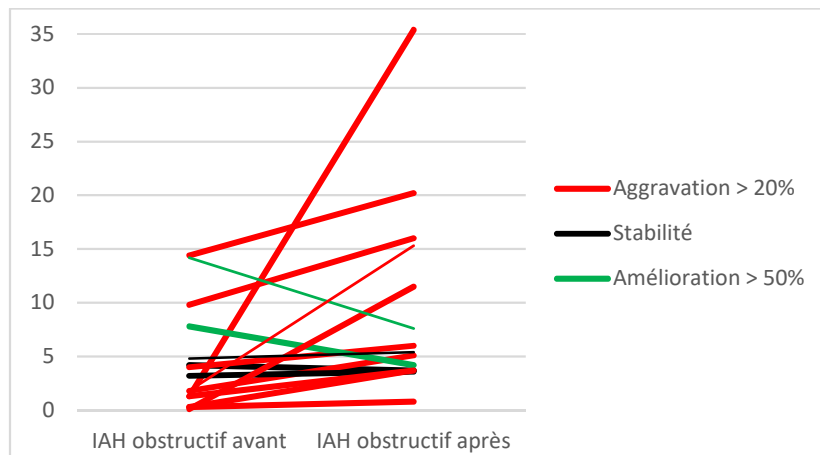


Figure 20: Evolution de l'IAH obstructif dans le groupe central

iii. Evolution dans le groupe SAS obstructif ou combiné

Groupe SAS obstructif ou combiné (n=11)			
	Avant	Après	p
IAH global (/h)	36,2 +/- 11,9	30,6 +/- 17,2	0,291
IAH obstructif (/h)	22,5 +/- 5,3	12,1 +/- 9,1	0,012
IAH central (/h)	11,4 +/- 11,5	12,3 +/- 13	0,851
IA mixte (/h)	5,5 +/- 8,5	6,1 +/- 11,8	
IH obstructif (/h)	12,8 +/- 9,4	6,4 +/- 8,9	
IH central (/h)	4,5 +/- 8,8	5,3 +/- 6,5	
IDO (/h)	33,8 +/- 15,8	29,9 +/- 17,9	0,601
Saturation moyenne (%)	91,2 +/- 1,6	91,2 +/- 1	
Temps saturation < 90%(min)	113,4 +/- 95,7	112,8 +/- 97,9	
FEVG (%)	29,9 +/- 7,7	30,1 +/- 7,8	
NT pro BNP (PG/ml)	2611 +/- 2045	2389 +/- 3529	
Pichot	16,7 +/- 7,7	9,4 +/- 8,6	0,041
Epworth	10,4 +/- 5,2	8 +/- 5,8	0,321
Minnesota	49,4 +/- 29,3	28,8 +/- 29,1	0,099

Tableau 11: Données des TRS avant et après dans le groupe 2 (SAS obstructif ou combiné)

Dans le groupe composé de SAS à prédominance obstructive ou combiné, 10 patients ont poursuivi l'Entresto jusqu'à l'EPV de réévaluation dont 9 à dose jugée optimale et 6 à la dose de 97/103mg. Parmi ces patients, 6 ont été appareillés par PPC.

L'IAH global n'évolue pas, passant de 36,2 +/- 11,9/h à 30,6 +/- 17,2/h (p=0,291).

Nous observons en revanche une diminution significative de l'IAH obstructif de 22,5 +/- 5,3/h à 12,1 +/- 9,1/h (p=0,012), sans autres différence significative notamment une diminution non significative de l'IAH global et de l'IDO.

En effet, on constate (Figure 21) :

- une amélioration > 50 % de leur IAH obstructif chez 7 patients sur 10, dont 4 sous PPC,
- une amélioration entre 20 et 50 % chez un patient,

Les 8 patients s'améliorant sont à dose maximale ou jugée optimale d'Entresto.

- une stabilité chez un patient sous PPC à dose non optimale
- une aggravation > 20 % chez un patient sous PPC

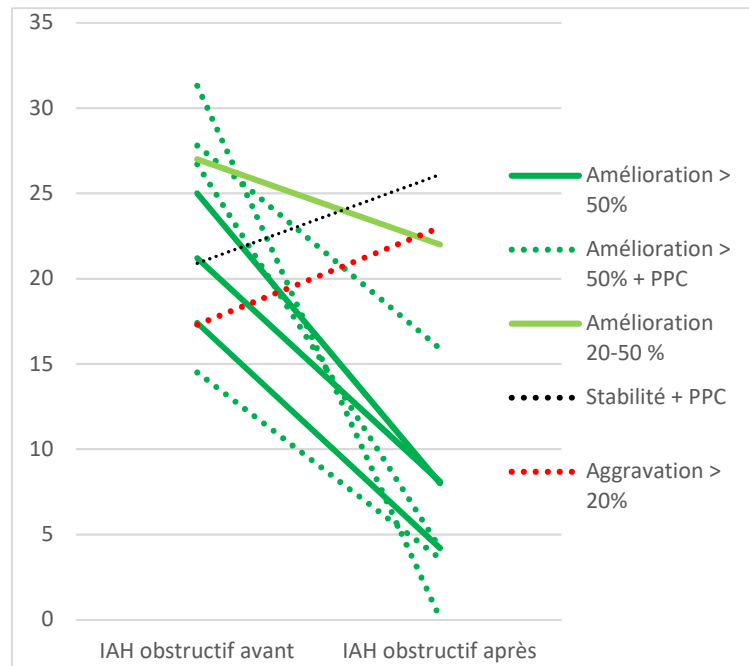


Figure 21: Evolution de l'IAH obstructif dans le groupe SAS obstructif

iv. Evolution dans le sous-groupe PPC

Dans le groupe SAS obstructif et combiné, 6 patients sur 11 ont bénéficié d'un appareillage par PPC sur décision du pneumologue.

Les données de suivi de ces patients correspondent à un 2^{ème} EPV qui devait être réalisé sous PPC mais qui en pratique a été réalisé hors appareillage pour la moitié des patients, et un recueil des données machines pour lequel de nombreuses données sont manquantes. Dans ces conditions, les résultats dans ce sous-groupe ne sont pas interprétables.

L'IAH global dans ce groupe reste élevé après appareillage PPC passant de 32,4 +/- 10,2/h à 28 +/- 19,7/h avec une diminution non significative de l'IAH obstructif de 23,1 +/- 6,6/h à 12,2 +/- 11/h et une augmentation de l'IAH central de 6,6 +/- 7,8/h à 12,4 +/- 12,7/h.

Nous objectivons 3 patients sur 6 semblant répondeurs à la PPC dont 2 ont initialement un phénotype plutôt « hypopnéique ».

DISCUSSION

La prise en charge des troubles respiratoires du sommeil (TRS) chez les patients insuffisants cardiaques chronique (ICC) n'est pas toujours consensuelle⁴⁵. Depuis les résultats de l'étude SERVE HF¹ ayant démontré une augmentation de la mortalité cardiovasculaire sous ventilation servo-assistée (ASV), les praticiens sont dans l'attente de nouvelles thérapeutiques répondant à leurs attentes d'un traitement efficace et non délétère. Il est considéré que l'optimisation du traitement médicamenteux entraîne une amélioration des TRS, cependant, seulement six études, dont une seule randomisée avec cross-over, regroupant au total 67 patients ont suggéré cette amélioration^{42,64-68}.

L'hypothèse émise justifiant notre recherche est que l'Entresto, par optimisation thérapeutique de l'ICC, soit efficace sur les troubles respiratoires du sommeil par réduction à la fois des évènements centraux et obstructifs.

Une diminution de l'index apnée hypopnée (IAH) par l'Entresto pourrait permettre d'éviter le recours à des traitements mécaniques de type PPC ou ASV plus contraignants, dont l'observance et l'acceptabilité sont souvent moindre qu'un traitement par voie orale et dont le bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire reste à démontrer

L'objectif primaire de notre travail était de mesurer l'évolution des TRS via la mesure de l'IAH, chez des patients ICC restant symptomatiques malgré un traitement médicamenteux optimal, avant et après mise sous Entresto dans le cadre de l'AMM.

Notre étude présente un certain nombre de biais et données manquantes qui rendent les résultats difficiles à interpréter. C'est cependant la première étude prospective regroupant autant de patients ; elle permet donc tout de même d'avoir un premier regard sur la prévalence et l'évolution des TRS après optimisation thérapeutique par Entresto dans cette catégorie de patients.

Tester l'Entresto, un médicament nouvellement indiqué et fortement recommandé dans la population étudiée a soulevé des questionnements par rapport au design de l'étude. Il était

éthiquement impossible de réaliser une étude *versus* placebo étant donnée la recommandation forte de mettre en place ce traitement dans la population étudiée, c'est pourquoi tous les patients ont reçu le traitement, sans création d'un groupe contrôle.

De plus, notre étude était de courte durée, avec une durée exigée par le comité d'éthique de 3 mois au vu de l'incertitude sur l'efficacité de l'Entresto sur les TRS et l'indication persistante d'un traitement par PPC chez les patients présentant un SAS à prédominance obstructive. En effet, les patients pouvant ne pas être appareillés selon l'appréciation du pneumologue, le contrôle de l'efficacité du traitement à 3 mois devait pouvoir rectifier la prise en charge en cas de nécessité. Cette étude d'une durée courte vise donc avant tout à évaluer une tendance et peut ouvrir la voie à d'autres études plus longues.

Nous avons de plus rencontré des difficultés de recrutement, la prévalence des TRS étant légèrement inférieure à certaines données de la littérature, peut être grâce à une optimisation cardiaque chez nos patients, la vitesse de recrutement n'a pas été celle prévue initialement, l'étude a donc été prolongée. Le faible effectif de notre étude était de plus lié aux difficultés de suivi des patients, certains étant perdus de vue, d'autres présentant une aggravation de leur état clinique ne pouvant pas être soumis à la deuxième partie de l'expérimentation. De plus, les résultats de ce travail étant préliminaires, un certain nombre de données manquantes n'ont pas été récupérées.

Nous avons par ailleurs rencontré des difficultés organisationnelles liées au caractère multicentrique et bi-disciplinaire de notre étude. En effet, les patients devaient bénéficier de visites successives chez le cardiologue et le pneumologue selon un calendrier précis qui n'a pas toujours pu être respecté. De plus, il pouvait exister une variabilité en terme de pratiques entre les centres investigateurs, notamment concernant la lecture des EPV, l'appareillage par PPC mais aussi les modalités de réalisation des ETT. En effet, en l'absence de recommandations précises sur la prise en charge des TRS chez l'IC, l'uniformisation des pratiques reste incomplète, ce qui est à la fois une force et une limite de cette étude multicentrique, en vie réelle.

Par ailleurs, aucun protocole d'augmentation des doses d'Entresto n'était renseigné, laissant au cardiologue la liberté d'augmenter ou non les doses selon la tolérance clinique et biologique du médicament. Ainsi, la dose optimale devait être déterminée pour chaque patient individuellement. Ceci explique, de par la vitesse d'augmentation des doses, variable en fonction des cardiologues, les différences entre les doses d'Entresto atteintes, certaines

étant jugées optimales, parfois maximales et pour certains patients un manque de temps pour atteindre la dose maximale tolérée.

Le choix d'utiliser la polygraphie ventilatoire et non la polysomnographie était basé sur des raisons d'accessibilité à la réalisation et à la lecture des examens par les pneumologues et cardiologues formés. Les difficultés rencontrées quant à la lecture des tracés étaient principalement liées aux difficultés de différenciation du caractère central ou obstructif des événements, principalement hypopnéiques. En effet, la méthode de référence se basant sur la mesure invasive de la pression oesophagienne n'étant pas applicable, l'utilisation des marqueurs indirects d'efforts respiratoires : le déphasage thoraco-abdominal, l'aplatissement du signal de flux ou la présence de ronflements étaient sujets à une interprétation subjective laissant de la place à la variabilité intra et inter-lecteur. De plus, la variabilité de l'IAH inter nuit pouvait influencer la comparaison avant-après Entresto⁷¹⁻⁷³.

Le faible nombre de patients sous PPC n'a pas pu être correctement évalué à 3 mois car l'enregistrement n'a pas toujours été fait sous machine, ce qui explique l'absence de modification de l'IAH avant et après traitement. De même, compte tenu de la variabilité inter-nuit, un recueil plus exhaustif des paramètres machine aurait été intéressant.

Les premiers résultats ne montrent pas de différence significative de l'IAH dans la population globale. Tout au plus observe-t-on une tendance à la diminution avec une faible réduction sous Entresto de -3,8/h. Les raisons évoquées pouvant expliquer cette absence de différence sont d'une part les différents profils évolutifs de patients avec une variabilité de la réponse à l'Entresto dans les sous-groupes de patients centraux et obstructifs, et d'autre part probablement le faible effectif de patients ayant bénéficié des deux enregistrements polygraphiques.

Ces premiers résultats semblent discordants avec les données de la littérature sur les traitements tels que les IEC qui montraient une diminution de l'IAH global sous traitement.⁶⁴

La recherche se poursuit cependant, en effet, le nombre de sujets nécessaire pour détecter une amélioration significative, déterminé en amont de la recherche à 100 patients n'étant pas atteint, les inclusions continuent ; les résultats finaux de l'étude « SAS-ENTRESTO »⁷⁴ permettront probablement d'apporter une réponse plus précise à l'objectif principal.

La prévalence des TRS est élevée dans notre population d'inclusion avec un SAS défini par un IAH > 5/h chez 87,5% des patients avec un SAS modéré à sévère chez 60,9% d'entre eux. 56,7% présentaient une part obstructive et 54,2% une part centrale. Ces prévalences semblent comparable aux données de la littérature^{16,20}. Cependant, les cut-offs utilisés pour définir les TRS à la fois sur l'IAH et sur les désaturations sont variables d'une étude à l'autre et les données de prévalence souvent incomplètes rendant la comparaison difficile. En effet, l'étude de la SchlaHF²⁰ en 2016, la plus grosse étude de prévalence sur 6873 patients retrouvait un SAS modéré à sévère chez 46% des patients (contre presque 61% dans notre étude), sous-estimée par rapport aux données antérieurement connues. L'étude de Khayat¹⁹ sur 1117 patients retrouvait une prévalence du SAS obstructif modéré de 47% (contre 30,5% dans notre étude) et du SAS central modéré de 31% (contre 23,7%).

Les caractéristiques de notre population semblent concordantes avec la population de patients insuffisants cardiaques décrite dans l'étude PARADIGM HF⁶⁹ avec une prédominance d'hommes, un âge moyen de 64 ans et une prédominance de patients âgés de plus de 50 ans. Dans l'étude PARADIGM HF l'âge moyen était de 63,8 ans et la population était constituée de plus de 77% d'hommes⁶⁹.

Les patients présentent une insuffisance cardiaque sévère avec une FEVG moyenne à 31%. Dans l'étude PARADIGM, la FEVG devait être < 40% (diminuée à 35% en cours d'étude) et était mesurée en moyenne à 29,6% dans le groupe Entresto. Dans l'étude de Walsh ayant étudié l'effet du Captopril sur les TRS en 1995⁶⁴, la FEVG devait être inférieure à 30% mais la moyenne n'était pas précisée. La symptomatologie persistante estimée sur le grade fonctionnel NYHA, était majoritairement de grade II ou III avec là encore des données comparables avec l'étude princeps de l'Entresto. En effet 60% des patients étaient en classe fonctionnelle NYHA II et 30% NYHA III dans notre population contre 70% et 24% dans l'étude PARADIGM HF⁶⁹.

Conformément aux recommandations, les patients bénéficiaient d'un traitement médicamenteux optimal comparable aux données d'inclusion de PARADIGM-HF⁶⁹. En effet, dans notre population 78% des patients étaient traités par diurétiques contre 80,3% dans l'étude PARADIGM, 92% bénéficiaient d'un traitement ralentisseur (B Bloquant ou Ivradine) contre 93,1% de B Bloquants dans l'étude PARADIGM, 68% de nos patients étaient traités par antagonistes minéralocorticoïdes contre 54,2% dans l'étude princeps.

Dans notre étude, les patients antérieurement diagnostiqués comme porteurs d'un SAS et non appareillés pouvaient être inclus et bénéficiaient de l'EPV d'inclusion. On retrouve donc 9 patients porteurs de SAS et non appareillés dans notre population d'inclusion (soit 13,4%), dont 4 dans le sous-groupe SAS central (16,7%) et 4 dans le sous-groupe SAS obstructif (21,1%).

Malgré l'absence de différence significative sur l'IAH global dans la population globale, les analyses en sous-groupe mettent cependant en évidence des différences significatives avec une réduction significative de l'IAH central dans le sous-groupe de 16 patients présentant un SAS à prédominance centrale, ainsi qu'une diminution significative de l'IAH obstructif dans le sous-groupe de 11 patients présentant un SAS à prédominance obstructive.

Premièrement, nous observons donc une diminution significative de l'IAH central chez les patients avec un SAS à prédominance centrale, ce qui est en faveur d'une efficacité de l'Entresto sur la part centrale des TRS et sur la respiration périodique de Cheyne Stockes. Cette diminution de l'IAH central ne semble pas pour autant être associée à une amélioration de la FEVG (mais peu de patients ont pu être évalués), ni du NT pro BNP dans ce sous-groupe. Nous constatons que 3 patients passent d'un phénotype majoritairement central à un phénotype obstructif.

Nous observons également dans ce premier sous-groupe une augmentation à la limite de la significativité de l'IAH obstructif à la fois sur le versant apnéique et hypopnéique, sans corrélation avec une prise de poids.

Ces variations entre évènements centraux et obstructifs peuvent être expliquées par la variabilité de la nature de l'IAH chez le patient ICC comme évoqué par Vazir et al en 2008⁷² et par le fait que les hypopnées sont souvent difficilement caractérisables comme l'a rappelé Randerath en 2013⁷³.

Les variations dans le type de TRS peuvent être expliquées par les variations de PaCO₂ et de longueur du cycle respiratoire. Lorsque la fonction cardiaque s'améliore, la congestion pulmonaire diminue, il y a donc moins de stimulation des récepteurs pulmonaires à l'élasticité et moins d'hyperventilation. La PaCO₂ étant plus élevée, les cycles respiratoires et le temps de circulation sont raccourcis lors de la transformation d'évènements centraux en évènements

obstructifs⁷⁵⁻⁷⁷. Ces éléments étant possiblement reliés à une amélioration de la fonction cardiaque.

Des résultats comparables ont été observés dans l'étude de Tamura sur le Carvedilol en 2009⁶⁷, avec chez 16 patients insuffisants cardiaques chroniques, une réduction des apnées centrales et une majoration des apnées obstructives après 6 mois de traitement, cependant ces résultats étaient associés à une amélioration de la FEVG.

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas d'amélioration de la FEVG dans la population globale, cependant, dans le sous-groupe de patients centraux, sous réserve de nombreuses données manquantes, l'évolution de l'IAH global semble être concordante avec l'évolution de la FEVG et du NT-pro BNP.

Les hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer l'amélioration des apnées centrales sous Entresto sont la restauration d'une meilleure chémo-sensibilité au CO₂, l'amélioration de la congestion pulmonaire entraînant une réduction de la stimulation sympathique, ainsi que la diminution du temps de circulation entre les poumons et les chémorécepteurs par amélioration du débit cardiaque.

La majoration des apnées obstructives peut quant à elle être expliquée par la présence initiale d'évènements obstructifs masqués par les évènements centraux et qui apparaissent secondairement sous Entresto. De plus, on peut supposer que certains SAS initialement à prédominance centrale, qui présentaient des hypopnées obstructives en début de nuit et centrales en fin de nuit ce soit transformés en SAS à prédominance obstructive avec des hypopnées qui restent obstructives toutes la nuit comme cela a été démontré par Vazir⁷².

Le sous-groupe de 11 patients présentant un SAS à prédominance obstructive ou combiné est malheureusement trop hétérogène pour pouvoir tirer des conclusions : certains patients (6 sur 11) sont appareillés par PPC, les autres non. L'appareillage par PPC n'a, pour la plupart, pas été réellement évalué en terme d'efficacité (données machine et d'observance manquantes, EPV fait pour certains sous PPC pour d'autres non). Il est donc difficile de tirer une conclusion sur l'amélioration de l'IAH obstructif qui est constatée dans nos résultats.

Dans ce sous-groupe de patients initialement phénotypés comme obstructif, il existe en réalité 5 patients atteints d'un SAS combiné avec à la fois des évènements centraux et des évènements obstructifs, dont 2 ont été appareillés par PPC.

Nous observons 3 patients qui présentent un changement de phénotype d'obstructif à central.

Nous observons sur le plan de la symptomatologie une amélioration non significative de tous les indices de qualité de vie mesurés par les questionnaires de Pichot, Epworth et de Minnesota. Cette amélioration peut être rapportée à un « effet prise en charge » puisque les scores diminuent quelle que soit la prise en charge. On observe cependant une amélioration plus nette lorsque les TRS évoluent favorablement, principalement sur les scores de Pichot et de Minnesota.

L'étude PARADIGM HF⁷⁸ retrouvait également une amélioration de la qualité de vie liée à la santé sous Entresto *versus* Enalapril avec un effet à 4 mois persistant à 36 mois, en utilisant un autre questionnaire de qualité de vie (le Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire KCCQ). Notre étude n'étant pas randomisée, il est difficile de statuer sur un bénéfice de l'Entresto dans l'amélioration des scores de qualité de vie.

Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative de la FEVG sous Entresto. Ces résultats sont contradictoires avec les données de la littérature, notamment avec l'étude de 2017 d'Almufleh montrant une amélioration moyenne de 5 % de la FEVG à 3 mois sous Entresto⁷⁹. Cependant, de nombreuses données ETT étant manquantes, ces résultats préliminaires manquent vraisemblablement de puissance pour mettre en évidence une différence significative. De plus, la FEVG n'est pas le meilleur paramètre pour évaluer l'évolution de l'ICC car c'est un paramètre bidimensionnel dont la mesure nécessite une part de subjectivité et dont les valeurs peuvent être fluctuantes⁸⁰. Une mesure globale et redéfinir de la mesure de la fonction VG pourrait être repensée, incluant des imageries plus sophistiquées et moins subjectives et des biomarqueurs cardiaques.

Concernant les posologie d'Entresto, un protocole d'augmentation de dose est donné dans l'AMM, justifiant une majoration progressive jusqu'à la dose maximale tolérée qui a été appliquée dans cette étude. Ainsi 44,8 % des patients étaient jugés comme à dose optimale d'Entresto en fin d'étude et 30 % étaient à la posologie maximale de 97/103mg. Il est intéressant de constater que les répondeurs au traitement sur l'IAH global sont pour la plupart à la dose maximale (11/13). En effet, l'atteinte de la dose optimale et maximale tolérée semble essentielle pour statuer sur le bénéfice de l'Entresto. Les TRS doivent être évalués à cette dose pour pouvoir conclure sur l'amélioration induite par l'optimisation thérapeutique.

CONCLUSION

Ce travail rapporte les résultats partiels et préliminaires d'une étude multicentrique réalisée dans la région Occitanie intitulée «SAS-ENTRESTO». Sur 64 patients insuffisants cardiaques chroniques avec fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée à moins de 45% restant symptomatiques avec une dyspnée > grade II NYHA sous traitement médical maximal, la prévalence des troubles respiratoires du sommeil (TRS) est élevée avec mise en évidence d'un SAS chez 56 patients (87,5%), avec une part centrale chez 32 patients (54,2%) et obstructive pour 34 d'entre eux (57,6%).

Après la mise sous Entresto, aucune différence statistiquement significative n'est mise en évidence sur l'IAH global. Cependant, les analyses en sous-groupes montrent une amélioration des troubles respiratoires du sommeil (TRS) centraux chez les patients présentant un syndrome d'apnée du sommeil central et une amélioration des TRS obstructifs chez les patients présentant un SAS obstructif.

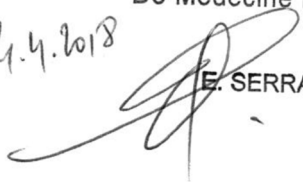
L'absence d'évolution de l'IAH dans la population globale de l'étude, éclairée par l'amélioration dans les sous-groupes étudiés, suggère que l'Entresto est bénéfique quand les TRS sont bien phénotypés et plus sévères sur l'IAH permettant d'évoquer un type de patients « répondeurs » moins bien équilibrés sur le plan de l'insuffisance cardiaque qui peuvent présenter une amélioration plus importante de leurs TRS sous Entresto.

La complexité des TRS, les difficultés de phénotypage, notamment des hypopnées, et leur variabilité intra individuelle, inter-nuit et au cours de l'évolution de l'ICC rend particulièrement complexe leur analyse avec une hétérogénéité des réponses sous traitement. Une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques induisant leur émergence et leur aggravation est nécessaire afin de permettre de mieux envisager leur traitement.


Ces résultats préliminaires seront étayés par les résultats de l'étude SAS-ENTRESTO qui devrait permettre d'apporter des réponses plus précises sur l'évolution des TRS sous Entresto, en regard de l'évolution des paramètres cardiologiques.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

4.4.2018


E. SERRANO

Vu Le Président de Thèse
Pr A. DIDIER


Professeur Alain DIDIER
Chef de Service - RPPS : 10002858453
Pôle des Voies Respiratoires
C.H.U. Toulouse - Hôpital Larrey
24, chemin de Pourville
TSA 30030 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

BIBLIOGRAPHIE

1. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015;373(12):1095–1105.
2. Guide du parcours de soins " Insuffisance cardiaque ". 2014;1, 82.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8):891–975.
4. Peretti C de, Pérel C, Tuppin P, 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 ». *Artic Découv Séropositivité VIH Sida–France 2003-2012* :172.
5. McMurray J, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83(5):596–602.
6. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2011;13 Suppl 2:ii13-17.
7. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EUR *Observational* Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010;12(10):1076–1084.
8. Berge JC van den, Akkerhuis MK, Constantinescu AA, Kors JA, Domburg RT van, Deckers JW. Temporal trends in long-term mortality of patients with acute heart failure: Data from 1985-2008. *Int J Cardiol* 2016;224:456–460.
9. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119(4):515–523.
10. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):6A–13A.
11. Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersh BJ, et al. The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1993;68(12):1143–1150.
12. Brack T. Traitement de la respiration de Cheyne-Stokes dans l'insuffisance cardiaque. In: Forum Med Suisse. 2006. p. 1092–6.
13. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J* 2016;37(21):1695–1703.
14. Wedewardt J, Bitter T, Prinz C, Faber L, Horstkotte D, Oldenburg O. Cheyne-Stokes respiration in heart failure: cycle length is dependent on left ventricular ejection fraction. *Sleep Med* 2010;11(2):137–142.
15. Kasai T. Sleep apnea and heart failure. *J Cardiol* 2012;60(2):78–85.

16. 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;9(3):251–257.
17. Paulino A, Damy T, Margarit L, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in a 316-patient French cohort of stable congestive heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102(3):169–175.
18. Damy T, Margarit L, Noroc A, et al. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14(9):1009–1019.
19. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2015;36(23):1463–1469.
20. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, et al. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry. *JACC Heart Fail* 2016;4(2):116–125.
21. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(15):1625–1631.
22. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(20):2028–2034.
23. Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart Br Card Soc* 2009;95(10):819–824.
24. Javaheri S, Caref EB, Chen E, Tong KB, Abraham WT. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(4):539–546.
25. Haruki N, Floras JS. Sleep-Disordered Breathing in Heart Failure – A Therapeutic Dilemma. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 2017;81(7):903–912.
26. Bitter T, Westerheide N, Prinz C, et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2011;32(1):61–74.
27. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99(11):1435–1440.
28. Shepard JW, Pevernagie DA, Stanson AW, Daniels BK, Sheedy PF. Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):250–254.
29. Fung JWH, Li TST, Choy DKL, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002;121(2):422–429.
30. Kahwash R, Kikta D, Khayat R. Recognition and management of sleep-disordered breathing in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2011;8(1):72–79.

31. Jaffuel D, Mallet JP, Combes N, et al. [Adaptive servo-ventilation after the SERVE-HF study: The swan song?]. *Rev Mal Respir* 2016;33(7):641–644.
32. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010;122(4):352–360.
33. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006;166(16):1716–1722.
34. Montemurro LT, Floras JS, Millar PJ, et al. Inverse Relationship of Subjective Daytime Sleepiness to Sympathetic Activity in Patients With Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea. *CHEST* 2012;142(5):1222–1228.
35. Pozehl B, Olmsted R, Irwin R. Sleep Disordered Breathing in Heart Failure Patients. *J Card Fail* 2006;12(6):S102.
36. Echelles et outils d'évaluation en médecine générale. *LE GENERALISTE* 2002;(2187):54p.
37. Parajón T, Lupón J, González B, et al. [Use of the Minnesota Living With Heart Failure Quality of Life Questionnaire in Spain]. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(2):155–160.
38. Heo S, Lennie TA, Okoli C, Moser DK. Quality of life in patients with heart failure: ask the patients. *Heart Lung J Crit Care* 2009;38(2):100–108.
39. Kraai IH, Vermeulen KM, Luttik MLA, Hoekstra T, Jaarsma T, Hillege HL. Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: quality of life or longevity? *Eur J Heart Fail* 2013;15(10):1113–1121.
40. Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature. *Thorax* 2002;57(6):547–554.
41. McMurray JJV. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362(3):228–238.
42. Tamura A, Kawano Y, Naono S, Kotoku M, Kadota J-I. Relationship between beta-blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Chest* 2007;131(1):130–135.
43. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010;24(8):532–537.
44. Thomas RJ. Alternative approaches to treatment of Central Sleep Apnea. *Sleep Med Clin* 2014;9(1):87–104.
45. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J* 2017;49(1).
46. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep* 2012;35(1):17–40.

47. Bordier P, Orazio S, Hofmann P, Robert F, Bourenane G. Short- and long-term effects of nocturnal oxygen therapy on sleep apnea in chronic heart failure. *Sleep Breath Schlaf Atm* 2015;19(1):159–168.
48. 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;17:149–157.
49. Xie A, Teodorescu M, Pegelow DF, et al. Effects of stabilizing or increasing respiratory motor outputs on obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2013;115(1):22–33.
50. Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, Douglas Bradley T. Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5 Pt 1):1490–1498.
51. Khayat RN, Xie A, Patel AK, Kaminski A, Skatrud JB. Cardiorespiratory effects of added dead space in patients with heart failure and central sleep apnea. *Chest* 2003;123(5):1551–1560.
52. Arzt M, Schulz M, Schroll S, et al. Time course of continuous positive airway pressure effects on central sleep apnoea in patients with chronic heart failure. *J Sleep Res* 2009;18(1):20–25.
53. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk Factors for Central and Obstructive Sleep Apnea in 450 Men And Women with Congestive Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1101–1106.
54. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353(19):2025–2033.
55. Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al. Suppression of Central Sleep Apnea by Continuous Positive Airway Pressure and Transplant-Free Survival in Heart Failure: A Post Hoc Analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients With Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007;115(25):3173–3180.
56. Ryan CM, Floras JS, Logan AG, et al. Shift in sleep apnoea type in heart failure patients in the CANPAP trial. *Eur Respir J* 2010;35(3):592–597.
57. Combes N, Jaffuel D, Cayla G, et al. Pressure-dependent hemodynamic effect of continuous positive airway pressure in severe chronic heart failure: a case series. *Int J Cardiol* 2014;171(3):e104-105.
58. Palman AD. [Complex sleep apnea syndrome]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2017;117(4. Vyp. 2):60–66.
59. Khan MT, Franco RA. Complex Sleep Apnea Syndrome. *Sleep Disord* 2014;2014:1–6.
60. Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, Desai AS, Javaheri S, Malhotra A. Adaptive servoventilation for treatment of sleep-disordered breathing in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2012;142(5):1211–1221.
61. Eulenburg C, Wegscheider K, Woehrle H, et al. Mechanisms underlying increased mortality risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction randomly assigned to adaptive servoventilation in the SERVE-HF study: results of a secondary multistate modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4(11):873–881.

62. Gabor JY. Improvement in Cheyne-Stokes respiration following cardiac resynchronisation therapy. *Eur Respir J* 2005;26(1):95–100.
63. Oldenburg O, Faber L, Vogt J, et al. Influence of cardiac resynchronisation therapy on different types of sleep disordered breathing. *Eur J Heart Fail* 2007;9(8):820–826.
64. Walsh JT, Andrews R, Starling R, Cowley AJ, Johnston ID, Kinnear WJ. Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure. *Br Heart J* 1995;73(3):237–241.
65. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999;99(12):1574–1579.
66. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(2):234–237.
67. Tamura A, Kawano Y, Kadota J. Carvedilol reduces the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Circ J* 2009;73(2):295–298.
68. Bucca CB, Brussino L, Battisti A, et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* 2007;132(2):440–446.
69. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371(11):993–1004.
70. Fox H, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O. Resolution of Cheyne-Stokes Respiration after Treatment of Heart Failure with Sacubitril/Valsartan: A First Case Report. *Cardiology* 2017;137(2):96–99.
71. Mjid M, Ouahchi Y, Toujani S, et al. Variabilité inter-nuits du syndrome d’apnée-hypopnée obstructive du sommeil. *Rev Mal Respir* 2016;33(9):775–780.
72. Vazir A, Hastings PC, Papaioannou I, et al. Variation in severity and type of sleep-disordered breathing throughout 4 nights in patients with heart failure. *Respir Med* 2008;102(6):831–839.
73. Randerath WJ, Treml M, Priegnitz C, Stieglitz S, Hagemeyer L, Morgenstern C. Evaluation of a noninvasive algorithm for differentiation of obstructive and central hypopneas. *Sleep* 2013;36(3):363–368.
74. Jaffuel D, Molinari N, Berdague P, et al. Impact of sacubitril-valsartan combination in patients with chronic heart failure and sleep apnoea syndrome: the ENTRESTO-SAS study design. *ESC Heart Fail* 2018;
75. Tkacova R, Wang H, Bradley TD. Night-to-night alterations in sleep apnea type in patients with heart failure. *J Sleep Res* 2006;15(3):321–328.
76. Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO₂ and circulatory delay. *Circulation* 2001;103(2):238–243.
77. Wang H, Chen G, Li J, et al. [Changes of the characteristics of sleep apnea in heart failure patients and the associated factors]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin J Tuberc Respir Dis* 2009;32(8):598–602.

78. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail* 2017;10(8).
79. Almufleh A, Marbach J, Chih S, et al. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with Sacubitril/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients. *Am J Cardiovasc Dis* 2017;7(6):108–113.
80. Katsi V, Georgiopoulos G, Laina A, et al. Left ventricular ejection fraction as therapeutic target: is it the ideal marker? *Heart Fail Rev* 2017;22(6):641–655.

ANNEXES

ECHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Nom : Prénom :

Date de réalisation : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Quelle chance avez-vous de somnoler ou de vous endormir et non de vous sentir seulement fatigué dans les situations suivantes ?

Cette question s'adresse à vos habitudes de vie au cours des temps derniers. Même si vous ne vous êtes pas récemment trouvé dans de telles situations, essayez d'estimer comment ces situations auraient pu vous affecter.

Utilisez l'échelle suivante pour choisir le nombre le plus approprié à chaque situation.

0 = ne somnolerait **jamais**

1 = **faible** chance de somnoler

2 = chance **modérée** de somnoler

3 = **forte** chance de somnoler

- | | |
|---|---|
| 1. Assis en train de lire | _ |
| 2. En regardant la télévision | _ |
| 3. Assis inactif dans un lieu public (théâtre, réunion) | _ |
| 4. Passager dans une voiture roulant sans arrêt pendant une heure | _ |
| 5. Allongé pour se reposer l'après-midi lorsque les circonstances le permettent | _ |
| 6. Assis en train de parler à quelqu'un | _ |
| 7. Assis calmement après un déjeuner sans alcool | _ |
| 8. Dans une voiture arrêtée quelques instants dans la circulation. | _ |

Total : |_|_|/24

ECHELLE DE FATIGUE DE PICHOT

Nom : Prénom :

Date de réalisation : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Parmi les huit propositions suivantes, déterminez celles qui correspondent le mieux à votre état en affectant chaque item d'une note entre 0 et 4

(0 = pas du tout; 1 = un peu, 2 = moyennement, 3 = beaucoup, 4 = extrêmement):

- Je manque d'énergie.....	0	1	2	3	4
- Tout demande un effort.....	0	1	2	3	4
- Je me sens faible à certains endroits du corps...	0	1	2	3	4
- J'ai les bras ou les jambes lourdes.....	0	1	2	3	4
- Je me sens fatigué(e) sans raison.....	0	1	2	3	4
- J'ai envie de m'allonger pour me reposer.....	0	1	2	3	4
- J'ai du mal à me concentrer.....	0	1	2	3	4
- Je me sens fatigué(e) lourd(e) et raide.....	0	1	2	3	4

Total : |_|_|/32

NB : Ce questionnaire aide à mesurer votre général de fatigue et n'établit pas de diagnostic

QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE DU MINNESOTA

Nom : Prénom :

Date de réalisation : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

A l'aide de ce questionnaire, nous cherchons à savoir dans quelle mesure vos problèmes cardiaques vous ont empêché de vivre comme vous l'auriez voulu au cours du mois dernier. Les phrases ci-dessous décrivent différents types d'atteintes dont peuvent souffrir certaines personnes.

Si vous êtes sûr que ce que décrit la phrase ne s'applique pas à vous ou n'est pas lié à votre insuffisance cardiaque, entourez le 0 (Non) et passez à la phrase suivante.

Lorsqu'au contraire vous considérez que la phrase s'applique à votre cas, entourez le chiffre qui vous paraît le mieux correspondre à votre état. (de 1 : un peu à 5 : énormément).

Au cours des **4 dernières semaines**, est-ce que votre Insuffisance Cardiaque vous a empêché de vivre comme vous l'auriez voulu ?

- 1 En faisant enfler vos chevilles, vos jambes... ? |_|
- 2 En rendant difficiles vos activités habituelles à la maison au jardin ? |_|
- 3 En rendant difficiles les relations ou les activités avec vos amis ou votre famille ? |_|
- 4 En vous obligeant à vous asseoir ou à vous allonger pour vous reposer pendant la journée ? |_|
- 5 En provoquant chez vous de la fatigue, de la lassitude ou un manque d'énergie ? |_|
- 6 En rendant difficile de gagner sa vie ? |_|
- 7 En rendant difficile pour vous la marche ou la montée d'escalier ? |_|
- 8 En vous rendant essoufflé ? |_|
- 9 En vous empêchant de bien dormir la nuit ? |_|
- 10 En vous obligeant à vous limiter sur vos plats préférés ? |_|
- 11 En vous rendant difficiles vos déplacements hors de chez vous ? |_|
- 12 En rendant difficile votre vie sexuelle ? |_|
- 13 En rendant difficiles vos loisirs, la pratique de sports ou de vos passe-temps favoris ? |_|
- 14 En vous empêchant de vous concentrer ou en vous rendant difficile de vous rappeler certaines choses ? |_|
- 15 En provoquant chez vous des effets indésirables liés aux médicaments ? |_|
- 16 En vous rendant soucieux, préoccupé ? |_|

- 17 En vous rendant déprimé ? |__|
- 18 En vous occasionnant des dépenses supplémentaires ? |__|
- 19 En vous donnant le sentiment d'être moins le maître de ce qui vous arrive ? |__|
- 20 En vous obligeant à faire des séjours à l'hôpital ? |__|
- 21 En vous donnant l'impression d'être une charge ou un fardeau pour votre famille ou vos amis ? |__|

La somme donne un score entre 0 et 105 : **SCORE** : |__|__|__|

UNIVERSITE PAUL SABATIER
FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maitres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.
Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

EVOLUTION DES TROUBLES RESPIRATOIRES DU SOMMEIL SOUS ENTRESTO® CHEZ L'INSUFFISANT CARDIAQUE CHRONIQUE

Introduction : Les troubles respiratoires du sommeil (TRS) ont une prévalence élevée chez l'insuffisant cardiaque chronique (ICC) mais leur prise en charge n'est pas consensuelle. L'Entresto (Sacubitril-Valsartan) réduit la mortalité cardiovasculaire des ICC et pourrait entrer dans l'arsenal thérapeutique des TRS en contrant les mécanismes physiopathologiques les induisant. Ce travail présente les résultats préliminaires d'une étude multicentrique sur 67 patients ICC avec FEVG < 45%.

Matériels : 64 patients ont bénéficié d'un enregistrement polygraphique ventilatoire (EPV) à l'inclusion et 27 ont été réévalués à 3 mois de traitement par Entresto.

Résultats : Les patients ont été répartis en trois groupes selon la présence ou l'absence d'un syndrome d'apnée du sommeil (SAS) central ou obstructif. Il n'y a pas de modification significative de l'index apnée hypopnée (IAH) sous Entresto mais une amélioration significative de l'IAH central dans le groupe de patients présentant un SAS central.

Conclusion : Ces résultats suggèrent que l'Entresto améliore la composante centrale du SAS chez l'ICC.

IMPACT OF SACUBITRIL VALSARTAN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND SLEEP DISORDERED BREATHING

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique - Pneumologie

MOTS-CLÉS : Insuffisance cardiaque chronique, Syndrome d'apnée du sommeil, Entresto, Troubles respiratoires du sommeil.

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

Directeur de thèse : Dr Sandrine PONTIER-MARCHANDISE