



HAL
open science

Implication du pharmacien dans le dépistage du Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil et l'évaluation du risque cardiovasculaire à l'officine

Anaïs Dudon, Evane Graziani

► **To cite this version:**

Anaïs Dudon, Evane Graziani. Implication du pharmacien dans le dépistage du Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil et l'évaluation du risque cardiovasculaire à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00667043

HAL Id: dumas-00667043

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00667043>

Submitted on 6 Feb 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Janvier | 12

UNIVERSITE JOSEPH FOURRIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Implication du pharmacien dans le dépistage du
Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil et
l'évaluation du risque cardiovasculaire à l'officine

DUDON Anaïs née le 05/06/1986

et **GRAZIANI Evane** née le 08/11/1986

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble le **19 Janvier 2012 à 18h en salle 109** devant le Jury composé de:

Présidente de Jury :

Dr JOYEUX-FAURE Marie, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Grenoble, directrice de thèse

Membres :

Pr PEPIN Jean Louis, Professeur à la Faculté de Médecine de Grenoble

Dr ROUSSEL Philippe, Pharmacien et directeur de l'Association Grenobloise pour les Insuffisants Respiratoires à domicile (AGIRàDOM)

Dr GRISOLLET Cécile, pharmacien

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)- <i>À partir du 1^{er} mai</i>
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	René	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH) - <i>À partir du 1^{er} mai</i>
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
MONNERET	Denis	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

COLLE	Pierre Emmanuel	Maître de conférence
FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

Dernière mise à jour : 19/05/2011

Rédacteur : F. GIGLIOTTI ; Bureau de la Sclarité Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



ATER (n= 5)

DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=7)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE	Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET :	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 19/05/2011

Rédacteur : F. GIGLIOTTI ; Bureau de la Scolarité Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

REMERCIEMENTS

A Madame Marie JOYEUX-FAURE,

Qui sans elle rien de tout cela n'aurait été possible. Nous la remercions pour ses conseils, son écoute et sa patience tout au long de la rédaction et la réalisation de ce travail. Sa disponibilité et ses relectures nous ont été précieuses. Nous la remercions enfin d'accepter de présider cette thèse. Qu'elle trouve ici le témoignage de notre respect et de notre amitié.

A Monsieur Jean-Louis PEPIN,

Qui nous fait l'honneur de participer au jury de cette thèse. Nous le remercions également de nous avoir rencontrées à plusieurs reprises pour nous guider et nous transmettre sa passion pour la médecine.

A Monsieur Philippe ROUSSEL,

Pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de participer au jury de cette thèse. Nous le remercions aussi d'avoir grandement contribué à la mise en place de notre questionnaire sur Internet.

A Madame Cécile GRISOLLET,

Qui nous fait l'honneur de participer au jury de cette thèse. Nous la remercions d'avoir permis la réalisation de ce projet au sein de son officine.

A l'Unité de pneumologie du CHU de Grenoble,

Pour nous avoir guidées et accueillies à chaque rendez vous avec Mme Faure.

A Monsieur Jean-Philippe BAGUET,

Pour nous avoir guidées dans les choix des questionnaires nécessaires à l'élaboration de notre projet.

A Mr LAURIER,

Pour nous avoir aiguillées sur nos questions concernant l'évaluation du risque cardiovasculaire.

REMERCIEMENTS EGALEMENT

Au service de Néphrologie, sans lequel nous ne nous serions jamais rencontrées.

A nos familles qui ont su nous encourager, nous soutenir et nous reconforter tout le long de notre vie et de nos études.

A nos amis, pour tous les moments inoubliables que nous avons partagés jusqu'ici.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	11
1^{ERE} PARTIE : LE SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL OU SAOS	14
A. DEFINITION DU SAOS	15
1. Introduction.....	15
2. Définitions	15
3. Physiopathologie.....	17
4. Présentation clinique.....	20
5. Dépistage du SAOS.....	22
6. Diagnostic	24
7. Epidémiologie.....	24
a. Facteurs de risque non modifiables	25
b. facteurs de risque modifiables.....	26
B. APNEES DU SOMMEIL ET COMPLICATIONS	27
1. Complications cardiovasculaires.....	27
a. SAOS et hypertension artérielle (HTA)	29
b. SAOS et athérosclérose.....	29
c. SAOS et arythmie	30
d. SAOS et insuffisance cardiaque	31
e. SAOS et insuffisance coronaire	31
f. SAOS et cardiopathie ischémique.....	32
g. SAOS et accident vasculaire cérébral (AVC)	32
h. SAOS et risque cardiovasculaire (RCV) global	33
2. Complications métaboliques	33
a. Insulino-résistance	33
b. Dyslipidémie	33
c. Syndrome métabolique.....	34
3. Complications sociales	35
a. Accidents de la voie publique (AVP).....	35
b. Accidents domestiques	35
c. Accidents au travail	36
d. Qualité de vie.....	36
C. TRAITEMENT DU SAOS.....	37
1. Solutions thérapeutiques	37
a. Traitement par PPC	37
b. Les orthèses d'avancement mandibulaire (OAM) :.....	40
c. Traitements chirurgicaux :.....	40
2. Nouvelle approche thérapeutique : protocole statines.....	41
2^{EME} PARTIE : EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE	45
A. LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE (RCV) ABSOLU.....	46
1. Définition.....	46
2. Estimation du RCV: une approche multifactorielle.....	47
3. Intérêts des équations de risque	48
4. Limites des équations de risque	48
B. LES MODELES DE PREDICTION DU RCV.....	49
1. Une multitude de modèles de risque.....	49
2. Description des principaux modèles de risque	49
a. Le modèle d'Etude Prospective de Paris	49
b. L'étude PCV-METRA (Prévention Cardiovasculaire en Médecine du Travail)	50
c. L'étude de Framingham	51
d. Le modèle d'Anderson modifié.....	59

e. Le modèle de SCORE	63
3. Paramètres utilisés dans les équations de risque cardiovasculaire.....	68
C. QUEL MODELE DE RISQUE POUR EVALUER LE RCV A L'OFFICINE ?.....	69
1. Les modèles de risque écartés.....	69
a. 1er facteur limite : le sexe.....	69
b. 2 ^{ème} facteur limite : l'âge	69
c. 3 ^{ème} facteur limite : l'origine géographique	70
d. Le diabète	70
2. Le modèle retenu : SCORE	70
D. CONCLUSION	71
3^{EME} PARTIE : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE : PROJET PHARMA-SAS	73
A. PRESENTATION DE L'ETUDE PHARMA-SAS	75
1. Introduction.....	75
2. Objectifs de l'étude PHARMA-SAS.....	76
a. Objectif principal.....	76
b. Objectifs secondaires.....	76
3. Sélection des pharmacies et population concernée	76
a. Méthode de sélection des pharmacies	76
b. Méthode de sélection des patients	77
a) Justification du nombre de sujets	77
b) Critères d'inclusion	77
c) Critères de non-inclusion	77
4. Le formulaire PHARMA-SAS	78
B. LA REALISATION DE L'ETUDE PHARMA-SAS A L'OFFICINE	78
1. Déroulement de l'enquête à l'officine	78
2. Difficultés rencontrées	80
a. Disponibilité	80
b. Pertinence des réponses.....	80
a) Liée au questionnaire de Berlin.....	80
b) Liée à l'évaluation du RCV.....	81
c. Intérêt porté à l'étude.....	81
d. Taille de l'échantillon	82
3. Quelles solutions ?	82
4. Résultats.....	83
a. Facteurs de risque du SAOS retrouvés chez les patients à haut risque de SAOS	84
b. Complications cardiovasculaires chez les patients à HAUT RISQUE de SAOS	85
c. Estimation du RCV absolu chez les patients à HAUT RISQUE de SAOS.....	86
d. Conclusion.....	88
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	90
BIBLIOGRAPHIE	96
ANNEXES	102
GLOSSAIRE	117

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Sévérité du SAOS selon l'IAH	15
<u>Tableau 2</u> : Principaux symptômes diurnes et nocturnes rencontrés lors du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)	20
<u>Tableau 3</u> : Principaux résultats de l'étude de Drager sur les signes précoces de l'athérosclérose dans le SAOS.....	28
<u>Tableau 4</u> : Critères définissant le syndrome métabolique chez l'homme et la femme.	34
<u>Tableau 5</u> : Effets secondaires liés au traitement par PPC	39
<u>Tableau 6</u> : Modèle d'Anderson modifié : estimation du risque individuel de morbidité coronarienne à 5 ans	62
<u>Tableau 7</u> : Facteurs de risque pris en compte en fonction des modèles de prédiction du RCV	68
<u>Tableau 8</u> : Nombre de patients à haut risque et bas risque de SAOS selon le sexe, le poids et la consommation de tabac.....	84
<u>Tableau 9</u> : Nombre de patients à haut risque et bas risque de SAOS selon un risque cardiovasculaire faible, modéré, moyen et élevé calculés avec le modèle de SCORE.	86

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique des facteurs anatomiques (mécaniques) et fonctionnels responsables de l'obstruction des voies aériennes hautes dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (<i>Weitzenblum, 2000</i>).	18
Figure 2 : Stimuli spécifiques du SAS, mécanismes intermédiaires et morbidité cardiovasculaire..	26
Figure 3 : Estimation du risque coronarien à 5 et 10 ans par le modèle d'Anderson	54
Figure 4 : Modèle de Wilson applicable aux hommes	57
Figure 5 : Modèle de Wilson applicable aux femmes	58
Figure 6 : Risque à 10 ans d'accident cardiovasculaire fatal dans les régions européennes à haut risque en fonction du sexe, de l'âge, de la pression artérielle systolique, du cholestérol total et du tabagisme.....	66
Figure 7 : Risque à 10 ans d'accident cardiovasculaire fatal dans les régions européennes à faible risque en fonction du sexe, de l'âge, de la pression artérielle systolique, du cholestérol total et du tabagisme.....	67
Figure 8 : Prévalence des antécédents personnels d'HTA, d'insuffisance cardiaque, d'AVC, de troubles du rythme, d'insuffisance coronaire et d'IDM chez les patients à haut risque de SAOS.	85
Figure 9 : Représentation schématique du RCV global estimé par le modèle de SCORE chez les patients à haut risque de SAOS.	87
Figure 10 : Pourcentage d'hommes, de fumeurs, d'HTA, d'hypercholestérolémie et de diabète chez les patients à haut risque de SAOS.....	88

INTRODUCTION GENERALE

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS), majoritairement obstructif (SAOS), correspond à des collapsus du pharynx, survenant de manière répétée au cours du sommeil (*Young, 2002*). Il se définit par l'association de signes cliniques et d'anomalies respiratoires nocturnes mises en évidence par l'enregistrement polygraphique ou polysomnographique. C'est un trouble du sommeil très fréquent qui survient chez 2 à 4% de la population adulte, le risque épidémiologique étant 2 à 3 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmentant avec l'âge (15% chez les plus de 70 ans) (*Young, 2002*). Il s'agit aujourd'hui d'un problème reconnu de santé publique de par sa fréquence et les morbidités cardiovasculaires qui lui sont attribuées.

En effet, il est maintenant bien établi qu'il existe une association entre le SAOS et la survenue d'hypertension artérielle (*Peppard, 2000*), d'insuffisance coronaire (*Peker, 1999*), de troubles du rythme cardiaque et probablement d'accidents vasculaires cérébraux. La surmortalité cardiovasculaire associée au SAOS ne serait significative que chez les sujets de moins de 60 ans. Le SAS sévère, non traité, est associé de manière indépendante à un risque augmenté de morbidité et de mortalité cardiovasculaire (*Marin, 2005*).

Les symptômes et les conséquences cardiovasculaires justifient donc l'intérêt du dépistage et de la prise en charge de cette pathologie. Le dépistage du SAS apparaît comme indispensable dans le contexte de prévention des maladies cardiovasculaires, que ce soit lors d'une prévention primaire concernant les sujets qui ne présentent pas de pathologie cardiovasculaire connue ou lors d'une prévention secondaire concernant les patients ayant une manifestation cliniquement confirmée (angor, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral...).

Cependant le SAOS est encore largement sous estimé, tant par les professionnels de santé que par les pouvoirs publics. 60% des patients apnéiques ne sont toujours pas diagnostiqués aujourd'hui et l'impact de cette pathologie sur le risque cardiovasculaire (RCV) n'est donc pas

connu précisément. Dépister le SAOS est donc essentiel si l'on souhaite améliorer la prise en charge de cette pathologie et mieux caractériser son impact cardiovasculaire.

Devant ce constat nous avons voulu impliquer les pharmacies d'officine, lieux de passage incontournables de la population générale, dans le dépistage primaire du SAOS. L'objectif de cette étude est axé sur la mise en place d'un questionnaire simple, rapide et efficace permettant le dépistage d'apnées du sommeil et l'évaluation du risque cardiovasculaire à l'officine.

La thèse sera divisée en trois parties. Dans un premier temps, nous définirons le SAOS, ses complications et les traitements existants. Nous verrons ensuite comment évaluer le risque cardiovasculaire d'une manière efficace à l'aide d'un modèle mathématique. Finalement, dans la dernière partie, nous présenterons notre projet, sa mise en place à l'officine ainsi que les premiers résultats obtenus.

1^{ERE} PARTIE :

**LE SYNDROME D'APNEES
OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL ou
SAOS**

A. Définition du SAOS

1. Introduction

Encore insuffisamment reconnu, le SAOS est une pathologie fréquente qui touche 4 à 6% des sujets adultes d'âge moyen et jusqu'à 20% de la population plus âgée (*Young, 2002*). Il se caractérise par la survenue répétitive d'apnées obstructives et d'hypopnées au cours du sommeil. La survenue de ces événements respiratoires nocturnes induit une importante désorganisation de la structure du sommeil. De part ses complications cardiovasculaires, ses répercussions sur la vigilance et donc sur la qualité de vie des patient, le SAOS représente un véritable problème de santé publique (*Somers et al, 2008*).

2. Définitions

Le SAOS se définit par la survenue répétitive, au cours du sommeil, d'obstructions complètes ou partielles des voies aériennes supérieures (VAS), responsables d'apnées ou d'hypopnées.

Une apnée se définit par « l'arrêt du flux aérien durant plus de 10 secondes ». Cet arrêt peut provenir d'une origine centrale (altération de la commande respiratoire ou des muscles respiratoires), obstructive (secondaire à une obstruction des VAS avec conservation des mouvements respiratoires thoraciques et abdominaux) ou mixte (c'est à dire à la fois centrale et obstructive) (*Guilleminault, 1976*).

En ce qui concerne l'hypopnée, la définition est difficile à établir car elle repose sur une

valeur quantitative. On peut tout de même la définir par une diminution de la ventilation (du flux aérien) de 30 à 50% pendant au moins 10 secondes. Cette diminution est souvent associée à une désaturation de l'hémoglobine en oxygène dans le sang artériel (SaO₂) de 3 à 4% (*Gould et al, 1988*).

Les apnées et hypopnées peuvent s'accompagner de microéveils ne réveillant presque jamais le patient. Ceux-ci sont provoqués par l'abaissement de la pression dans les VAS et sont responsables d'une fragmentation importante du sommeil, conséquence possible d'une somnolence diurne invalidante (*Guilleminault, 1976*).

Le SAOS est le SAS le plus fréquent (90%). Le flux aérien est interrompu par un obstacle au niveau des VAS avec persistance des mouvements thoraco-abdominaux. Parmi les SAS, on entend aussi parler de syndrome d'apnées centrales du sommeil (10% des cas) induisant la disparition des mouvements thoraco-abdominaux par perturbation au niveau du SNC. Le syndrome d'apnées mixtes du sommeil, lui, associe évènements obstructifs et centraux.

Dans une étude épidémiologique, *Young et al* ont défini le SAOS par ce qu'on appelle un index d'apnées-hypopnées (IAH) supérieur à 5 événements par heure (IAH > 5/h). L'IAH correspond au nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil (*Young et al, 2004*).

On le calcule ainsi : $IAH = [Nb \text{ apnées} + Nb \text{ hypopnées}] / Nb \text{ heures de sommeil}$. Il est utilisé à l'heure actuelle pour définir la sévérité du SAOS (**tableau 1**) (*AASM, 1992*).

SEVERITE SAOS	VALEUR IAH
Absence de SAOS	IAH \leq 4/h
SAOS léger	4/h \leq IAH \leq 14/h
SAOS modéré	15/h \leq IAH \leq 29/h
SAOS sévère	IAH \geq 30/h

Tableau 1 : sévérité du SAOS selon l'IAH

En fait, *Young et Al* ont aussi précisé qu'une valeur d'IAH est représentative de la sévérité du SAOS seulement si elle est associée à des signes cliniques. En effet, la sévérité doit aussi rassembler tous les symptômes handicapants pour le patient, comme la somnolence diurne, la désorganisation de l'architecture du sommeil, l'altération du niveau de vie et les répercussions importantes sur le système nerveux et cardiovasculaire.

3. Physiopathologie

En général, on associe les symptômes d'apnées et d'hypopnées au sommeil alors que la reprise brutale de la ventilation s'accompagne d'un microéveil voire même d'un éveil (*Weitzenblum, 2000*).

Les VAS sont l'ensemble des structures anatomiques assurant la ventilation. Elles s'étendent du nez à la trachée extra-thoracique et comprennent le segment nasal (cavité nasal) et le segment pharyngé (pharynx) divisé en nasopharynx, oropharynx et hypopharynx. Notons que l'oropharynx

et l'hypopharynx sont des structures qui n'ont ni os, ni cartilage, ce qui explique leur plus forte tendance à se collaber lors de la pression respiratoire.

Chez le sujet sain, les muscles ventilatoires (dont le diaphragme) créent à l'inspiration une dépression intra-thoracique, afin de faire entrer l'air dans les poumons, qui a tendance à collaber les VAS. Seulement, cette pression négative et ce collapsus sont contrebalancés par d'autres forces notamment celles développées par les muscles dilatateurs des VAS principalement par le muscle génoglosse. Certes lorsque le sujet passe d'un état de veille au sommeil le tonus des muscles dilatateurs du pharynx diminue, mais il reste tout de même un tonus suffisant qui maintient le pharynx ouvert et assure la libération des VAS (Martins, 2007).

Chez le sujet atteint de SAOS, ses forces sont en déséquilibres, la pression négative prédomine et l'occlusion des VAS est donc favorisée (Weitzenblum, 2000). **La figure 1** représente les principaux facteurs responsables de ce déséquilibre et induisant l'occlusion des VAS. Parmi ces facteurs, le rétrécissement des VAS et l'hypotonie des muscles dilatateurs du pharynx sont les plus fréquemment retrouvés dans le SAOS (Martins, 2007).

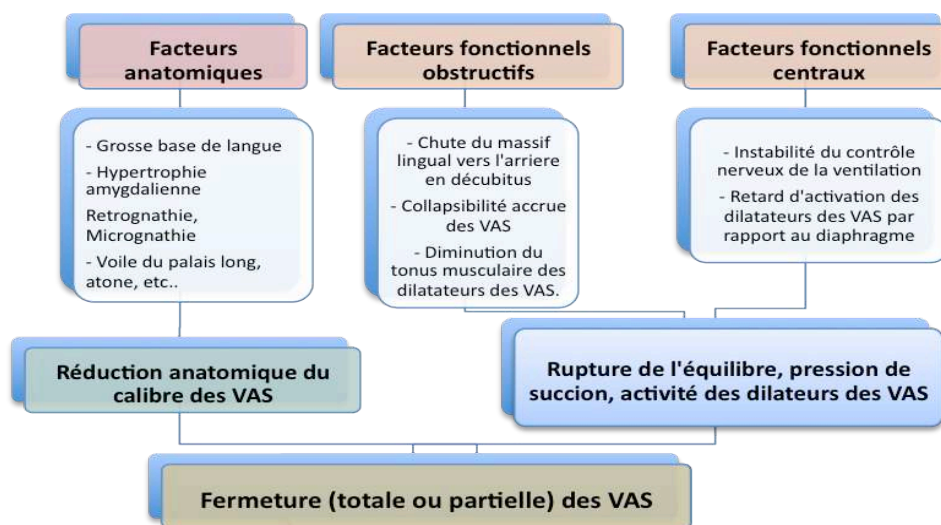


Figure 1 : Représentation schématique des facteurs anatomiques (mécaniques) et fonctionnels responsables de l'obstruction des voies aériennes hautes dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (Weitzenblum, 2000).

Un rétrécissement anatomique des VAS peut être la cause d'un SAOS. Les anomalies les plus courantes sont la micrognathie (insuffisance de développement des maxillaires), la rétrognathie (déformation de la mâchoire qui semble rejetée en arrière quand elle est observée de profil) et l'hypertrophie de la base de la langue. Un examen tomodensiométrique (TDM) montre que chez les patients apnéiques, les VAS sont souvent rétrécies en comparaison aux sujets témoins. Mais à l'opposé les sujets dont les VAS sont étroites, ne développent pas systématiquement un SAOS (*Weitzenblum, 2000*).

Parmi les facteurs fonctionnels obstructifs, l'hypotonie des muscles pharyngés est fréquente. En effet, chez le sujet atteint de SAOS, l'hypotonie trop importante des muscles dilatateurs (génoglosse) conduit à une rupture de l'équilibre entre les forces. La pression négative induite par la contraction du diaphragme prédomine et les VAS sont alors complètement collabées. Une fois que la pression générée par les muscles thoraciques devient de plus en plus négative et que l'hypoxie générée est trop forte, se produit une réaction d'éveil du SNC : le tonus des muscles dilatateurs et la ventilation reprennent de manière soudaine (*White, 2005*). Ainsi les microéveils générés sont la seule compensation efficace de l'hypoxie.

Enfin, cette alternance d'hypo et d'hyperactivité des muscles chez les patients atteints de SAOS produit un remaniement des muscles dilatateurs à type d'œdème et de fibrose, qui à long terme constituent un facteur aggravant du collapsus (*Petrof, 1994*).

Cette obstruction répétée des VAS au cours du sommeil peut entraîner de lourdes conséquences. La première est l'apparition de séquences de désaturation de l'hémoglobine artérielle en O₂ et réoxygénation ou également appelé hypoxie intermittente.

La deuxième conséquence est circulatoire, avec entre autre augmentation de la pression artérielle chez le sujets SAOS, mais nous approfondirons cette conséquence dans la partie

« risques cardiovasculaires ».

Enfin, la fréquence des microéveils explique la conséquence la plus importante des apnées obstructives qui est la désorganisation du sommeil. En effet, les cycles du sommeil ne sont absolument plus respectés chez le patient apnéique. Il n'existe plus de stades profonds du sommeil car les périodes de sommeil ne durent que quelques minutes, voire quelques secondes, et sont interrompues par des éveils et des microéveils brefs.

4. Présentation clinique

On a l'habitude de distinguer les symptômes diurnes et les symptômes nocturnes du SAOS.

Ces symptômes sont résumés dans le **tableau 2**

SYMPTOMES DIURNES	SYMPTÔMES NOCTURNES
SOMNOLENCE	RONFLEMENT
IMPRESSION DE SOMMEIL NON REPARATEUR	ARRETS RESPIRATOIRES REMARQUES PAR L'ENTOURAGE
FATIGABILITE	SOMMEIL AGITE
CEPHALEES MATINALES	POLYURIE NOCTURNE
TROUBLES DE LA MEMOIRE ET DE L'ATTENTION	SUEURS NOCTURNES
BAISSE DES PERFORMANCES INTELECTUELLES	REVEILS EN SURSAUT AVEC SENSATION D'ETOUFFEMENT
TROUBLE DE LA LIBIDO, IMPUISSANCE	EVEILS AVEC CONFUSION ET COMPORTEMENT AUTOMATIQUE
TROUBLES DE L'HUMEUR	SOMNANBULISME
TROUBLES DU COMPORTEMENT	
TROUBLES DE L'ACUITE AUDITIVE	

Tableau 2 : Principaux symptômes diurnes et nocturnes rencontrés lors du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) (Weitzenblum, 2000).

Le symptôme du SAOS le plus récurrent est la somnolence diurne excessive. L'hypoxie intermittente citée précédemment pourrait être en partie la cause de cette somnolence diurne. Les conséquences de cette somnolence et de cette fatigue générale peuvent être fatales dans certaines situations nécessitant une attention particulière. En effet, une augmentation du risque d'accident de la route, une diminution de la productivité au travail et de la qualité de vie ont été démontrées chez les patients SAOS (*cf. Complications sociales*).

Les autres symptômes diurnes rencontrés dans le SAOS sont listés dans **le tableau 2** qui est loin d'être exhaustif. La baisse des performances intellectuelles et sexuelles sont fréquentes et peuvent être mal tolérées par le patient si elles sont constantes. Ceci peut parfois entraîner un syndrome anxio-dépressif.

En ce qui concerne les symptômes nocturnes, le ronflement est pratiquement constant. Cependant le ronflement n'est pas un symptôme systématiquement associé au SAOS. C'est un phénomène très fréquent dans la population générale et sa prévalence augmente chez les 2 sexes après 35 ans. On admet que 60% des hommes et 40% des femmes d'âge moyen (40-60 ans) sont des ronfleurs habituels. Ce qui est évocateur d'un SAOS est un ronflement interrompu par des apnées et réapparaissant de façon intense à la reprise ventilatoire (*Weitzenblum, 2000*). Le témoignage du conjoint sur ces interruptions est donc primordial lors du diagnostic.

La confirmation du diagnostic de SAOS est ensuite obtenue par l'enregistrement par polysomnographie nocturne (PSG).

Le tableau clinique du patient SAOS est souvent complété par d'autres pathologies parfois graves: pathologies cardiovasculaires (surtout hypertension artérielle et athérosclérose), dyslipidémies et diabète de type 2, ayant des conséquences métaboliques importantes pour ces patients (*Weitzenblum, 2000*).

5. Dépistage du SAOS

Il existe deux questionnaires de dépistage d'apnées du sommeil : le STOP-BANG questionnaire et le questionnaire de Berlin. Dans sa validation du questionnaire de Berlin comme outil de dépistage d'apnées obstructives du sommeil chez les patients en chirurgie, le Dr Chung a noté une sensibilité et une valeur prédictive négative équivalente entre les deux questionnaires.

On entend également parler du questionnaire d'Epworth (**annexe 1**) créé par Johns qui est une grille que le patient remplit lui-même, et qui estime la probabilité de s'endormir dans 8 situations de la vie courante (*Johns, 1991*). Ce questionnaire, ne permettant qu'une évaluation de la somnolence diurne, doit être utilisé en association avec un des deux questionnaires cités précédemment pour un meilleur dépistage du SAOS.

Le STOP-BANG questionnaire (**annexe 2**) est simple et facile d'emploi, il a une sensibilité assez élevée quand au moins 3 critères sur les 6 critères cliniques proposés sont positifs : 84% de sensibilité pour dépister un SAOS avec un IAH >5/h et 93% pour un SAOS avec un IAH >15/h (*Chung, 2008*). Ce questionnaire est principalement utilisé en anesthésie pour évaluer le risque de SAOS chez les patients en chirurgie.

Le Questionnaire de Berlin (**annexe 3**) a été le résultat de la Conférence sur le sommeil, qui a réuni 120 médecins américains et allemands et a eu lieu en avril 1996 à Berlin (*Netzer, 1999*). Les questions ont été choisies d'après la littérature pour obtenir des facteurs ou des comportements qui, selon les études, permettent de prédire la présence de troubles respiratoires du sommeil. Ce questionnaire réunit donc des facteurs de risque connus du SAS.

Le questionnaire comprend 3 catégories relatives au risque d'apnées du sommeil. La première catégorie (question 2 à 6) et la 2^{ème} catégorie (question 7 à 9) s'intéressent

respectivement au ronflement et à la somnolence diurne. La 3^{ème} catégorie (question 10) concerne l'hypertension artérielle.

Les patients sont également invités à fournir des informations sur l'âge, le poids, la taille et le sexe. L'obésité a été quantifiée par le calcul de l'indice de masse corporelle ($IMC = \text{taille}/\text{Poids}^2$).

Les patients sont classés à haut risque ou à faible risque en fonction des réponses données à chaque question et de leur note générale dans chacune des catégories de symptômes.

Dans la catégorie 1 (ronflement) les patients à risque élevé sont ceux présentant des symptômes persistants ($\geq 3-4$ fois/semaine) à au moins deux questions. Dans la catégorie 2 (somnolence), les patients à risque élevé sont ceux présentant des symptômes persistants de somnolence diurne ($\geq 3-4$ fois/semaine) ou au volant. Dans la catégorie 3, les patients à risque élevé sont ceux présentant une HTA et/ou un IMC (indice de masse corporelle) $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$. Les sujets à haut risque d'apnées du sommeil sont ceux considérés comme à risque élevé dans au moins deux catégories de questions. Ceux qui ont nié avoir des symptômes persistants ou qui se sont qualifiés pour une seule catégorie des symptômes ont été placés dans le groupe à faible risque. Le patient peut remplir lui même ce questionnaire en moins de 5 minutes. L'efficacité de ce test a été évaluée par Netzer (*Netzer, 1999*) qui conclut qu'être dans la catégorie « haut risque » prédit un IAH $>5/\text{h}$ avec : une sensibilité variant entre 69 et 86%, une spécificité variant entre 56% et 77% et une valeur prédictive positive variant de 78 à 89%.

Le choix du questionnaire le plus adapté pour dépister le SAOS en officine s'est porté vers le questionnaire de Berlin. En plus de sa précision, de sa facilité d'emploi et d'une bonne valeur prédictive négative, le questionnaire de Berlin est utilisé au service de pneumologie du CHU de Grenoble.

6. Diagnostic

Le SAOS peut être suspecté et dépisté grâce à des questionnaires et/ou à l'interrogatoire de l'entourage mais la PSG est le seul examen qui va permettre un diagnostic de certitude de la maladie.

La PSG permet l'enregistrement simultané de l'activité cardiaque, de l'activité cérébrale et musculaire, et des paramètres respiratoires durant le sommeil. Elle évalue la sévérité du SAOS, son impact sur le sommeil ainsi que la nature et l'origine des apnées. Le diagnostic par PSG permet enfin de confirmer un bénéfice thérapeutique chez les patients traités par PPC (*ASDA, 1997*).

Elle est réalisée à l'hôpital et l'enregistrement dure une nuit. Enfin, la pose de capteurs permet de surveiller et de reconnaître les différentes phases du sommeil.

Cependant cet examen représente un coût très important, les listes d'attente sont longues et les lits d'exploitation manquent. Pour pallier à ses difficultés, une méthode simplifiée a été développée : la polygraphie ventilatoire (PV). Celle-ci est plus facile d'utilisation car elle est réalisable à domicile. Bien qu'elle accélère la prise en charge du patient, elle manque tout de même de précision et doit s'accompagner de la PSG pour confirmer le diagnostic (*Collop, 2007*).

7. Epidémiologie

Dans la plupart des études récentes se basant sur un IAHD $>$ 15/h dans des groupes d'âge moyen, la prévalence du SAOS est comprise entre 4% et 25% (*Young, 2002*).

Les facteurs jouant sur la prévalence du SAOS sont importants à prendre en compte pour pouvoir définir la population cible que nous allons choisir dans notre étude. Bien entendu il existe des facteurs de risque non modifiables comme l'hérédité, l'âge ou le sexe et d'autres modifiables comme le poids, le tabagisme, ou la prise de médicaments sur lesquels il est important de s'attarder pour pouvoir diminuer la prévalence ou du moins les complications du SAOS.

a. Facteurs de risque non modifiables

⇒ **Sexe**

Dans la population générale, on note que trois hommes pour une femme sont touchés par le SAOS (*Young et al, 2004*). Il existe plusieurs raisons possibles à cette différence. La femme présente un palais mou plus court et la collapsibilité des voies aériennes supérieures est moins importante (*Jordan, 2003*). De plus les hormones sexuelles semblent jouer un rôle important dans la prévalence du SAOS. En effet, la ménopause est un facteur de risque significatif de SAS chez les femmes et inversement, la substitution hormonale semble être associée à un risque réduit. La femme ménopausée reste cependant moins touchée par le SAOS que l'homme (*Bixler, 2001*).

⇒ **Âge**

Une autre étude de Bixler (*Bixler, 1998*) a montré que la prévalence du SAS chez les hommes tend à augmenter avec l'âge. Par exemple, pour un IAH de 20 événements par heure on retrouve 1,7% d'hommes atteint de SAOS chez les 20 à 44 ans et 13,3% chez ceux de plus de 65 ans. La gravité de l'apnée, elle, semble diminuer avec l'âge. On retrouve les formes de SAOS les plus sévères chez les populations jeunes.

Chez les femmes, en comparaison à la prévalence de SAOS de l'homme, on observe un pic

entre 60 et 69 ans. La prévalence de SAOS la plus importante est donc dix ans plus tard chez la femme (*Bixler, 2001*).

⇒ **Facteurs héréditaires et ethniques**

Certaines études montrent bien l'existence d'un facteur génétique. L'étude de Pillar (*Pillar et al, 1995*), a montré une prévalence très élevée (47%) de troubles respiratoires nocturnes chez la descendance de 45 patients présentant un SAOS. Cette prédisposition génétique peut s'expliquer par le fait que beaucoup de facteurs de risque impliqués dans la physiopathologie du SAOS ont aussi une origine héréditaire (obésité, diabète, HTA...).

⇒ **Anomalies ORL**

Il existe une prévalence relativement élevée des anomalies ORL chez les patients atteints de SAOS, comme l'obstruction nasale, par réduction du calibre des VAS. Cette partie a été détaillée dans le chapitre physiopathologie.

b. facteurs de risque modifiables

➤ **Surpoids**

L'obésité et essentiellement l'obésité androïde (dépôt de graisse situé au niveau abdominal) est reconnue comme un facteur de risque essentiel dans le SAOS. On considère couramment que 50 à 70 % des patients atteints de SAOS sont en surpoids. A l'inverse, la prévalence du SAOS chez les obèses est de l'ordre de 25 à 30 %, surtout en cas d'obésité sévère ou morbide (IMC supérieur à 30 kg/m²). L'indice de masse corporelle (IMC) est corrélé à l'IAH. En effet, une diminution de l'IAH est souvent associée à une perte de poids (*Guilleminault et al, 1978*).

Des études ont mis en évidence des associations SAOS et surpoids (*Young et al, 2004*): un

gain de 10 kg multiplie le risque de SAOS par 2, un gain de 6 kg/m², de 13 cm de tour de taille ou de 15 cm de tour de hanche multiplie le risque de SAOS par 4 et une augmentation du poids de 10% augmente l'IAH d'environ 30%.

➤ Toxiques

On retrouve une prévalence plus élevée de SAOS chez les fumeurs. Après ajustement de l'âge, du poids, de la consommation de café et d'alcool, on observe que le risque relatif est trois fois plus élevé chez le fumeur (*Young, 1994*).

L'alcool et les hypnotiques (*Lawati, 2009*), dont les benzodiazépines et apparentés, entraînent une relaxation des muscles pharyngés ce qui pourrait contribuer à l'apparition d'un SAOS.

B. Apnées du sommeil et complications

Le SAOS présente de nombreuses complications, que ce soit au niveau cardiovasculaire, métabolique ou social. Cette maladie est responsable d'une forte morbidité corrélée à la mortalité et peut entraîner un surcoût financier pour la société.

1. Complications cardiovasculaires

Le SAOS est une maladie fréquente dont l'épidémiologie est fortement liée à l'obésité. Comme le montre la **figure 2**, la présence d'apnées obstructives au cours du sommeil entraîne une

stimulation du système nerveux sympathique qui se prolonge au cours de la journée avec comme conséquence une insulino-résistance, une dysfonction endothéliale, une augmentation de l'activation et de l'agrégation plaquettaire et une élévation de la pression artérielle. Ces effets délétères du SAOS sur le système cardiovasculaire expliquent le lien entre SAOS et augmentation du RCV décrit dans plusieurs études. En effet il est maintenant bien établi qu'il existe une association entre le SAOS et la survenue d'hypertension artérielle, d'insuffisance coronaire, de troubles du rythme cardiaque et probablement d'accidents vasculaires cérébraux. Enfin le SAOS sévère (IAH>30/h), non traité, est associé de manière indépendante à un risque augmenté de morbidité et de mortalité cardiovasculaire (Marin, 2005).

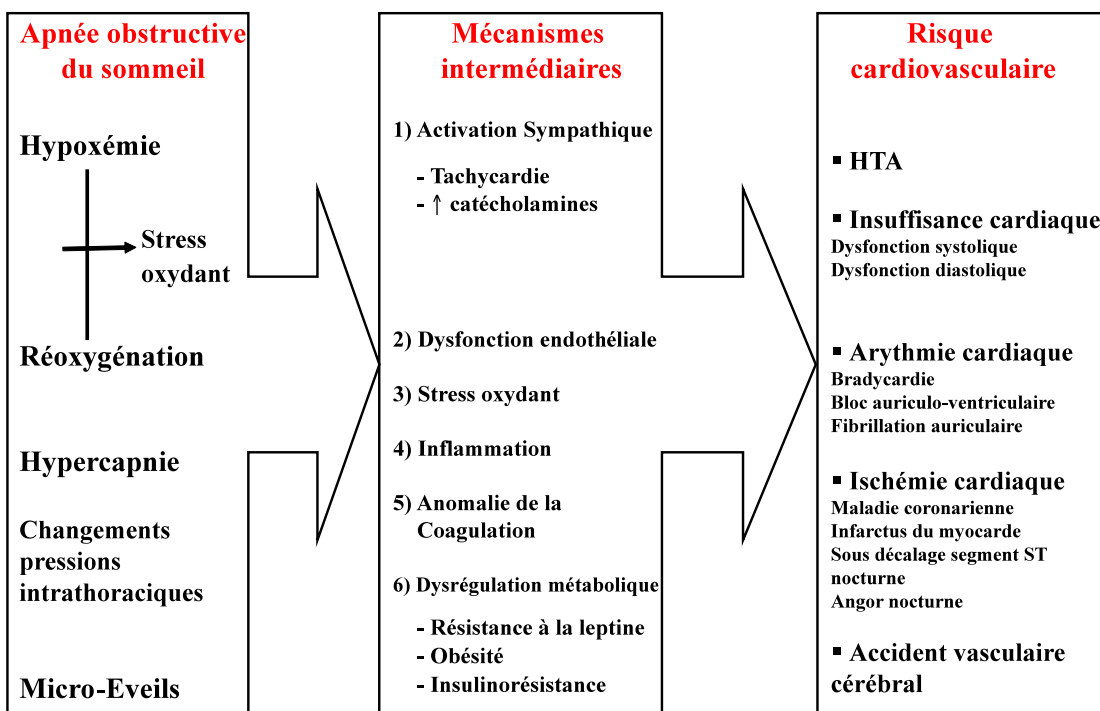


Figure 2 : Stimuli spécifiques du SAS, mécanismes intermédiaires et morbidité cardiovasculaire

a. SAOS et hypertension artérielle (HTA)

L'HTA est une pathologie fréquente, affectant 15 à 20% de la population générale (Netzer , 2003). La présence d'HTA est retrouvée chez 50 à 70% des sujets atteints de SAOS. A l'opposé, chez le sujet hypertendu le SAOS est présent dans 30% des cas (Peppard, 2000).

Plusieurs études de cohortes portant sur un nombre important de patients ont démontré que le SAOS était un facteur de risque indépendant d'HTA systémique. Notamment dans une cohorte de 2 677 patients une relation entre la sévérité du SAOS et la présence d'une HTA a été montrée : après ajustement pour l'âge, le sexe et l'IMC, chaque augmentation de l'IAH d'un événement respiratoire par heure est associée à une augmentation relative du risque d'HTA de 1 (Young, 1997).

Concernant l'effet du traitement du SAOS sur l'HTA, les données de la littérature sont plus difficiles à analyser. Cependant, plusieurs études ont permis de confirmer l'intérêt du traitement par PPC dans la réduction de la pression artérielle diurne et nocturne (Verhoeven, 2000; Namen, 2002).

Le SAOS est donc un facteur de risque indépendant d'HTA et la PPC réduit de façon significative les chiffres de pression artérielle. Ainsi tout sujet hypertendu devrait être dépisté ou questionné sur des signes évocateurs de SAOS dans le but de proposer un traitement par PPC aux patients présentant un SAOS diagnostiqué.

b. SAOS et athérosclérose

Le SAOS est un facteur de risque indépendant d'athérosclérose. Comme le montre **la figure 2** citée précédemment, le SAOS est associé à de multiples marqueurs de lésions endothéliales et les processus d'athérosclérose tel que le stress oxydant, l'activité sympathique et l'inflammation

vasculaire sont retrouvés chez les patients apnéiques. De plus, des études ont mis en cause l'hypoxie intermittente comme mécanisme pouvant accélérer les processus athéro-thrombotique (Drager, 2005).

	Sujets sains	SAOS léger à modéré	SAOS sévère
IAH en événements par heure	2,8/h < IAH < 3,4/h	14,5/h < IAH < 17,9/h	49,8/h < IAH < 61,6/h
Vitesse d'onde de pouls (VOP) en m/seconde	8,5 < VOP < 8,9	9 < VOP < 9,4	10,1 < VOP < 10,5
Epaisseur intima média (EIM) en µm	579 < EIM < 630	551 < EIM < 609	687 < EIM < 757

Tableau 3 : Principaux résultats de l'étude de Drager sur les signes précoces de l'athérosclérose dans le SAOS

L'étude de Drager a montré que des patients d'âge moyen atteints de SAOS sans maladie cardiovasculaire apparente ont des signes précoces d'athérosclérose. Le **tableau 3** montre les principaux résultats de cette étude. On constate que les facteurs d'athérosclérose comme la vitesse d'onde de pouls, l'épaisseur intima média et le diamètre de la carotide augmentent la plus part du temps avec l'IAH.

a. SAOS et arythmie

Guilleminault et al (Guilleminault, 1983) ont mis en évidence, il y a 30 ans environ, une corrélation entre apnées du sommeil et arythmie cardiaque. Dans une cohorte de 400 patients atteints de SAOS, 48% avaient une arythmie cardiaque incluant des tachycardies ventriculaires chez 2% des patients, des dysfonctions sinusales chez 11%, des blocs auriculo ventriculaires chez 8% et des extra-systoles ventriculaires chez 19%. Selon la Sleep Heart Health Study, les patients

SAOS ont une prévalence très importante de fibrillation atriale (trouble du rythme supraventriculaire), soit quatre fois plus que la population générale (*Blacher, 2008*).

b. SAOS et insuffisance cardiaque

Plusieurs études ont enregistré une proportion élevée de patients SAOS chez les insuffisants cardiaques. Cette proportion semble d'autant plus importante que l'insuffisance cardiaque (IC) est sévère. En effet l'hypoxémie induite par l'apnée lors du sommeil est néfaste pour un patient insuffisant cardiaque (*Blacher, 2008*). L'enquête d'Odenburg a révélé que sur 700 sujets souffrant d'IC stade II (classement selon la *New York Heart Association* ou NYHA) 75% des patients présentaient des troubles d'apnées du sommeil avec 40% d'origine centrale et 35% d'origine obstructive (*Oldenburg, 2007*).

De plus il semblerait que l'apnée du sommeil soit un facteur de risque indépendant de la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques (par atteinte de la fonction ventriculaire gauche) (*Blacher, 2008*).

c. SAOS et insuffisance coronaire

Le SAOS a prouvé son association avec la pathologie coronarienne (PC), mais le lien de causalité reste encore à démontrer.

On retrouve une grande prévalence de SAOS chez les coronariens. L'étude d'Andreas (*Andreas, 1996*) montre que 50% des patients atteints de maladies coronariennes ont un IAH=10/h. Inversement, on estime que 20 à 30% des apnéiques souffrent de pathologie coronarienne. Il souligne que la présence du SAOS chez les patients souffrant d'insuffisance coronaire doit être envisagée.

La présence d'un SAOS entraîne une augmentation relative du risque de souffrir de PC de 1.27 dans la *Sleep Heart Health Study* (Shahar, 2001).

A ce jour, le SAOS doit donc être considéré comme une co-morbidité et non comme un facteur de risque de PC. L'existence d'un SAOS chez un coronarien est un élément pronostique négatif de la maladie coronarienne (Baguet, 2009) et il doit être recherché.

d. SAOS et cardiopathie ischémique

Les épisodes récurrents, d'hypoxémie présente lors du sommeil, augmentent l'inflammation et donc la formation de radicaux libres. Ceci associé à l'HTA augmenterait la prévalence de cardiopathie ischémique chez les porteurs de SAOS et la prévalence de SAOS chez les patients porteurs de cardiopathie ischémique (Benjamin, 2008).

e. SAOS et accident vasculaire cérébral (AVC)

Le SAOS augmente le risque d'événements cardiovasculaires notamment les AVC (Marin, 2005). La présence d'un SAOS (IAH \geq 11/h) entrainerait une augmentation relative du risque de souffrir d'un AVC de 1.58 dans la *Sleep Heart Health Study* (Shahar, 2001).

Plusieurs évènements impliqués dans le SAOS peuvent relier le SAOS à l'AVC :

- l'HTA
- les aythmies
- l'athérosclérose citée précédemment
- les modifications hémodynamiques du flux sanguin intracérébral
- la diminution du débit cardiaque

f. SAOS et risque cardiovasculaire (RCV) global

Des études de grandes cohortes récentes ont confirmé l'augmentation du RCV sur le moyen et long terme chez des patients porteurs d'un SAOS : La Sleep Heart Health Study et la Wisconsin Sleep Cohort Study sont les deux plus grandes cohortes ayant inclus des personnes asymptomatiques et diagnostiquées par PSG (*Mileron, 2005*).

La Sleep Heart Health Study a inclus 6 424 patients et a souligné un risque relatif d'antécédents coronaires de 1,27 pour les patients avec un IAH plus élevé (IAH>11/h) par rapport aux patients avec un IAH plus faible (IAH<1,4/h).

Les résultats de la Wisconsin Sleep Cohort Study ont montré qu'après ajustement pour le sexe, l'âge et l'IMC, la proportion de patients ayant des antécédents coronaires (infarctus du myocarde, angor et coronaropathie) était 3 fois plus importante dans le groupe ayant un IAH>30/h en comparaison au groupe ayant un IAH<2/h.

2. Complications métaboliques

a. Insulino-résistance

La résistance à l'insuline induite par l'hypoxémie est un facteur de risque indépendant dans le SAS. Lorsque ses hypoxémies sont fréquentes, elles peuvent entraîner une intolérance au glucose par libération d'adrénaline. (*Oltmanns, 2004*).

b. Dyslipidémie

Dans une population de 127 patients, Borgel (*Borgel, 2006*) retrouve de manière

indépendante une association entre diminution du HDL cholestérol, augmentation des triglycérides et augmentation de l'IAH.

c. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique correspond à la présence d'un excès de tissu adipeux réparti de manière périviscérale (= morphologie androïde). La définition du *National Cholesterol Education Program* a défini le syndrome métabolique comme la présence d'au moins trois critères parmi les critères résumés dans le **tableau 3**:

Critères	Homme	Femme
Tour de taille	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Glycémie à jeun	≥ 1,10g/L	≥ 1,10g/L
Pression artérielle	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg
HDL-c ou Triglycérides	< 0,4 g/L ≥ 1,5 g/L	< 0,5 g/L ≥ 1,5 g/L

Tableau 4 : critères définissant le syndrome métabolique chez l'homme et la femme.

Le SAOS étant associé de manière indépendante à l'obésité, l'HTA, l'insulinorésistance et la dyslipidémie (baisse HDL-c et élévation TG), il peut être considéré comme un facteur de risque indépendant de syndrome métabolique (*Coughlin, 2004*).

3. Complications sociales

Les complications sociales sont en grande partie dues à la somnolence secondaire à la fragmentation du sommeil.

a. Accidents de la voie publique (AVP)

La corrélation entre la fréquence et la gravité des accidents de la circulation chez les patients SAOS est une notion maintenant bien établie. Un patient apnéique court 6 à 7 fois plus de risque d'avoir un accident de la route (*Teran-Santos, 1999*). Ce risque est particulièrement élevé chez les conducteurs routiers.

Une étude de cohorte réalisée sur 1391 chauffeurs routiers a montré que 28% d'entre eux présentent un syndrome d'apnées du sommeil dont 4,7% un syndrome sévère (*Pack, 2002*).

Des études ont montré que ce risque d'accident est diminué lors de la mise en place d'un traitement par PPC (*George, 2001*).

Le SAOS fait partie de « la liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire ou pouvant donner lieu à la délivrance du permis de conduire de durée de validité limitée » mise en place en France selon l'Arrêté du 21 décembre 2005.

b. Accidents domestiques

Une influence des SAOS sur les accidents de la vie courante semble naturelle, mais les preuves ne sont pas nombreuses. Comme il s'agit la plupart du temps de chutes (*Leger, 1994*), l'influence du SAOS se confond avec celui d'autres pathologies, par exemple un AVC, une fracture du col fémoral, etc. Il est donc difficile d'incriminer le SAOS dans les accidents domestiques.

Cependant, dans son rapport pour la Commission Nationale Américaine sur la Recherche des Troubles du Sommeil, Leger estime à 41,6 % le total des accidents dus à la somnolence (*Leger, 1994*).

c. Accidents au travail

Des études ont prouvées que chez les patients atteints de SAOS non traité, le risque de somnolence excessive au travail est 40 fois plus élevé, (*Ulfberg, 2000*) et le risque d'accidents du travail est multiplié par 2 (*Lindberg, 2001*).

d. Qualité de vie

La qualité de vie est très difficile à évaluer car c'est une donnée subjective. Cependant chez certains patients atteints de SAOS on observe des cas d'anxiété et de dépression qui se répercutent sur la qualité de vie. En effet, Les symptômes de SAOS peuvent aboutir à une dépression chez près de un patient sur cinq (*Ohayon, 2003*).

De plus, l'étude de He et al (*He et al, 1988*), qui a porté sur près de 400 sujets apnéiques, a montré que les patients non traités par une thérapeutique efficace et ayant un IAH >20/h ont une espérance de vie beaucoup plus faible, et ceci est particulièrement observé chez les sujets de moins de 50 ans.

Pour conclure sur ces recherches épidémiologiques, il est important de signaler que dans la recherche d'un SAOS, les études sont probantes si elles comportent un examen par PSG. Or cette investigation est lourde, complexe et onéreuse d'où la difficulté d'approfondir les recherches à grande échelle.

Pour remédier à ces problèmes, il est nécessaire d'évaluer le risque d'apnées du sommeil

en amont, c'est à dire au niveau des pharmacies et du médecin traitant, là où le patient est suivi régulièrement. C'est pour cela que nous avons décidé de mettre en place un dépistage du SAOS au sein des officines, afin de rechercher les « patients à risque », c'est à dire les patients potentiellement porteurs de SAOS. Tout ceci en collaboration avec le médecin traitant qui conduira ensuite son patient vers un établissement capable de réaliser une PSG si nécessaire.

C. Traitement du SAOS

1. Solutions thérapeutiques

L'instauration et l'efficacité d'un traitement dans le SAOS nécessitent une observance particulière. Il ne guérit en aucun cas la maladie. Il a pour but d'atténuer les symptômes nuisibles au quotidien et de prévenir les complications du SAOS si le patient est compliant à ce traitement.

La première démarche dans l'amélioration du SAOS est bien entendu la prise en charge des facteurs de risque modifiables, dont le principal est la surcharge pondérale. La perte de poids diminue le nombre d'apnées sans pour autant les faire disparaître complètement.

a. Traitement par PPC

La PPC est aujourd'hui le traitement de référence du SAOS. Elle a été instaurée par Sullivan et al en 1981. La pression positive correspond à une pression supérieure à la pression atmosphérique appliquée de façon continue par voie nasale ou nasofaciale. Ceci empêche ou limite ainsi l'occlusion des VAS et donc l'apparition d'apnées dans le sommeil. Une surpression de

l'ordre de 5 à 15 cm d'eau entraîne une augmentation du volume pharyngé et prévient le collapsus inspiratoire. La PPC agit sur les parois des VAS comme une véritable attelle pneumatique. Il est nécessaire d'adapter la pression pour chaque patient. Pour cela l'efficacité de la PPC est vérifiée au cours d'une PSG où l'on recherche la pression efficace à laquelle le patient n'a plus d'apnée ni de ronflement.

Une fois la pression efficace trouvée, la PPC permet la normalisation des courbes de débit, la récupération d'un sommeil normal (retour du sommeil lent profond stade III et IV), l'augmentation du sommeil paradoxal et la disparition des microéveils. Il permet donc sans aucun doute d'améliorer la qualité de vie des patients (*Weitzenblum, 2000*).

Le traitement par PPC a montré son efficacité car il est maintenant prouvé qu'il est le seul traitement actuel permettant une espérance de vie quasi équivalente à celle de la population générale. Il a entre autre été montré que la PPC diminuait le nombre d'événements cardiovasculaires dont l'HTA, les accidents coronariens, les infarctus du myocarde ou même les AVC.

Alors qu'il est recommandé d'utiliser la PPC toutes les nuits et le plus longtemps possible au cours de la nuit, le taux de refus initial reste encore non négligeable, et l'observance vis-à-vis de la PPC est faible et irrégulière dans près de 30% des cas.

En effet beaucoup de patients sont réticents car le principal inconvénient est lié au port du masque au quotidien. Celui-ci est d'autant plus important qu'il existe des fuites et donc, des changements brutaux de pression. En effet, ils entraînent des microéveils et fragmentent ainsi d'autant plus le sommeil du patient.

Le masque est donc un élément important et est responsable de la majorité des effets

secondaires énumérés ci-dessous dans le **tableau 5** (Parthasarathy, 2008).

EFFETS SECONDAIRES	COMMENTAIRES
Fuites	Effet secondaire le plus fréquent. Diminution d'efficacité car le système n'est alors plus hermétique.
Inconfort, douleurs et coupures aux points de pression	Surtout au niveau du nez et de la lèvre supérieure
Mauvaise tolérance des lanières du harnais	Ceci peut causer des douleurs et des dermabrasions.
Rhinite et sécheresse des muqueuses	Ces effets peuvent être diminués par la mise en place d'un humidificateur d'air chaud
Mauvaise tolérance des lanières du harnais pouvant causer douleurs et dermabrasions	Le plus souvent : silicone et latex
Gêne sonore pour le patient et/ou le conjoint	le bruit de l'appareil peut aller jusqu'à 30 dB
Claustrophobie ou autres réactions d'anxiété	Souvent du au port du masque

Tableau 5 : Effets secondaires liés au traitement par PPC

Des effets secondaires plus importants peuvent survenir : épistaxis, pneumothorax et troubles du rythme cardiaque.

Pour améliorer l'observance, de nombreux moyens ont été mis en place notamment l'éducation thérapeutique du patient avec l'implication du conjoint, l'adaptation du traitement à l'hôpital, l'aide en ligne ou au téléphone, la prise en compte d'effets indésirables, une intervention

rapide et la visite au domicile régulière et précoce.

De plus, pour faciliter l'observance il est important d'impliquer le médecin généraliste dans le suivi mensuel du traitement afin de faciliter le suivi ambulatoire.

D'autres solutions thérapeutiques, décrites ci-dessous, peuvent être une alternative à la PPC en cas de mauvaise tolérance et/ou observance.

b. Les orthèses d'avancement mandibulaire (OAM) :

Il s'agit de gouttières dentaires reliées entre elles par un dispositif permettant de maintenir une avancée de la mâchoire et de la langue. Cela permet d'étirer les différents muscles qui y sont attachés et donc de maintenir une ouverture des VAS pendant le sommeil. Les meilleurs résultats avec ce traitement ont été observés en cas de SAOS peu sévère.

Les effets secondaires sont : hypersialorrhée, inconfort dentaire, douleurs temporales et mandibulaires. Ils ne sont pas négligeables et certains patients ne tolèrent pas le traitement.

En comparaison à la PPC, l'OAM est mieux tolérée par les patients mais reste un traitement moins efficace. Clark et coll (*Clark, 1996*) retrouvent une diminution de l'IAH de 40% pour l'OAM, et de 60% pour la PPC ainsi qu'une saturation moyenne de 90% sous OAM, et 91% sous PPC. Enfin ils ont observé une amélioration plus nette du sommeil sous PPC que sous OAM.

c. Traitements chirurgicaux :

Des techniques chirurgicales sont apparues petit à petit depuis le début des années 1980. Il existe de nombreuses interventions dont les principales sont : l'uvulo-palatoplastie (UPP) traditionnelle ou assistée par laser, la pharyngoplastie par radiofréquence, l'avancement mandibulaire ou maxillo-mandibulaire, la chirurgie de l'os hyoïde (*Weitzenblum, 2000*) .

Le recours à la chirurgie est très variable selon les pays et l'intérêt de ces techniques est très controversé. En effet, leur efficacité est très variable et elles peuvent induire de nombreux effets secondaires.

2. Nouvelle approche thérapeutique : protocole statines

Cette partie fait référence à la version écrite du 15 mars 2010 : protocole StatInflaSAS du CHU de Grenoble.

Aujourd'hui, 15% des patients refusent la PPC dès son instauration et environ 25% abandonnent le traitement au long cours. Ceci signifie que 40% des patients apnéiques n'ont pas de traitement efficace et sont donc exposés à de fortes complications notamment cardiovasculaires.

D'autre part chez les patients peu somnolents ayant des SAOS plus modérés mais également parfois hypertendus, la PPC n'est pas systématiquement proposée et des alternatives médicamenteuses de diminution des risques cardiovasculaires sont nécessaires.

Pour cela, le Professeur Jean Louis Pepin, responsable des études cliniques du Laboratoire du Sommeil et Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Cardio-Respiratoires au CHU de Grenoble et ses investigateurs se sont lancés dans un protocole d'étude appelé StatInflaSAS. Cette étude est toujours en cours et a pour objectif d'observer l'effet de l'Atorvastatine sur l'inflammation systémique chez des patients apnéiques, en association ou non avec la PPC. L'atorvastatine a pour indication classique la réduction de l'hypercholestérolémie. Elle a également prouvé son efficacité

dans la prise en charge des risques cardiovasculaires : par diminution du taux de cholestérol dans le sang, diminution de l'inflammation, stabilisation de l'athérosclérose et par des propriétés anti oxydantes. Cependant ce médicament n'a jamais été testé dans le cadre des maladies cardiovasculaires associées au SAOS.

L'étude sera réalisée sur 120 patients recrutés dans des services de trois hôpitaux :

- Le CHU de Grenoble dans le Laboratoire du Sommeil, le Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Cardio-Respiratoires et Service de Cardiologie et Hypertension Artérielle.
- L'Hôpital Universitaire de Genève dans les Services de Cardiologie.
- Le CHU d'Angers

Les 120 patients sont des hommes ou femmes de plus de 18 ans (sauf femme enceinte) et ayant un IAH>30/h. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité de l'Atorvastatine dans l'amélioration de la fonction endothéliale au cours du SAOS, après 3 mois de traitement. Pour cela ils ont réalisé une étude multicentrique, comparative en groupes parallèles, randomisée une première fois (atorvastatine contre placebo) en double aveugle et une seconde fois (PPC efficace contre PPC inefficace) en simple aveugle. La durée totale de l'étude est de 6 mois.

Chaque patient va donc être traité par Atorvastatine ou placebo pendant 3 mois afin de déterminer l'effet de prise de statine (rapport au placebo) sur l'évolution des mesures biologiques comme le cholestérol et des mesures de réactivité des artères, d'athérosclérose et de rigidité artérielle et la sévérité du SAOS.

Après ces trois mois de traitement par Atorvastatine ou placebo sera rajouté le traitement par PPC, efficace ou non, pour trois mois supplémentaires. Ceci a pour but d'évaluer l'effet de

l'association statine+PPC sur les anomalies cardiovasculaires associées aux apnées. Bien entendu, à l'issue des six mois d'étude, tous les patients seront traités par PPC efficace.

De nombreux paramètres contre-indiquent l'inclusion des patients dans l'étude : pathologie ischémique connue, antécédents d'AVC, affection hépatique, insuffisance respiratoire chronique, consommation d'alcool > 3 unités/j. Ne peuvent être également inclus les patients traités par statines et ou traités par plusieurs antihypertenseurs.

Cette étude annonce un réel espoir concernant la prise en charge thérapeutique du SAOS. Comme vu dans le paragraphe « traitement par PPC » un grand nombre de raison explique une forte réticence des patients quand à l'utilisation de cette thérapeutique instrumentale. En effet, 15% des patients refusent initialement cette prise en charge thérapeutique et à peu près 25% l'abandonnent au long cours ce qui signifie que 40% des patients apnéiques sévères ne sont pas traités par ce traitement pourtant efficace.

D'autre part chez les patients peu somnolents ayant un SAOS plus modéré mais également parfois hypertendus, la pression positive continue n'est pas systématiquement proposée.

Pour cela, une alternative médicamenteuse comme celle proposée dans le projet StatinflaSAS est bienvenue. Cette nouvelle thérapeutique moins contraignante en terme d'observance, associée ou non à la PPC, permettrait de diminuer les risques cardiovasculaires induits pas le SAOS.

Le SAOS est donc une pathologie fréquente, peu connue, dont les complications potentielles en font un véritable problème de santé publique. Même si l'intérêt pour cette pathologie va en s'améliorant, il est nécessaire d'optimiser le dépistage et le diagnostic de cette

maladie afin d'éviter ou de diminuer les risques qui en découlent. Il est donc indispensable d'impliquer tous les acteurs de la santé, dont le pharmacien d'officine, afin de cibler la plus grande partie de population possible.

2^{EME} PARTIE :

EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Les maladies cardiovasculaires constituent une des causes principales de morbidité et de mortalité dans l'ensemble des pays industrialisés. De nombreux facteurs de risque contribuent à leurs développements mais tous n'ont pas une importance égale. Selon la synthèse réalisée par l'ANAES/HAS en 2004 (ANAES, 2004), l'HTA, le diabète, les dyslipidémies et le tabagisme ont été identifiés comme les principaux facteurs de risque. D'autres facteurs dits prédisposants, tels que l'obésité, les antécédents de maladies cardiovasculaires, le SAS, la sédentarité, la précarité doivent également être pris en compte.

A. Le risque cardiovasculaire (RCV) absolu

1. Définition

« On entend par RCV absolu la probabilité de survenue d'un événement cardiovasculaire sur une période de temps donnée (5 ans, 10 ans...) chez un sujet présentant un ou plusieurs facteurs de risque » (ANAES, 2004).

Ces événements cardiovasculaires font référence à différentes pathologies chroniques et aiguës ayant en commun une physiopathologie liée à l'athérome et responsable de mort anticipée. Il peut s'agir de maladies coronariennes (angor d'effort et syndrome coronaires aigus, angor instable et infarctus du myocarde), d'AVC et de pathologies vasculaires périphériques (AOMI, ischémie aiguë des membres inférieurs...).

2. Estimation du RCV: une approche multifactorielle

La prévention primaire de ces maladies cardiovasculaires est d'une importance primordiale pour les politiques de santé publique. Cette prévention doit reposer sur une approche multifactorielle. Elle doit être basée sur le risque individuel absolu de morbidité, plutôt que sur le dépassement de valeurs seuils arbitraires. En France, l'approche généralement utilisée pour évaluer le RCV repose sur la sommation des facteurs de risque. Chaque facteur est considéré comme binaire (présent ou absent) et ayant un poids identique. On décrit alors un risque faible, moyen ou élevé en fonction du nombre de facteurs de risque associés. Plus le nombre de facteurs présents est important plus le niveau de risque est élevé (*Garnier, 2006*).

Des données issues d'études de cohortes, principalement menées aux Etats-Unis, ont conduit à l'élaboration d'équations. Il s'agit en fait de modélisations mathématiques qui intègrent l'ensemble des facteurs de risque et prennent en compte la valeur exacte de chacun de ces facteurs. Ces équations permettent, à partir du recueil de ces facteurs, d'établir pour un patient donné la probabilité de survenue d'un événement cardiovasculaire (exprimée en pourcentage) et donc d'identifier les sujets à haut risque. Cette probabilité, qui définit le RCV absolu, peut être appréciée par différentes équations (*Mayaudon, 2001*): la table de risque proposée par Ducimetière (Etude Prospective de Paris), le modèle de prédiction d'Anderson et le modèle de Wilson développés à partir de l'étude de Framingham, l'équation de Laurier-Chau (adaptation du modèle d'Anderson à la population française) et le modèle de Score.

Les événements prédits sont différents selon les modèles mathématiques : il peut s'agir d'un événement spécifique (ex : infarctus du myocarde, AVC, accident coronarien) ou de la combinaison de plusieurs événements désignée par le terme de maladies cardiovasculaires ou

décès par maladies cardiovasculaires.

3. Intérêts des équations de risque

Ces outils permettent de réunir en un chiffre la synthèse des effets néfastes des différents facteurs de risque. L'intérêt de ces outils multifactoriels apparaît en particulier pour le dépistage des sujets présentant plusieurs facteurs limites, mais dont aucun ne dépasse les seuils généralement utilisés.

4. Limites des équations de risque

Les équations de risque connaissent cependant des limites. Certaines sont restreintes à une population spécifique (population masculine), n'apprécient qu'une faible tranche d'âge, prennent en compte des facteurs de risque uniquement de manière qualitative (diabète, tabagisme) ou encore ne sont pas validées sur des populations d'origine géographique variée.

De plus, elles accordent une grande importance à l'âge, ce qui privilégie le traitement des personnes âgées au préjudice des plus jeunes.

B. Les modèles de prédiction du RCV

1. Une multitude de modèles de risque

De nombreux modèles d'estimation du RCV sont disponibles aujourd'hui : dans son rapport de juin 2004, l'ANAES en a répertorié 41 : 23 issus de l'étude nord-américaine de Framingham, les autres étant issus d'études Européenne ou Australiennes. Les principaux facteurs de risque ainsi que leur valeur respective sont pris en compte dans leur calcul.

2. Description des principaux modèles de risque

a. Le modèle d'Etude Prospective de Paris

L'étude prospective parisienne (*Ducimetiere, 1981*) a été lancée en France par le Groupe d'Etude sur l'Epidémiologie de l'Athérosclérose (GREAA) en 1967. Il s'agit de l'unique modèle élaboré dans les années 80 par Ducimetière et al. permettant d'estimer le risque coronarien à 4 ans chez un homme français. Cette étude a permis de mieux connaître l'épidémiologie des maladies cardiovasculaires en France sur lesquelles on avait peu d'informations jusque là. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence et l'incidence des maladies coronariennes dans une population française, et de quantifier le risque associé à divers facteurs de risque.

Elle était basée sur l'enquête de 7434 hommes âgés de 43 à 53 ans dépourvus de maladies cardiovasculaires à l'entrée de l'étude.

Les facteurs de risque potentiels étaient recherchés à l'inclusion. Un examen

clinique permettait la mesure de la pression artérielle à trois reprises, un questionnaire était effectué pour connaître la consommation de tabac et les antécédents familiaux puis un examen biologique permettait le dosage du cholestérol total, des triglycérides et de la glycémie. Pour finir un ECG était réalisé.

Une visite annuelle était consacrée à l'enregistrement des événements. Les angines de poitrines, les infarctus du myocarde, les insuffisances coronariennes, les morts subites et les décès présumés par cardiopathies ischémiques étaient retenus.

La durée moyenne de suivi a été de 6.6 années. Un modèle de prédiction du risque de survenue d'un événement coronarien a été établi sur la base de 4 facteurs : cholestérol total, pression artérielle, consommation de tabac et diabète.

Les résultats ont été publiés en 1981, soit 14 ans après le lancement de l'étude. Le HDL-c n'a pas été pris en compte dans le protocole initial. Or son rôle protecteur vis à vis des maladies coronariennes a été démontré par la suite. L'absence d'information sur ce facteur a limité l'impact des résultats de cette étude. Cependant ce facteur a bien sûr été considéré par la suite dans cette étude qui se poursuit encore aujourd'hui.

b. L'étude PCV-METRA (Prévention Cardiovasculaire en Médecine du Travail)

Près de 14000 sujets des 2 sexes âgés de 18 à 65 ans ont été inclus dans l'étude. Elle a débuté en 1989 avec deux objectifs (*Laurier,1995*):

→ Le suivi des facteurs de risque de morbidité cardiovasculaire dans une population d'hommes et de femmes actifs issus de 20 grandes entreprises en Ile de France.

→ L'identification des sujets à haut risque pour lesquels a été proposée une prise en charge au

centre de médecine cardiovasculaire de l'hôpital de Broussais.

Le suivi a été effectué dans le cadre de la médecine du travail.

Un questionnaire anonyme a été remis à chacun des sujets : celui-ci permettait de connaître l'âge, la profession, l'IMC, la consommation de tabac, l'exercice physique, les ATCD personnels et familiaux de maladies cardiovasculaires...

La pression artérielle systolique et diastolique a été mesurée après 10 min de repos. L'hypertension a été définie selon les normes de l'OMS (PAS>160mmHG et PAD>95mmHG).

Une prise de sang à jeun a été réalisée permettant le dosage des lipides et du cholestérol total. L'hypercholestérolémie a été définie par un niveau de cholestérol total à jeun >240mg/dl et la présence d'un diabète par une glycémie à jeun > 140mg/dl.

c. L'étude de Framingham

L'étude de cohorte la plus importante est celle de Framingham pilotée par Kannel (*Kannel, 1976*), qui comporte un suivi de plus de 5 000 habitants de la ville de Framingham (Massachusetts, États-Unis) sur plus de 40 ans. Cette étude a débuté en 1948 et se poursuit toujours actuellement. Tous les 2 ans, les participants sont soumis à un bilan médical détaillé, avec prélèvements sanguins et examens physiques. Elle a participé à l'identification des facteurs de RCV et à la démonstration de l'étiologie multifactorielle de ces maladies.

L'étude de Framingham comprenait au départ 5573 sujets, des 2 sexes, âgés de 30 à 74 ans et exempts de maladies cardiovasculaires à l'entrée. Ils ont été suivis pendant 12 ans.

Un médecin désigné par l'étude de Framingham a procédé à un examen physique et a rassemblé l'historique médical de chaque personne.

L'étude de Framingham a fourni différents modèles, validés dans des populations variées, pour estimer le RCV de morbidité ou de mortalité soit coronarienne, soit vasculaire cérébrale. Ces modèles, et principalement celui d'estimation du risque d'accident coronarien, sont performants pour classer les sujets et prédire un risque d'événement cardiovasculaire à 5 ou 10 ans.

Deux principales équations de risque, à partir de cette étude, ont été retenues pour estimer le RCV (*ANAES, 2004*): Le modèle d'Anderson et le modèle de Wilson. Cependant, la prévalence des maladies cardiovasculaires étant plus faible en France qu'aux Etats-Unis, un ajustement de ces modèles est nécessaire pour permettre leurs applications à la population Française. Le modèle d'Anderson modifié (décrit par la suite) et la division du chiffre du RCV global par un facteur constant compris entre 2 ou 3 pour le modèle de Wilson suffit à cet ajustement.

(1) Le modèle d'Anderson (Anderson, 1991)

En 1991, un des premiers modèles américain très complet de prédiction du risque de morbidité coronarienne basé sur les données de l'étude de Framingham a été publié par Anderson et coll (*Anderson, 1991*).

Ce modèle s'applique à une large tranche d'âge (entre 30 et 70 ans) et aux 2 sexes. Comme le montre **la figure 3**, il inclut un grand nombre de facteurs de risque: le sexe, l'âge à l'entrée, le cholestérol total ainsi que le HDL-c, la pression artérielle systolique, le tabagisme, le diabète et l'HVG.

L'âge, le cholestérol total, le HDL-c et la pression artérielle sont utilisés dans les équations comme des variables continues alors que la consommation de cigarettes, le diabète et l'HVG sont des variables dichotomiques (OUI/NON). Si les données sur le diabète et sur l'HVG sont inconnues, le diagnostic est présumé négatif.

Par rapport au risque de morbidité coronarienne estimé par le modèle de Paris, le modèle élaboré par Anderson dans l'étude de Framingham permet de déterminer le risque absolu de morbidité coronarienne chez les sujets âgés de 30 à 74 ans et en prenant en compte le niveau de HDL-c.

La prise en compte du HDL-c en plus de la présence d'une hypercholestérolémie, d'une hypertension artérielle ou de la consommation de tabac constitue un avantage certain dans l'identification des sujets à risque élevé de morbidité coronarienne.

Figure 3 : Estimation du risque coronarien à 5 et 10 ans par le modèle d'Anderson

1. Recherche de points pour chaque facteur de risque						
Age (femmes)	Age (hommes)	Cholestérol HDL	Cholestérol total (mg/dl)	PAS (mmHg)	Autres facteurs	Points O N
Age	Points	Age	Points	HDL	Points	CT
30	-12	30	-2	25-26	7	139-151
31	-11	31	-1	27-29	6	152-166
32	-9	32-33	0	30-32	5	167-182
33	-8	34	1	33-35	4	183-199
34	-6	35-36	2	36-38	3	200-219
35	-5	37-38	3	39-42	2	220-239
36	-4	39	4	43-46	1	240-262
37	-3	40-41	5	47-50	0	263-288
38	-2	42-43	6	51-55	-1	289-315
39	-1	44-45	7	56-60	-2	316-330
40	0	46-47	8	61-66	-3	
41	1	48-49	9	67-73	-4	
42-43	2	50-51	10	73-80	-5	
44	3	52-54	11	81-87	-6	
45-46	4	55-56	12	88-96	-7	
47-48	5	57-59	13			
49-50	6	60-61	14			
51-52	7	62-64	15			
53-55	8	65-67	16			
56-60	9	68-70	17			
61-67	10	71-73	18			
68-74	11	74	19			

2. Addition des points de chaque facteur de risque :

... (Age) + ... (CT) + ... (HDL) + ... (PAS) + ... (tabagisme) + ... (diabète) + ... (ECG-HVG) = ... (total)

3. Risque estimé par le total des points

Probabilités (%)		Probabilités (%)		Probabilités (%)		Probabilités (%)		Probabilités (%)		Probabilités (%)	
Points	5 ans	10 ans	points	5 ans	10 ans	Points	5 ans	10 ans	Points	5 ans	10 ans
<1	<1	<2	9	2	5	17	6	13	25	14	27
2	1	2	10	2	6	18	7	14	26	16	29
3	1	2	11	3	6	19	8	16	27	17	31
4	1	2	12	3	7	20	8	18	28	19	33
5	1	3	13	3	8	21	9	19	29	20	36
6	1	3	14	4	9	22	11	21	30	22	38
7	1	4	15	5	10	23	12	23	31	24	40
8	2	4	16	5	12	24	13	25	32	25	42

4. comparé au risque à 10ans calculé chez un individu sain

Age (ans)	Probabilités (%)		Age (ans)		Probabilités (%)		Age (ans)	
	Hommes	femmes			Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
30-34	3	<1	45-49	10	5	60-64	21	13
35-39	5	<1	50-54	14	8	65-69	30	9
40-44	6	2	55-59	16	12	70-74	24	12

(2) Le modèle de Wilson (Wilson, 1998)

Il s'agit d'un modèle simplifié de prédiction du risque coronarien, dérivé de l'étude de Framingham, élaboré en 1998 à partir des catégories de pression artérielle, de cholestérol total et du LDL-c proposé par JNC-V (Joint National Committee) et NCEP ATP II (National Cholesterol Education Program). Une équation de risque a été développée pour chaque sexe. L'âge (situé entre 30 et 74 ans), le cholestérol total, le HDL-c et la pression artérielle ont été utilisés dans les équations comme des variables continues et le diabète et le tabagisme comme variables dichotomiques (O/N).

Les figures 4 et 5 représentent respectivement chez l'homme et la femme l'estimation du risque coronarien à 10 ans par le modèle de Wilson.

Les informations ci dessous aident au remplissage du questionnaire :

Etape 4 : lorsque les pressions artérielles systoliques et diastoliques donnent un nombre de points différents, choisir le point le plus élevé.

Etape 5 : répondre OUI au diabète s'il existe un traitement par insuline ou hypoglycémiant oral ou si la glycémie à jeun est supérieure à 7mmol/l (1.26g/l) ou glycémie post-prandiale supérieure à 11mmol/l (1.98g/l).

Etape 6 : répondre OUI au tabagisme si le patient est un fumeur régulier c'est-à-dire fumant au moins une cigarette par jour actuellement ou si il a arrêté depuis moins d'un an.

Etape 9 : Le faible risque a été calculé pour une personne de même âge avec une pression artérielle optimale, un taux de LDL-c compris entre 2.60 et 3.36mmol/l et un taux de cholestérol total compris entre 4.15 et 5.17mmol/l, ne fumant pas et n'ayant pas de diabète.

Figure 4 : modèle de Wilson applicable aux hommes

Années	Points LDL-c	Points CT
Etape 1 : Age		
30-34	-9	-9
35-39	-4	-4
40-44	0	0
45-49	3	3
50-54	6	6
55-59	7	7
60-64	8	8
65-69	8	8
70-74	8	8

Etape 2 : cholestérol			OU Etape 2 : cholestérol		
Cholestérol LDL			Cholestérol total		
g/l	mmol/l	Points LDL	g/l	mmol/l	Points CT
	< 2.59	-3		< 4.14	-2
	2.60-3.36	0		4.15-5.17	0
	3.37-4.14	0		5.18-6.21	1
	4.15-4.92	1		6.22-7.24	1
	= 4.92	2		= 7.25	3

Etape 3 : cholestérol HDL			
Cholestérol HDL			
g/l	mmol/l	Points LDL	Points CT
	< 0.90	2	2
	0.91-1.16	1	1
	1.17-1.29	0	0
	1.30-1.55	0	0
	= 1.56	-1	-2

Etape 4: pression artérielle					
systolique	diastolique				
	<80	80-84	85-89	90-99	=100
120	0 [0]	0 [0]	1 [1]	2 [2]	3 [3]
120-129					
130-139					
140-149					
=160					

Etape 5 : diabète		
	Points LDL	Points CT
Non	0	0
Oui	2	2

Etape 6 : tabagisme		
	Points LDL	Points CT
Non	0	0
Oui	2	2

Etape 7 : somme des points		
Etape 1	Age	...
Etape 2	LDL ou CT	...
Etape 3	HDL	...
Etape 4	Pression artérielle	...
Etape 5	Diabète	...
Etape 6	tabagisme	...
total		...

Etape 8 : estimer le risque coronarien à 10 ans (%) à partir du total de points			
Points LDL-c		Points CT	
Total	RCV global	Total	RCV global
<-3	1	<-3	
-2	2	-2	
-1	2	-1	2
0	3	0	3
1	4	1	4
2	4	2	4
3	6	3	5
4	7	4	7
5	9	5	8
6	11	6	10
7	14	7	13
8	18	8	16
9	22	9	20
10	27	10	25
11	33	11	31
12	40	12	37
13	47	13	45

Etape 9 : comparé à une personne du même âge		
Année	Dans la moyenne	Sans facteur de risque
30-34	3	2
35-39	5	3
40-44	7	4
45-49	11	4
50-54	14	6
55-59	16	7
60-64	21	9
65-69	25	11
70-74	30	14

couleur	risque
	Très faible
	faible
	modéré
	élevé
	Très élevé

Figure 5 : modèle de Wilson applicable aux femmes

Années	Points LDL-c	Points CT
Etape 1 : Age		
30-34	-9	-9
35-39	-4	-4
40-44	0	0
45-49	3	3
50-54	6	6
55-59	7	7
60-64	8	8
65-69	8	8
70-74	8	8

Etape 2 : cholestérol		
Cholestérol LDL		
g/l	mmol/l	Points LDL
	< 2.59	-2
	2.60-3.36	0
	3.37-4.14	0
	4.15-4.92	2
	= 4.92	2

OU Etape 2 : cholestérol		
Cholestérol total		
g/l	mmol/l	Points CT
	< 4.14	-2
	4.15-5.17	0
	5.18-6.21	1
	6.22-7.24	1
	= 7.25	3

Etape 3 : cholestérol HDL			
Cholestérol HDL			
g/l	mmol/l	Points LDL	Points CT
	< 0.90	5	5
	0.91-1.16	2	2
	1.17-1.29	1	1
	1.30-1.55	0	0
	= 1.56	-2	-2

Etape 4: pression artérielle					
systolique	diastolique				
	<80	80-84	85-89	90-99	=100
120	-3 [-3]	0 [0]	0 [0]	2 [2]	3 [3]
120-129					
130-139					
140-149					
=160					

Etape 5 : diabète		
	Points LDL	Points CT
Non	0	0
Oui	4	4

Etape 7 : somme des points		
Etape 1	Age	...
Etape 2	LDL ou CT	...
Etape 3	HDL	...
Etape 4	Pression artérielle	...
Etape 5	Diabète	...
Etape 6	tabagisme	...
Total		

Etape 6 : tabagisme		
	Points LDL	Points CT
Non	0	0
Oui	2	2

Etape 8 : estimer le risque coronarien à 10 ans (%) à partir du total de points			
Points LDL-c		Points CT	
Total	RCV global	Total	RCV global
<-2	1	<-2	1
-1	2	-1	2
0	2	0	2
1	2	1	2
2	3	2	3
3	3	3	3
4	4	4	4
5	5	5	5
6	6	6	6
7	7	7	7
8	8	8	8
9	9	9	9
10	10	10	10
11	11	11	11
12	12	12	12
13	13	13	13
14	14	14	14

Etape 9 : comparé à une personne du même âge		
Année	Dans la moyenne	Sans facteur de risque
30-34	<1	<1
35-39	<1	1
40-44	2	2
45-49	5	3
50-54	8	5
55-59	12	7
60-64	12	8
65-69	13	8
70-74	14	8

couleur	risque
	Très faible
	faible
	modéré
	élevé
	Très élevé

d. Le modèle d'Anderson modifié

Laurier et Chau ont proposé une modification du modèle d'Anderson permettant son application à la population française (Laurier, 1994). Cette adaptation s'est faite à partir de 4131 hommes âgés de 30 à 65 ans inclus dans l'étude PCV-METRA. Ce modèle reprend les 7 facteurs du modèle d'Anderson.

Cette nouvelle équation permet d'évaluer pour un homme français le risque de survenue à 5 ans d'un accident coronarien. Plusieurs étapes, décrites ci dessous, ont été nécessaires pour l'obtention de ce modèle.

1ère étape : Application du modèle d'Anderson et de l'Etude Prospective de Paris à l'échantillon PCV-METRA.

→ Le modèle d'Anderson à été appliqué à 5766 sujets (4131 hommes et 1635 femmes) de l'étude PCV-METRA âgés de 30 à 65 ans. Les informations sur six des sept facteurs de risque ont été récupérées : comme l'électrocardiogramme n'a pas été réalisé sur la population PCV-METRA, la variable HVG n'a pas été prise en compte.

→ Le modèle de Paris à été appliqué à 1690 sujets masculins de l'étude PCV-METRA âgés de 43 à 53 ans. Les quatre facteurs de risque utilisés dans l'étude prospective de Paris ont été pris en compte.

Les individus ayant un traitement antihypertenseur, hypolipémiant ou ayant des antécédents personnels de maladies cardiovasculaires n'ont pas été inclus.

La probabilité de survenue d'un accident coronarien a été calculée sur cinq, six et dix ans et les résultats entre les deux modèles ont été comparés.

2^{ème} étape : estimation du risque de survenue d'un accident coronarien par le modèle d'Anderson dans l'échantillon de Framingham et dans celui de PCV-METRA. Comparaison des résultats.

Chez les 5766 sujets âgés de 30 à 65 ans de la population PCV-METRA, le risque de développer une maladie coronarienne à 10 ans était de 7.4% pour les hommes et de 2.4% pour les femmes.

A partir de 40 ans, la probabilité de survenue d'un accident coronarien est significativement supérieure dans l'échantillon de Framingham que celui de PCV-METRA aussi bien pour les hommes que pour les femmes. Cela indique donc que le modèle d'Anderson prédit un risque plus élevé dans l'échantillon de Framingham que dans celui de PCV-METRA.

3^{ème} étape : comparaison des résultats de l'application du modèle d'Anderson ET du modèle de Paris à population de PCV-METRA :

La comparaison est réduite aux sujets masculins âgés de 43 à 53 ans dans l'étude de PCV-METRA. La probabilité de survenue d'un accident coronarien dans les cinq ans est deux fois supérieure quand elle est estimée par le modèle d'Anderson plutôt que celui de Paris. En effet, le modèle de Paris prédit un risque de 2% alors que celui d'Anderson est de 4%.

La correspondance entre les risques estimés par ces deux modèles était seulement de 29%. Le modèle d'Anderson prédit donc un risque supérieur comparé au modèle de Paris.

L'application du modèle d'Anderson à des populations de plus faible prévalence de mortalité coronarienne est donc difficile. En effet, ce modèle entraîne une surestimation du risque coronarien par rapport à la population dans laquelle il a été élaboré. D'une manière générale, les modèles basés sur l'étude de Framingham surestiment la morbidité coronarienne quand ils sont appliqués aux populations avec un faible taux de morbidité coronarienne.

Comparé aux autres pays industrialisés, la France possède parmi les taux les plus faibles de mortalité par maladies cardiovasculaires alors que les principaux facteurs de risque sont comparables. Ce problème pose le problème du paradoxe français (*Richard, 1987*). Deux explications peuvent être proposées : une plus faible prévalence de la plupart des facteurs de risque en France ou une prévalence plus élevée de facteurs protecteurs en France (régime méditerranéen, vin, huile d'olive...). L'existence de ce « paradoxe français » contraint l'applicabilité des modèles étrangers à la population française.

4^{ème} étape : Elaboration du modèle d'Anderson modifié

Laurier et Chau ont alors proposé une adaptation du modèle d'Anderson à la population française. Leur travail a été basé sur l'étude PCV-METRA et a débouché sur un « modèle d'Anderson modifié ». Le modèle modifié est une adaptation du modèle américain d'Anderson, sur la base du modèle du GREA élaboré sur l'incidence coronarienne observée dans l'étude prospective parisienne.

Le modèle d'Anderson a été ajusté de manière à ce que le modèle modifié prédise le même risque que le modèle du GREA sur le plus grand nombre d'individus de la population PCV-METRA. Ce modèle modifié conserve d'une part les atouts du modèle américain (l'applicabilité à une large tranche d'âge, la prise en compte des mêmes facteurs de risque) et permet d'autre part de prendre en compte la faible incidence de maladies coronariennes en France.

Ce modèle a été appliqué à 4131 hommes âgés de 30 à 65 ans de l'étude PCV-METRA. Ces hommes ne devaient pas être sous traitement antihypertenseur ou hypocholestérolémiant et devaient être indemnes d'antécédents personnels de maladies cardiovasculaires.

Après application du modèle d'Anderson modifié à la population PCV-METRA, le risque

moyen estimé sur 5 ans est de 1.6%. Il apparait donc que le modèle d'Anderson modifié est bien été adapté à l'estimation du risque de morbidité coronarienne dans une population française.

Le **tableau 6** est l'adaptation du tableau d'Anderson à la population française. Il permet de déterminer la probabilité de survenue d'un accident coronarien à 5 ans chez un homme français âgé entre 30 et 65 ans par simple correspondance avec la somme des points. Le calcul de la somme des points est identique à celui publié par Anderson et coll. La correspondance entre la somme des points et le risque estimé a été adaptée à une population française.

Les colonnes de 1 à 4 permettent l'attribution d'un nombre de points selon le niveau des 7 facteurs de risque.

Age (années)		Cholestérol-HDL (mmol/l)		Cholestérol total (mmol/l)		PAS (mmHg)		Risque estimé à 5 ans (%)	
Age	points	HDL-c	points	CT	points	PAS	Points	Σpoints	Risque (%)
30	-2	0.60-0.69	7	3.60-3.89	-3	98-104	-2	<6	<1
31	-1	0.70-0.74	6	3.90-4.29	-2	105-112	-1	7	1
32-33	2	0.75-0.84	5	4.30-4.69	-1	113-120	0	8	1
34	1	0.85-0.89	4	4.70-5.15	0	121-129	1	9	1
35-36	2	0.90-0.99	3	5.16-5.65	1	130-139	2	10	1
37-38	3	1.00-1.09	2	5.66-6.19	2	140-149	3	11	1
39	4	1.10-1.19	1	6.20-6.79	3	150-160	4	12	1
40-41	5	1.20-1.29	0	6.80-7.45	4	161-172	5	13	2
42-43	6	1.30-1.39	-1	7.46-8.15	5	173-185	6	14	2
44-45	7	1.40-1.54	-2	8.16-8.55	6			15	2
46-47	8	1.55-1.69	-3					16	3
48-49	9	1.70-1.89	-4					17	3
50-51	10	1.90-2.09	-5					18	3
52-54	11	2.10-2.24	-6					19	4
55-56	12	2.25-2.50	-7					20	5
57-59	13							21	5
60-61	14							22	6
62-64	15							23	7
65	16							24	7
								25	8
								26	9
								27	11

	Oui	Non
Tabac	4	0
Diabète	3	0
HVG	9	0

$\Sigma\text{points} = \text{pts}(\text{âge}) + \text{pts}(\text{HDL-c}) + \text{pts}(\text{CT}) + \text{pts}(\text{PAS}) + \text{pts}(\text{tabac}) + \text{pts}(\text{diabète}) + \text{pts}(\text{HVG})$

Tableau 6 : Modèle d'Anderson modifié : estimation du risque individuel de morbidité coronarienne à 5 ans

e. Le modèle de SCORE

La Société Européenne de Cardiologie a développé un nouveau système d'évaluation du risque (SCORE) à partir des données de 12 études européennes de cohorte. Ces études ont inclus 205178 personnes des 2 sexes et on couvert une grande étendue géographique à différents niveaux de RCV (Conroy, 2003).

Deux modèles de prédiction ont été construits : un pour les régions à haut risque cardiovasculaire (**figure 6**) et un autre pour les régions à bas risque (**figure 7**). Les données issues des cohortes danoises, finlandaises et norvégiennes ont été utilisées pour développer le modèle à haut risque. Pour les pays à faible prévalence, il a été établi à partir de données de cohortes belges, espagnoles et italiennes. Ce modèle a également été validé sur la cohorte française de l'Etude prospective parisienne.

L'application de ce modèle de prédiction à la population française correspond à une légère sous-évaluation du risque réel mais est cependant plus juste que le risque estimé par le modèle de Framingham.

Le modèle de Score prédit le risque de mortalité par maladies coronariennes ou par maladies cardiovasculaires non coronariennes à 10 ans chez des individus âgés de 40 à 65 ans en prenant en compte 4 facteurs : le sexe, le cholestérol total OU le rapport cholestérol total/HDL-c, la pression artérielle systolique et le tabagisme. Le modèle de Score utilise comme horizon l'âge supposé auquel pourrait survenir l'événement cardiovasculaire prédit. Cette méthode à l'avantage de permettre une prédiction du risque à tout horizon d'âge, au delà de la durée de suivi de l'étude originale.

Deux équations de risque ont été élaborées respectivement pour les régions à haut risque

et pour les régions à faible risque. Une des tables est basée sur le cholestérol total et l'autre sur le rapport cholestérol total/HDL-c. L'une comme l'autre peuvent être utilisées.

Une des limites de ce modèle est que le diabète n'est pas intégré comme facteur de risque bien qu'il soit reconnu comme étant associé à une augmentation du RCV. Cette majoration du risque chez les diabétiques est en partie expliquée par des facteurs liés au diabète, tels que le type et la durée du diabète, la fréquence des contrôles glycémiques, et la présence d'une rétinopathie, d'une microalbuminurie et/ou d'une protéinurie.

A l'inverse, les équations proposées à partir de l'étude de Framingham prennent en compte le diabète. Cependant sa prise en compte a été critiquée du fait d'un faible effectif de diabétiques dans cette cohorte (237 sujets sur une cohorte de 5573 personnes) introduisant alors une imprécision de l'estimation du risque. De plus, elles ne prennent en considération ni l'équilibre ni l'ancienneté de cette affection qui est intégrée uniquement que de manière qualitative (O/N).

Dans les cohortes de l'étude SCORE, les données sur le diabète n'ont pas été recueillies de manière uniforme. Dans la majorité des cohortes, le diagnostic du diabète était fait sur simple interrogatoire des individus (ou par l'aide du médecin traitant) et dans certaines études les informations sur le diabète n'étaient pas disponibles.

Les critères actuels donnés par l'association Américaine de Diabète permettant le diagnostic du diabète n'ont pas pu être appliqués dans la base de données de SCORE. Et les personnes diagnostiquées comme diabétiques dans la base de données de SCORE utilisée pour établir les équations de risque n'ont pas pu être exclues. Il a donc été décidé de ne pas inclure le diabète comme une variable dichotomique dans la table de risque et par ailleurs de ne pas construire un modèle de risque distinct pour les personnes diabétiques.

La relation entre les facteurs « classiques » de risque majeurs de maladies cardiovasculaires est presque parallèle chez les sujets diabétiques et non diabétiques, bien que le risque absolu chez une personne diabétique soit bien plus élevé. Les auteurs ont proposé une solution pour estimer le RCV chez une personne diabétique. Il est préconisé de multiplier le risque prédit par 4 pour les femmes et par 2 pour les hommes en cas de diabète.

Figure 6: Risque à 10 ans d'accident cardiovasculaire fatal dans les régions européennes à haut risque en fonction du sexe, de l'âge, de la pression artérielle systolique, du cholestérol total et du tabagisme.

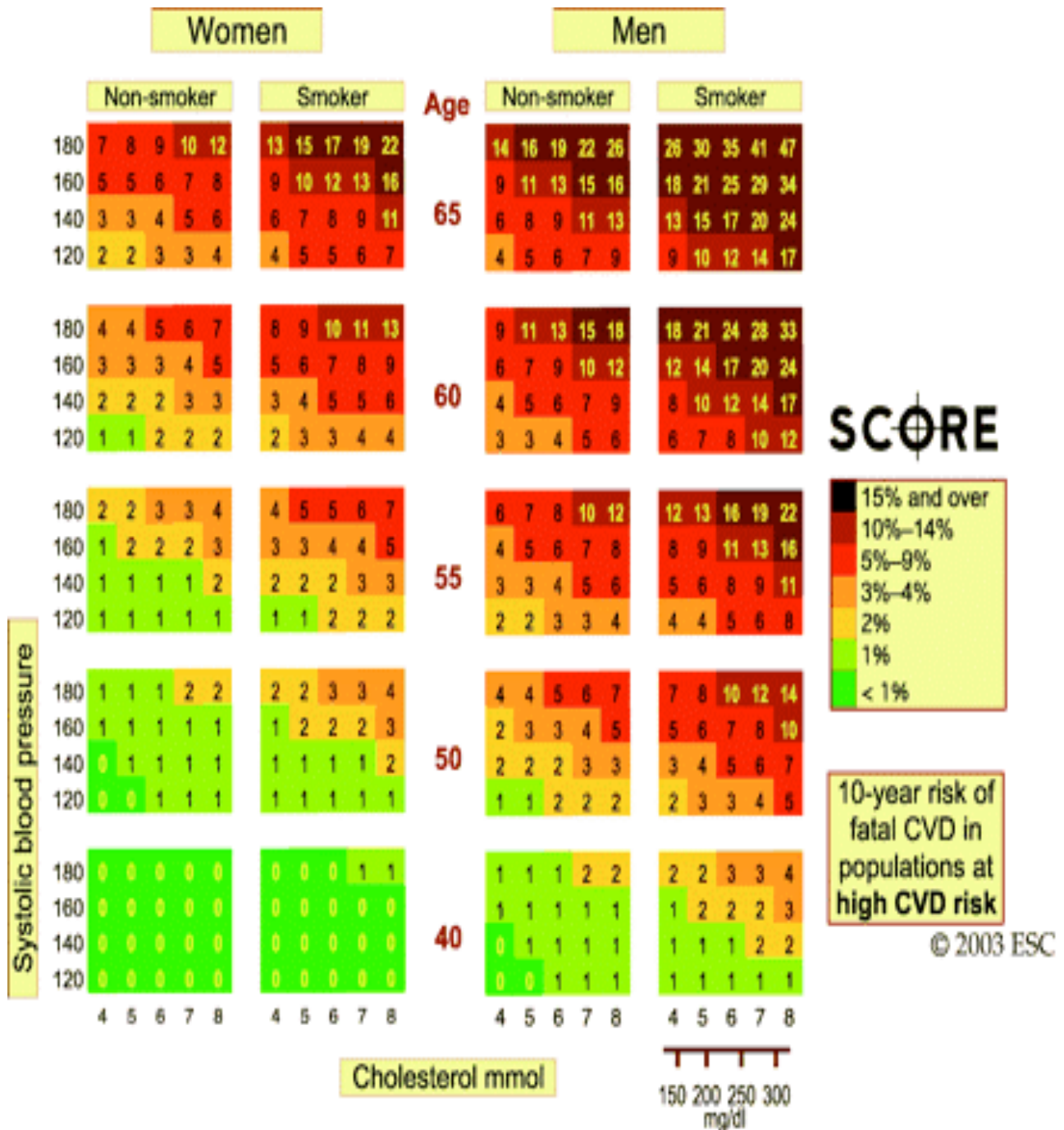
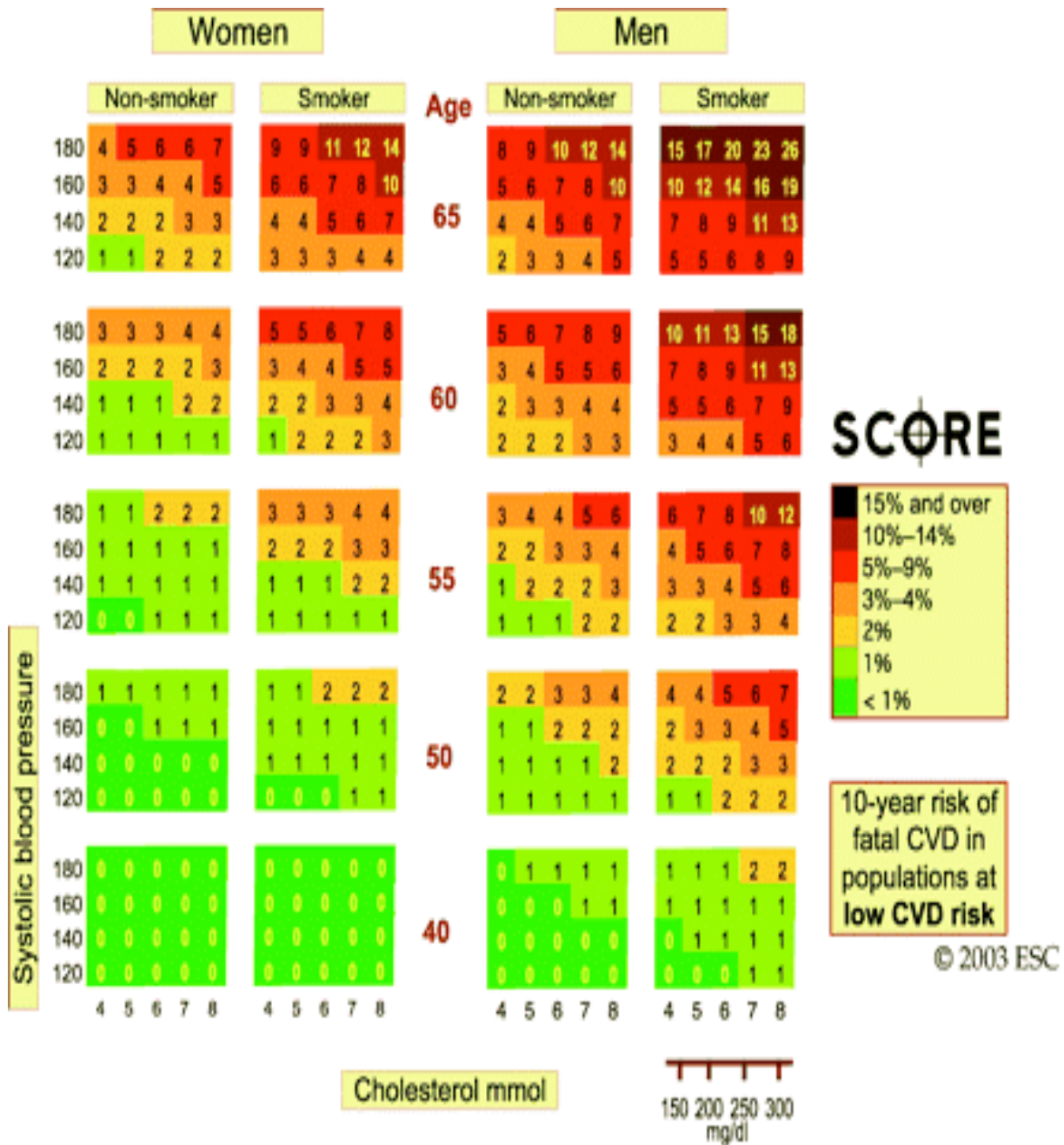


Figure 7 : Risque à 10 ans d'accident cardiovasculaire fatal dans les régions européennes à faible risque en fonction du sexe, de l'âge, de la pression artérielle systolique, du cholestérol total et du tabagisme.



1. Paramètres utilisés dans les équations de risque cardiovasculaire

Le **tableau 7** ci-dessous reprend de manière synthétique les facteurs de risque pris en compte pour chacun des modèles de prédiction du RCV.

	Framingham (Anderson ou Wilson)	Etude prospective parisienne	Anderson modifié	SCORE
Age	X		X	X
Sexe	X			X
Cholestérol total	X	X	X	X
HDL-c	X		X	X
LDL-c				
PAS	X	X	X	X
tabagisme	X	X	X	X
diabète	X	X	X	
HVG	X (uniquement pour Anderson)		X	
ECG anormal		X		

Tableau 7 : facteurs de risque pris en compte en fonction des modèles de prédiction du RCV

C. Quel modèle de risque pour évaluer le RCV à l'officine ?

1. Les modèles de risque écartés

Certains paramètres ont été identifiés comme des facteurs freinant l'utilisation des équations de risque et les modèles prédictifs proposés ne peuvent alors s'appliquer à l'ensemble de la population.

a. **1er facteur limite : le sexe**

Dans le modèle d'Anderson modifié et le modèle de Paris, le sexe apparaît comme un facteur limitant leurs applications à toute la population. En effet, ils ne peuvent être utilisés que chez des hommes, la quantification du risque d'une femme reposant sur l'utilisation des équations de Framingham ou de SCORE.

b. **2^{ème} facteur limite : l'âge**

L'âge est l'autre facteur limitant l'application des modèles prédictifs. La moyenne d'âge des patients diabétiques de type 2 se positionne entre 60 et 65 ans. Si les équations d'Anderson sont appropriées pour les hommes âgés de moins de 65 ans, celle de l'enquête prospective parisienne ne l'est que pour les hommes de moins de 53 ans. L'équation de Framingham couvre la plus large tranche d'âge de la population.

c. 3^{ème} facteur limite : l'origine géographique

Les modèles de Framingham, et plus précisément celui décrit par Wilson en 1998 ou par Anderson en 1991 ont certes de nombreux avantages : ils permettent de prédire un risque d'événement cardiovasculaire à 5 ou 10 ans, couvrent une large tranche d'âge et s'appliquent aux deux sexes. Cependant, l'origine géographique des patients ayant servi à leur élaboration rend contraignante son application à la population française. En effet, bien que les niveaux de facteurs de risque soient identiques entre l'Amérique du Nord et l'Europe, l'incidence des maladies cardiovasculaires diffère. Un ajustement est donc indispensable dans les populations connaissant un taux de mortalité d'origine cardiovasculaire relativement bas. L'ajustement proposé par Anderson pose le problème de l'application restreinte à la population masculine et l'ajustement proposé par Wilson nécessite une division du risque par 2 ou 3.

d. Le diabète

L'utilisation des modèles de Framingham chez le diabétique est discutée en raison du faible effectif dans la population de l'étude. Ceci risque donc d'entraîner une imprécision dans l'estimation du risque.

2. Le modèle retenu : SCORE

Le modèle de Score est un modèle dérivé de populations proches de la population française en termes de prévalence de maladies cardiovasculaires. De plus, il permet de prédire seulement les événements de mortalité ce qui représente au niveau épidémiologique la garantie d'une meilleure qualité de mesure de l'événement. Les patients sont classés selon quatre

catégories de risque : risque faible (<1%), risque modéré (1 à 4%), risque moyen (5 à 9%) et risque élevé (≥10%).

Bien que le diabète n'ait pas été pris en compte dans l'équation de risque, les auteurs ont tout de même proposé une alternative permettant d'estimer le RCV chez le diabétique : multiplier le risque prédit par 4 pour les femmes et par 2 pour les hommes.

L'HVG, prise en compte dans certains modèles de Framingham, n'est pas considérée dans le modèle de SCORE. Les informations sur cette mesure, non disponibles à l'officine et généralement non connues par les patients, favorise donc l'estimation du RCV par le modèle de SCORE. En effet, une imprécision dans le calcul du RCV peut apparaître si l'on utilise certains modèles de Framingham.

D. Conclusion

Les modèles de risque permettent de classer les patients par niveau de risque et de prédire un risque d'événement cardiovasculaire à long terme. Ce dépistage ne concerne pas une maladie proprement dite, mais la prédiction de développer une maladie cardiovasculaire, pour laquelle de multiples facteurs de risque sont impliqués : HTA, hypercholestérolémie, diabète, sexe, âge...

Ces outils améliorent la prise en charge en prenant en compte le RCV global quel que soit le niveau de chacun des facteurs de risque.

La performance des différents modèles pour classer les patients selon les différents niveaux de risque est maintenant bien établie. Les modèles de Framingham servent de référence

et ont été évalués dans une grande variété de population. Malheureusement, ces modèles ont été appliqués sur des populations anglo-saxonnes et nous avons pu constater que leurs applications à la population française, qui est considérée comme une population à bas RCV, surestimaient le RCV global. Cette surestimation nécessite donc un ajustement de ces modèles.

Parmi les modèles de SCORE, un modèle de risque pour les régions à bas risque cardiovasculaire est proposé. Même si ses performances restent à évaluer sur la population française c'est le modèle le plus adapté et le plus réalisable à l'officine.

Nous avons donc choisi ce modèle dans notre questionnaire afin d'évaluer le RCV et de le comparer lorsque le patient est dépisté comme porteur ou non de SAOS. L'objectif, est bien entendu, de mettre en évidence une élévation du RCV lorsque le dépistage du SAOS est positif.

3^{EME} PARTIE :

ROLE DU PHARMARCIEN

D'OFFICINE :

PROJET PHARMA-SAS

Aujourd'hui le SAOS est un problème reconnu de santé publique de part sa fréquence et les morbidités cardiovasculaires qui lui sont attribués. Or à ce jour environ 60% des patients apnéiques ne sont toujours pas diagnostiqués. Ce faible pourcentage est en parti dû au non diagnostic de la pathologie au niveau des médecins traitants, principaux acteurs de santé au contact de la population générale (*Vachon, 2010*).

Billard et Coll ont fait l'état des lieux des connaissances des médecins généralistes concernant le SAOS, son diagnostic et son traitement. Cette étude a été réalisée par questionnaire téléphonique, auprès de 579 médecins généralistes et a malheureusement confirmé leur manque de connaissance sur le SAOS. Ainsi il s'avère que les médecins généralistes méconnaissent l'épidémiologie de la maladie, l'association de symptômes faisant évoquer le diagnostic, les complications cardiovasculaires aujourd'hui bien établies, le risque de santé publique lié aux accidents de la route, et enfin la stratégie thérapeutique. Ces patients ne bénéficient donc pas des différentes modalités thérapeutiques envisageables et ont un risque augmenté de morbidité et de mortalité cardiovasculaire (*Vachon, 2010*).

Du côté du pharmacien officinal, même si ce n'est pas son rôle de diagnostiquer cette pathologie, les connaissances sont encore plus faibles. Ceci s'explique en partie par l'absence de traitement médicamenteux à l'officine pour le SAOS.

Or, le cabinet du médecin généraliste de ville et l'officine du pharmacien sont les lieux de passage incontournables de la population générale. C'est donc à ce niveau qu'il faut agir. Dans le contexte de prévention des maladies cardiovasculaires, un dépistage efficace dans la population de patients se rendant régulièrement à l'officine est donc essentiel si l'on souhaite améliorer la prise en charge de cette pathologie. L'étude de l'influence du SAOS sur le RCV permettrait aussi de mieux caractériser son impact cardiovasculaire.

Il a alors été proposé de dépister le SAOS à l'officine à l'aide d'un questionnaire simple et rapide afin de pouvoir informer le patient et son médecin traitant du résultat.

Une évaluation du RCV a également été rajoutée dans le questionnaire afin de se rendre compte, à notre échelle, si SAOS et risque cardiovasculaire était en concordance.

Nous avons appelé ce projet PHARMA-SAS.

A. Présentation de l'étude PHARMA-SAS

1. Introduction

Cette étude se présente sous la forme d'une enquête personnalisée via Internet et est réalisée par le pharmacien en officine.

Un outil informatique constituant une base de données nommée PHARMA-SAS permettra l'enregistrement des résultats obtenus lors du dépistage du SAOS et de l'évaluation du RCV. Afin de garantir la confidentialité des données de la base PHARMA-SAS, toutes les données saisies seront entièrement anonymes.

En cas de suspicion d'un SAS chez un patient participant à l'étude, le pharmacien en informe le patient ainsi que son médecin généraliste. Cela permet donc de dépister les patients présentant une pathologie du sommeil et donc d'améliorer la prise en charge de cette pathologie.

Le pharmacien sera un relai indispensable entre la population générale et le corps médical (médecin traitant et pneumologue) et participera ainsi à une étude épidémiologique.

2. Objectifs de l'étude PHARMA-SAS

a. **Objectif principal**

L'objectif principal de l'étude est de dépister et non de diagnostiquer les patients à haut risque de SAS non connu, dans la population de patients se rendant régulièrement à l'officine.

b. **Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'influence du SAS sur le RCV dans cette population et de caractériser, en pratique officinale courante, la population de patients à haut risque de SAS par rapport aux patients à bas risque.

De plus, les patients chez qui un SAS aura été mis en évidence lors du dépistage à l'officine se verront proposer de participer à l'étude StatInflaSAS.

3. Sélection des pharmacies et population concernée

a. **Méthode de sélection des pharmacies**

Les pharmacies participantes doivent être situées dans la région Rhône-Alpes. Seuls les pharmaciens et pharmaciens stagiaires formés au dépistage du SAS et à l'estimation du RCV pourront saisir leurs données dans la base PHARMA-SAS. Tous les pharmaciens participant à

l'étude se seront appropriées l'outil de saisie et utiliseront le même formulaire de saisie. Le recueil des données a débuté en janvier 2011, avec 2 pharmaciens stagiaires (nous-mêmes) participant à la saisie des données, situés dans 2 officines de la région Rhône-Alpes : La pharmacie CLEMENCEAU située au 1 boulevard Clemenceau à Grenoble et la pharmacie GRISOLLET située au 21 avenue Plaine fleurie à Meylan. La base PHARMA-SAS n'étant pas encore disponible à ce moment là, les données ont été recueillies sous format papier.

b. Méthode de sélection des patients

a) Justification du nombre de sujets

La proportion de patients à haut risque de SAS dans notre population n'étant pas connue, une proportion de 50% est utilisée par défaut dans la formule du calcul d'effectif. Cette proportion permet en effet de garantir un nombre suffisant de patients à inclure, quelque soit la valeur réelle de la proportion de patients à haut risque de SAS dans la population étudiée. L'étude PHARMA-SAS a pour mission d'inclure 400 patients sur une période de 4 ans. Il est prévu l'inclusion de 25 patients/an/pharmacie. Si 4 pharmacies participent à l'étude PHARMA-SAS, cela fera 400 patients inclus sur 4 ans.

b) Critères d'inclusion

- Patients majeurs
- Patients présentant ou non des troubles respiratoires du sommeil quelle que soit sa sévérité.

c) Critères de non-inclusion

- Patient incapable de comprendre l'étude.
- Patient présentant des troubles respiratoires du sommeil et traité pour cette pathologie.

4. Le formulaire PHARMA-SAS

Réalisé par le pharmacien participant, le formulaire PHARMA-SAS (annexe 1) comporte le recueil de données d'identification du patient (totalement anonyme) et les coordonnées du médecin traitant. Il renseigne sur les antécédents cardiovasculaires et respiratoires du patient, les traitements en cours, les données biologiques et les signes cliniques évocateurs d'un trouble du sommeil.

L'ensemble de ces informations va permettre :

- le dépistage du SAS par le calcul du score de Berlin (auto-questionnaire de Berlin).
- le calcul du RCV à 10 ans par le SCORE. Les patients ayant dans leurs antécédents une maladie cardiovasculaire cliniquement exprimée doivent être d'emblée considérés à « haut risque », le calcul du RCV par SCORE n'étant alors pas nécessaire. Ces pathologies cardiovasculaires sont les suivantes : troubles du rythme, IDM, insuffisance coronaire, AVC, insuffisance cardiaque et artériopathie.

B. La réalisation de l'étude PHARMA-SAS à l'officine

1. Déroulement de l'enquête à l'officine

L'application du projet PHARMA-SAS en officine a débuté en janvier 2011 au cours de notre stage de 6^{ème} année universitaire. Le 1^{er} mois de stage a permis de se familiariser avec la clientèle

de la pharmacie. Cette étape a été indispensable pour observer quels patients pourraient être susceptibles de participer à l'étude. De manière générale, il a fallu identifier les patients fidèles à la pharmacie. En effet, la clientèle de passage n'a pas pu être retenue étant donné que deux visites sont nécessaires pour le bon déroulement de l'enquête. La connaissance des patients est d'autant plus importante que de nombreux patients, et en particulier les personnes âgées ne connaissent pas leur traitement et leur pathologie, données essentielles pour la réalisation de cette étude.

Le recueil des données pour compléter le formulaire PHARMA-SAS a requis deux visites :

Visite 1 : Inclusion du patient

- Enregistrement coordonnées patient et médecin traitant
- Explication de l'étude, participation possible à l'étude : remise de la note d'information **(annexe 2)**
- acceptation ou non par le patient : si acceptation remise du formulaire de consentement **(annexe 3)**

Visite 2 : Dépistage du SAS et évaluation du RCV

- Par le pharmacien, à l'officine : formulaire PHARMA-SAS avec recueil des antécédents, des traitements en cours, questionnaire de Berlin pour dépistage du SAS et recueil des données biologiques pour l'évaluation du RCV par le SCORE
- Résultats du dépistage du SAS : si résultat positif : remise du courrier patient **(annexe 4)**, remise du courrier médecin **(annexe 5)**

Afin de garantir la confidentialité des données de la base PHARM-SAS, toutes les données saisies seront entièrement anonymes et le patient sera enregistré par les 3 premières lettres de son nom et les 2 premières lettres de son prénom.

2. Difficultés rencontrées

a. **Disponibilité**

Le remplissage du formulaire PHARMA-SAS nécessitait deux visites. La première permettait la présentation du projet PHARMA-SAS et proposait l'éventuelle participation du patient à l'étude. Lorsque celui-ci acceptait d'y être inclus, il lui était proposé une deuxième visite pour procéder au recueil des données permettant le dépistage du SAS et l'évaluation du RCV.

Les difficultés sont apparues au cours de la deuxième visite. Certains patients revenaient munis de leurs analyses de sang plus de deux mois après la première visite. D'autres ne disposaient que de peu de temps à nous accorder bien que le remplissage du questionnaire nécessitait une vingtaine de minutes. La durée de l'entretien s'est révélée également être une contrainte pour le pharmacien. En effet, lors de l'entrevue, il ne pouvait être présent au comptoir ce qui générait des difficultés en cas d'affluence importante au comptoir au même moment.

b. **Pertinence des réponses**

a) Liée au questionnaire de Berlin

Au cours de la deuxième visite, les patients devaient tout d'abord répondre au questionnaire de Berlin. La précision des réponses était cependant délicate à obtenir en raison de

la difficulté pour la plupart des patients à évaluer leur ronflement. En effet, beaucoup de patients n'ont pas conscience de leur ronflement et n'en ont connaissance que par le biais de la plainte du conjoint. Par ailleurs, il a été noté une différence, parfois importante, entre les réponses données par le patient et le discours du conjoint lorsque ce dernier était présent lors de l'interrogatoire.

b) Liée à l'évaluation du RCV

Des imprécisions dans les réponses aux questions visant à évaluer le RCV ont aussi été remarquées. D'une part, de nombreux patients ne connaissent pas leurs antécédents cardiovasculaires ainsi que leur traitement médicamenteux en cours. D'autre part, des analyses biologiques récentes pour permettre une meilleure évaluation du RCV n'ont pas toujours été faciles à obtenir (perte des documents, analyses trop anciennes, disponibles seulement par le biais du médecin...). Ainsi le manque de données fiables et l'absence de connaissances du patient contribuent à biaiser les résultats de l'étude. Pour y remédier en partie, il est préférable d'interroger des patients connus de la pharmacie pour lesquels les historiques médicamenteux sont plus accessibles (logiciels informatiques).

c. Intérêt porté à l'étude

Dans le cadre d'un stage en 6^{ème} année de pharmacie la mise en place d'un questionnaire pour une thèse d'exercice n'est pas souvent bien appréciée par les maîtres de stage. En effet, selon ces derniers, le temps consacré par l'étudiant à sa thèse empiète trop sur le temps de travail en officine. La principale difficulté a donc été de sensibiliser l'équipe à l'intérêt de cette étude et d'obtenir son consentement pour que celle-ci puisse être menée en parallèle au travail officinal.

d. Taille de l'échantillon

Les premiers mois du stage étaient consacrés au choix du questionnaire et à sa mise en place au sein de l'officine. Le formulaire a ensuite été appliqué sur un échantillon de 21 personnes durant les quatre derniers mois de stage. Ce faible échantillon montre toute la difficulté d'interroger les patients à l'officine en l'absence d'une planification de rendez vous.

3. Quelles solutions ?

Après avoir souligné les difficultés rencontrées, cette partie propose quelques solutions simples pour améliorer la mise en pratique de l'étude PHARMA-SAS à l'officine.

=> Sensibiliser le titulaire d'officine afin de crédibiliser l'étude et donc d'augmenter l'échantillon de patients. L'implication du pharmacien titulaire est indispensable à la réalisation du projet à l'officine. Du fait de la connaissance de sa clientèle, il peut orienter l'étudiant vers certains patients qui présentent des signes évocateurs d'apnées du sommeil.

=> Créer des plages horaires à l'officine consacrées aux rendez-vous pharmaceutiques. Le pharmacien serait alors uniquement disponible pour l'entretien. Ceci est bien entendu lié à la sensibilisation du pharmacien titulaire, puisque sans l'accord de celui-ci ce point n'est alors pas applicable.

=> Afin de limiter les erreurs liées aux réponses du questionnaire de Berlin, il serait intéressant de donner un exemplaire papier au patient qu'il emporterait et compléterait à son domicile. Cette solution aurait l'avantage d'éviter la précipitation dans le choix de ses réponses observée lors des entretiens pharmaceutiques. De plus, en cas d'hésitation, il pourrait consulter le

ou la conjoint(e) qui quelque fois est plus à même de répondre à certaines questions. L'intérêt est aussi de réduire la durée de l'entretien à l'officine et donc de pouvoir prévoir plus fréquemment d'autres rendez vous.

4. Résultats

L'étude a été réalisée sur un échantillon de 21 personnes âgées de 30 à 65 ans sans antécédents connus de SAOS.

Dans cet échantillon, 71% des patients (n=15) ont présenté un bas risque de SAOS et 29% des patients (n=6) un haut risque de SAOS à l'auto-questionnaire de Berlin.

Les facteurs de risque du SAOS sont multiples. En effet, la prévalence du SAOS augmente avec le sexe masculin, le poids et le tabagisme. Il a donc été vérifié si ces facteurs de risque étaient présents chez les patients à haut risque de SAOS.

Par ailleurs, le SAOS étant associé à la survenue d'HTA, d'IDM, d'insuffisance coronaire et probablement d'AVC, il a été recherché l'existence ou non de ces répercussions cardiovasculaires chez les patients à haut risque de SAOS. Leur RCV absolu à 10 ans a ensuite été estimé par le modèle de SCORE.

a. Facteurs de risque du SAOS retrouvés chez les patients à haut risque de SAOS

	SEXE		POIDS		TABAGISME	
	Femme (n=7)	Homme (n=14)	IMC < 30kg/m ² (n=15)	IMC >30kg/m ² (n=6)	NON (n=16)	OUI (n=5)
n = 21						
Patients à BAS RISQUE DE SAOS (n=15)	n = 5	n = 10	n = 13	n = 2	n = 15	n = 0
Patients à HAUT RISQUE DE SAOS (n=6)	n = 2	n = 4	n = 2	n = 4	n = 1	n = 5

Tableau 8 : Nombre de patients à haut risque et bas risque de SAOS selon le sexe, le poids et la consommation de tabac. (n = nombre de patients)

Parmi les patients à haut risque de SAOS (n=6) (**tableau 8**) :

- ⇒ 67% des patients (n= 4) étaient des hommes
- ⇒ 67% (n=4) étaient en surpoids
- ⇒ 83% (n = 5) étaient des fumeurs ou anciens fumeurs (≥ 20paquets-années)

Le sexe masculin, l'obésité et la consommation de tabac semblent donc être des facteurs de risque associés à un haut risque de SAOS chez ces 6 patients.

b. Complications cardiovasculaires chez les patients à HAUT RISQUE de SAOS

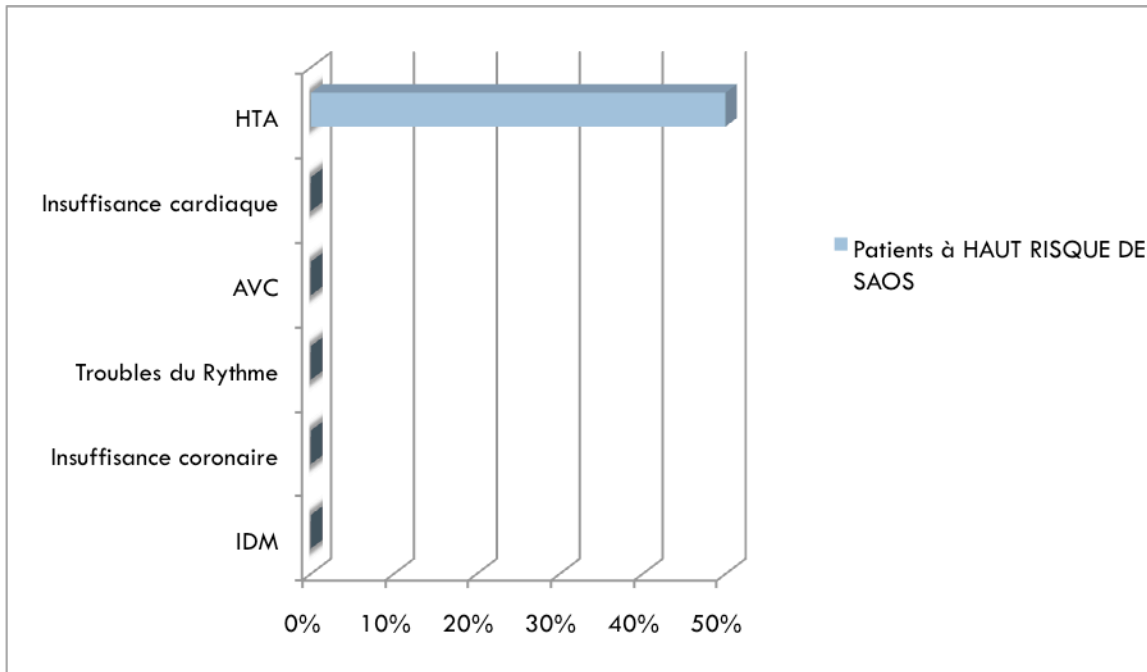


Figure 8 : Prévalence des antécédents personnels d'HTA, d'insuffisance cardiaque, d'AVC, de troubles du rythme, d'insuffisance coronaire et d'IDM chez les patients à haut risque de SAOS.

Chez les patients à haut risque de SAOS, la seule conséquence cardiovasculaire ayant pu être mise en évidence est la présence d'une HTA. En effet, elle a été retrouvée chez 50% de ces patients (n = 3).

L'impact du SAOS sur la survenue d'insuffisance coronaire, d'AVC, de troubles du rythme et/ou d'IDM n'a pas pu être démontré. Aucun des patients à haut risque de SAOS n'a présenté de tels événements dans ses antécédents.

c. Estimation du RCV absolu chez les patients à HAUT RISQUE de SAOS

L'estimation du RCV à 10 ans par le modèle de SCORE prend en compte l'âge, le sexe, la pression artérielle systolique, la consommation de tabac et le cholestérol total.

La pression artérielle systolique a été mesurée à trois reprises chez des patients traités ou non par antihypertenseurs. La moyenne de ces trois mesures a été retenue pour le calcul du RCV absolu.

Les patients ont été classés en fonction d'un RCV faible (<1%), modéré (1% à 4%), moyen (5 à 9%) ou élevé (≥10%). Les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde, d'insuffisance coronaire, de troubles du rythme cardiaque et d'AVC ont été considérés d'emblée à risque cardiovasculaire élevé (≥10%). Le RCV absolu chez une personne diabétique étant plus élevé, une multiplication par 4 pour les femmes et par 2 pour les hommes du risque prédit par le modèle de SCORE a été effectuée.

		RISQUE CARDIOVASCULAIRE A 10 ANS (SCORE)			
		Faible (<1%) n = 2	Modéré (1% à 4%) n = 16	Moyen (5% à 9%) n = 2	Elevé (≥10%) n = 1
n=21					
	Patients à BAS RISQUE DE SAOS (n=15)	n = 1	n = 11	n = 0	n = 3
	Patients à HAUT RISQUE DE SAOS (n=6)	n = 1	n = 4	n = 1	n = 0

Tableau 9 : Nombre de patients à haut risque et bas risque de SAOS selon un risque cardiovasculaire faible, modéré, moyen et élevé calculés avec le modèle de SCORE.

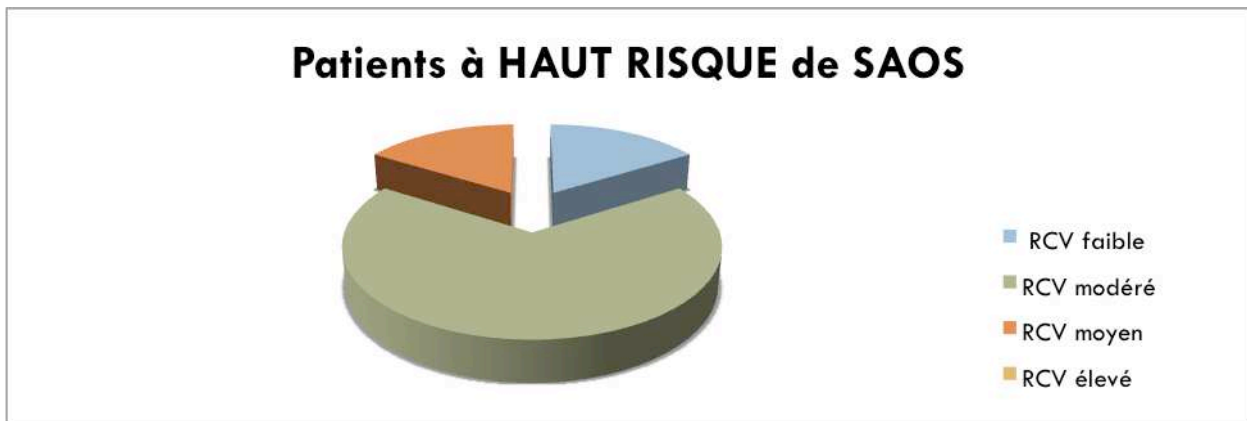


Figure 9 : Représentation schématique du RCV global estimé par le modèle de SCORE chez les patients à haut risque de SAOS.

Parmi les patients à haut risque de SAOS (tableau 9, figure 9) 16,5% des patients (n = 1) ont présenté un faible RCV à 10 ans, 67% (n = 4) un RCV modéré et 16,5% (n = 1) un RCV moyen.

Aucun des patients n'a présenté de RCV élevé. Cela s'explique en partie par l'absence d'antécédents d'insuffisance coronaire, de troubles du rythme, d'IDM et/ou d'AVC chez ces patients (**figure 8**).

Il a été décrit un RCV modéré chez 4 patients et un RCV moyen chez 1 patient. L'existence de facteurs de RCV chez l'ensemble de ces patients (n=5) a contribué à augmenter leur RCV global (**figure 10**). En effet, 80% des patients (n=4) étaient des hommes, 80% (n=4) consommaient régulièrement du tabac ou consommaient au moins 20 paquets-années, 20% (n=1) avaient un cholestérol total supérieur à 6,45 mmol/L et 20% (n=1) une pression artérielle systolique supérieure à 140mmHg. Aucun diabétique n'a été retrouvé dans la population à haut risque de SAOS

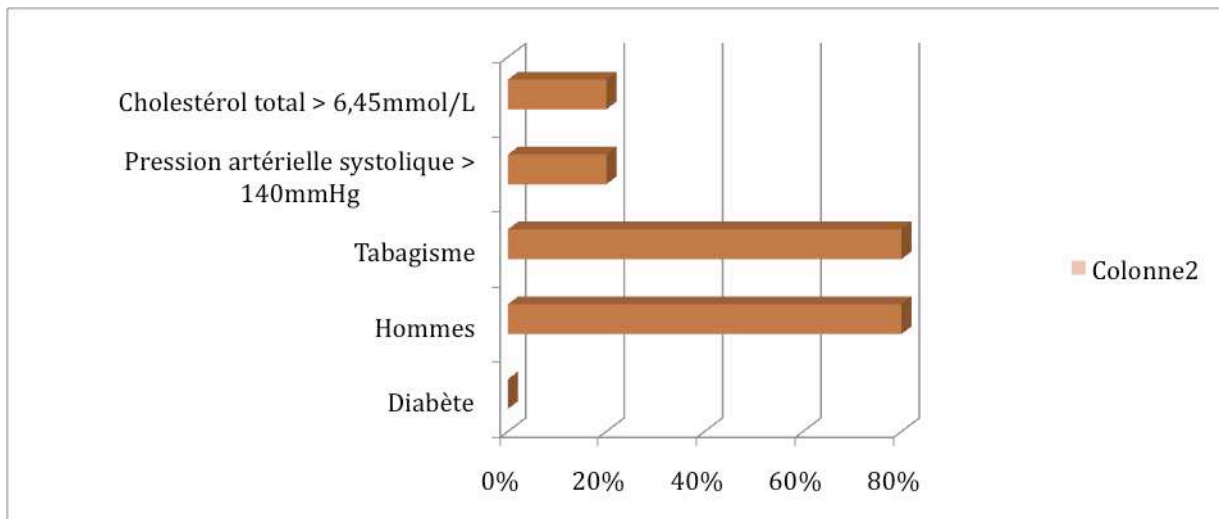


Figure 10 : Pourcentage d’hommes, de fumeurs, d’HTA, d’hypercholestérolémie et de diabète chez les patients à haut risque de SAOS.

d. Conclusion

L’échantillon de 21 patients inclus actuellement dans l’étude PHARMA-SAS n’est pas représentatif de la population générale. Les résultats obtenus ne peuvent en aucun cas être concluant à ce jour.

Les principaux facteurs prédisposants au SAOS ont tout de même été retrouvés chez la majorité des patients à haut risque de SAOS : 67% (n=4) sont des hommes, 67% (n=4) sont des obèses et 83% (n=5) sont des fumeurs).

L’évaluation du RCV global par le modèle de SCORE a montré que 67% (n=4) des patients à haut risque de SAOS avaient un risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans modéré.

Au cours de l’étude, 6 patients se sont révélés à haut risque de SAOS par l’auto-questionnaire de Berlin et un seul a réalisé une PSG qui a confirmé le diagnostic de SAOS. Ce patient est aujourd’hui traité par PPC.

Un enregistrement du sommeil au CHU de Grenoble, afin de confirmer ou non le diagnostic du SAOS, sera proposé aux 5 autres patients. Ceux dont le diagnostic sera confirmé pourront participer, s'ils le souhaitent, à l'étude StatInflaSAS. L'effet de l'Atorvastatine sur l'inflammation systémique, en association ou non avec la PPC pourra alors être observé. Un des six patients à haut risque de SAOS, déjà traité par statine (atorvastatine), ne pourra être inclus dans l'étude.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil ou SAOS est donc un réel problème de santé publique. Il touche au moins 5% de la population adulte française. C'est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant dont les complications à long terme peuvent être fatales. Malheureusement nombreux sont les sujets non diagnostiqués. Ce travail montre que la prise en charge du SAOS se veut pluridisciplinaire et que le pharmacien peut représenter un rôle essentiel dans le dépistage et la prise en charge de cette maladie.

Ce travail n'est qu'un début, il explique la création d'un questionnaire le plus adapté possible à l'officine ainsi que les premiers résultats obtenus. Même si quelques points sont encore à améliorer dans sa mise en place, il est simple d'utilisation, rapide et efficace.

Lors de nos quatre mois de stage nous avons pu inclure un échantillon de 21 sujets âgés de 30 à 65 ans sans antécédents connus de SAOS. Dans cet échantillon, 71% des patients (n=15) ont présenté un bas risque de SAOS et 29% des patients (n=6) un haut risque de SAOS à l'auto-questionnaire de Berlin. Après envoi du courrier au patient, un seul des 6 patients à haut risque de SAOS a eu une PSG qui a confirmé le diagnostic de SAOS. Il est aujourd'hui traité par PPC.

Bien entendu nos résultats ne peuvent en aucun cas être probants mais pourront servir pour la suite de l'étude.

Ce projet a été soumis et accepté par le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) le 20 septembre dernier après quelques modifications et la base internet est aujourd'hui disponible. Il fait actuellement l'objet d'une demande d'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

L'étude PHARMA-SAS a pour objectif d'inclure 400 patients sur une période de 4 ans. Nous sommes toujours en cours d'inclusion de patients et deux autres stagiaires débutant leur stage en janvier 2012 vont se lancer dans ce projet. Nous espérons pouvoir conclure sur les résultats de cette étude en 2016.

Impliquer le pharmacien d'officine dans ce projet l'amène directement vers les nouvelles missions du pharmacien d'officine décrites dans la loi HPST (« *Hôpital, Patients, Santé et Territoire* ») et le rapport Rioli, notamment en termes de prévention, de dépistage et de missions d'information à l'officine.

La création d'un questionnaire de dépistage du SAOS et d'évaluation du RCV qui en découle permet d'accélérer le processus de prise en charge du patient, d'éviter les complications et donc un surcoût pour la société. Le remplissage de notre questionnaire sur une base internet lors d'un rendez vous pris au préalable avec le client de la pharmacie que l'on estime « à risque » rentre également dans cette nouvelle perspective de l'officine.

Notre métier doit s'inscrire dans un parcours de soin et nous pouvons participer à la prise en charge et au dépistage de maladies en collaboration active avec les autres acteurs de la santé et plus particulièrement avec le médecin généraliste.

Rappelons que depuis juillet 2009, la loi HPST permet aux pharmaciens d'officine de mettre en place des campagnes de dépistage et de prévention à l'officine. Ce nouveau contexte est une opportunité qui permet à la fois de mieux positionner le pharmacien dans son rôle d'acteur de santé et de proposer de nouveaux services correspondant aux attentes des pharmaciens, de leurs clients et des autorités de santé.

Cette thèse est ciblée sur le dépistage de SAOS et d'évaluation du RCV mais ce travail peut

tout à fait s'élargir à la prise en charge d'autres maladies chroniques comme le diabète, le cancer, les maladies chroniques inflammatoires, etc...

THESE SOUTENUE PAR : GRAZIANI Evane et DUDON Anaïs

TITRE : IMPLICATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE DEPISTAGE DU SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL ET EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE A L'OFFICINE

RESUME

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS), majoritairement obstructif (SAOS), correspond à des collapsus du pharynx, survenant de manière répétée au cours du sommeil. Reconnu aujourd'hui comme un réel problème de santé publique, il touche 2 à 4% de la population adulte. Malgré sa fréquence et les morbidités cardiovasculaires qui lui sont attribuées, 60% des patients ne sont pas diagnostiqués et ne bénéficient donc pas d'une thérapeutique adaptée. Dépister le SAOS est donc essentiel si l'on souhaite améliorer la prise en charge de cette pathologie et mieux caractériser son impact cardiovasculaire.

Cette étude propose, dans le cadre de prévention des maladies cardiovasculaires, le dépistage des patients à haut risque de SAOS non connus, dans la population de patients se rendant régulièrement à l'officine. Afin de mesurer les conséquences cardiovasculaires, une évaluation du risque cardiovasculaire (RCV) à l'aide d'un modèle mathématique accompagne le dépistage du SAOS.

Réalisée par le pharmacien, cette étude se présente sous la forme d'une enquête personnalisée via internet. Une base de données anonymisées, nommée PHARMA-SAS, permet le recueil des données nécessaires au dépistage du SAOS et à l'évaluation du RCV.

En cas de suspicion d'un SAOS chez un patient participant à l'étude, le pharmacien en informe le patient ainsi que son médecin généraliste. Il lui sera alors

proposé un enregistrement du sommeil au CHU de Grenoble, afin de confirmer ou non le diagnostic du SAOS.

L'objectif de l'étude est d'inclure sur une période de 4 ans 400 patients présentant ou non un SAOS, mais non traités pour cette pathologie. Le recueil des données a débuté lors de notre stage de 6^{ème} année officine en février 2011 dans deux pharmacies situées en région Rhône-Alpes.

Cette thèse décrit la mise en place de l'étude PHARMA-SAS à l'officine. Elle justifie l'intérêt de dépister ce trouble du sommeil et le choix des questionnaires utilisés pour son dépistage et l'évaluation du RCV à l'officine. Elle décrit par ailleurs le déroulement de l'étude à l'officine et rend compte des difficultés rencontrées. Quelques solutions, simples à mettre en pratique sont ensuite proposées pour améliorer sa réalisation à l'officine.

Il est également important de souligner que ce projet s'inscrit dans les nouvelles directives de la loi « Hôpital Patient Santé Territoire » permettant aux pharmaciens d'officine de mettre en place des campagnes de dépistage et de prévention à l'officine en collaboration active avec les autres acteurs de la santé et plus particulièrement avec le médecin généraliste.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 28 décembre 2011

LE DOYEN


Professeur Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE
Marie Joyeux-Faure



BIBLIOGRAPHIE

- AASM (1999). Sleep-related breathing disorders in adults : recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*, 22, 667-689.
- AASM (1992). EEG arousals : scoring rules and examples : a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* , 173-184.
- Akashiba et al, (2002). Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* , 122, 861-865.
- ANAES (2004). *Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global*. Service des recommandations.
- Ancoli-Israel et al, (1995). Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med* , 152, 1946-1949.
- Anderson (1991). Cardiovascular disease risk profiles. *Am heart Journal* , 293-298.
- Andreas (1996). Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease . *Coron Artery Dis* , 7, 541-5.
- ASDA (1997). Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* , 406-422.
- ASDA (1992). ASDA Report, EEG Arousals: scoring rules and examples. *Sleep* , 174–184.
- Baguet (2009). Early cardiovascular abnormalities in newly diagnosed obstructive sleep apnea . *Vasc Health Risk Manag* , 1063-73.
- Benjamin (2008). Sleep-Disordered breathing and cardiovascular disease. *Postgrad Med J* , 84, 15-22.
- Bixler (1998). Effects of age on sleep apnea in men. *Am J Respir Crit Care Med* , 157, 144-148.
- Bixler (2001). Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* , 608-613.
- Blacher (2008). syndrome d'apnées du sommeil et risque cardiovasculaire. *Elsevier* , 2, 100-102.
- Borgel (2006). Obstructive sleep apnea ant its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels . *Eur Respir J* , 27, 121-7.
- Burwell (1956). Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. *Am J Med* , 21, 811-818.
- Can (2006). Serum cardiovascular risk factor in obstructive sleep apnea. *Chest* , 129, 233-237.
- Carlson et al (1994). High prevalence of hypertension in sleep apnea patient independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* , 150, 72-77.
- Chouri-Pontarollo (2005). Obstructive sleep apnea syndrome. *Presse Med* , 34, 1533-40.
- Chung (2008). STOP questionnaire: A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* , 108, 812-821.

Clark (1996). A crossover study comparing the efficacy of continuous positive airway pressure with anterior mandibular positioning devices on patients with obstructive sleep apnea . *Chest* , 1477-83.

Collop (2007). Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep*. 3(7): 737-47

Conroy (2003). Estimation of tenyear risk of fatal cardiovascular disease in Europe : the SCORE project. *Eur Heart J* , 24, 987-1003.

Coughlin (2004). Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome . *Eur Heart J* , 735-41.

D'Ambrosio (1999). Quality of life in patients with obstructive sleep apnea Effects of nasal continuous positive airway pressure. A prospective study . *Chest* , 123-9.

Dingus (2006). *The 100-car naturalistic driving study National Highway Traffic Safety Administration Report*.

Drager (2005). Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* , 172, 613-618.

Ducimetiere (1981). *Les cardiopathies ischémiques. Incidence et facteurs de risque. L'étude prospective parisienne*. Paris: INSERM.

Garnier (2006). *Estimation du risque cardiovasculaire global par 14 médecins généralistes- maîtres de stages de la région Rhône-Alpes*. thèse, Université de Medecine Claude Bernard Lyon 1, Lyon.

George, (2001). Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnea with nasal CPAP. *Thorax*. 2001 July; 56(7): 508–512.

Gould et al (1988). The sleep hypopnea syndrome. *Respir* , 137, pp. 895-898.

Guilleminault et al (1978). *Sleep apnea syndromes*. New York: WC eds Dement.

Guilleminault (1976). The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* , 27, pp. 464-484.

Guilleminault (1983). Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* , 52, 490-494.

Guilleminault (1988). Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* , 93, 104-109.

H Mayaudon (2001). Médecine Pratique : le calcul du risque cardiovasculaire absolu en pratique . *Diabetes Metab* , 27, 82-86.

He et al (1988). Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* , 94, 9-14.

Ip (2002). Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* , 670-6.

Johns (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale . *Sleep* , 540-545.

- Jordan (2003). Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep* , 377-89.
- Kannel (1976). A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol* , 38, 46-51.
- Laurier (1994). Estimation of chd risk in a French working population using a modified Framingham model. *J Clin Épidémiol* , 47, 1353-64.
- Laurier (1995). *Identification des sujets à risque élevé de morbidité coronarienne dans une population active française à l'aide d'un modèle de prédiction*. Arch Mal Coeur.
- Lawati (2009). *Progress in Cardiovasc disease : Epidemiology, risk factors and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration*. Elsevier.
- Leger (1994). Syndrome d'apnée du sommeil, somnolence au travail et risques accidentels. *Rev Med Travail* , 126-30.
- Lindberg,(2001) : Role of Snoring and Daytime Sleepiness in Occupational Accidents. *Am J Respir Crit Care Med*, 164 (11); 2031-5
- Marin (2005). Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study . *Lancet* , 365, 1046-53.
- Martins (2007). Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Bras Pneumol* , 33, 93-100.
- Mazza et al (2006). Driving ability in sleep apnoea patients before and after CPAP treatment: evaluation on a road safety platform. *Eur Respir J* , 28, 1020-1028.
- Mileron (2005, Septembre-Octobre). *Mt cardio*. Consulté le Septembre 8, 2011, sur John Liberty Eurotex: http://www.jle.com/e-docs/00/04/15/3F/vers_alt/VersionPDF.pdf
- Mulgrew (2008). Risk and severity of motor vehicle crashes in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea. 536-41.
- Namen (2002). Increased physician-reported sleep apnea The national ambulatory medical care survey . *Chest* , 1741-1747.
- Netzer (1999). Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* , 485-491.
- Netzer (2003). Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in primary care . *Chest* , 1406-1414.
- Nieto (2000). Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study . *Jama* , 1829-3.
- Ohayon (2003).The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population. *J Clin Psychiatr*. 64(10):1195-200;1274-6.

- Oldenburg (2007). Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure. A contemporary study of prevalence and characteristics of 700 patients . *Eur J Heart Fail* , 9, 251-7.
- Oltmanns (2004). Hypoxia causes glucose intolerance in humans . *Am J Respir Crit Care Med* , 169, 1231-37.
- Pack, (2002). Study of Prevalence of Sleep Apnea Among Commercial Truck Drivers, FMCSA, Publication No. DOT-RT-02-030, Washington, DC
- Parish (2003). Quality of life in bed partners of patients with obstructive sleep apnea or hypopnea after treatment with continuous positive airway pressure . *Chest* , 942-47.
- Parthasarathy (2008). Mask interface and CPAP adherence. *J Clin Sleep Med* , 511-12.
- Peker (1999). An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* , 14, 179-84.
- Peppard (2000). Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* , 342 (19), 1378-84.
- Peppard (2000). Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama* , 3015-3021.
- Petrof (1994). Pharyngeal myopathy of loaded upper airway in dogs with sleep apnea. *76*, 1746-1752.
- Pillar et al (1995). Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* , 151, 688-691.
- Richard (1987). Coronary risk factors. The French Paradox. *Arch Mal Coeur Vaiss* , 17-21.
- Schulz (2006). Obstructive sleep apnea-related cardiovascular disease. *Med Klin* , 101, 321-7.
- Shahar (2001). Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study . *Am J Respir Crit Care Med* , 163, 19-25.
- Shimura (2005). Fat accumulation, leptin and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome . *Chest* , 127, 543-9.
- Silverberg (2001). Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension ? *Curr Hypertens Rep* , 209-215.
- Sjösten, (2009). Obstructive sleep apnea syndrome as a predictor of work disability . *Respir Med* , 1047-55.
- Somers et al, (2008). Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *Am Coll Cardiol* , 52, 686-717.

- Teran-Santos (1999). The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* , 340, 847-851.
- Ulfberg (2000). Sleep-disordered breathing and occupational accidents. *Scand J Work Environ Health*. 26(3):237-42
- Vachon (2000). Etat des lieux des connaissances des médecins généralistes concernant le syndrome d'apnées obstructives du sommeil de l'adulte : enquête descriptive auprès de cent médecins libéraux en région Île-de-France. Thèse pour le doctorat en médecine, diplôme d'état. Université Paris Descartes (Paris 5).
- Veasey et al (2004). Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep* , 27, 194-201.
- Verhoeven (2000). Which literature retrieval method is most effective for GPs ? *Family Practice* , 17, 30-35.
- Weitzenblum (2000). *syndrome d'apnées obstructives du sommeil*. (P. Elsevier, Éditeur) Consulté le 09 19, 2011, sur EM CONSULTE: <http://www.em-consulte.com/article/10866>
- White (2005). Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* , 172, 1363- 1370.
- Wilson (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* , 97, 1837-47.
- Young (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Care Med* , 165, 1217-1239.
- Young (1997). Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle- aged men and women. *Sleep* , 20, 705-706.
- Young et al (2004). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* , 328, 1230-1235.
- Young (1994). Smoking as a risk factor for sleep apneas. *Am J Respir Crit Care med* , 149, A397.

ANNEXES

ANNEXE 1

ECHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Prénom :	Nom :	Date de naissance:.....
Date du test :	Ronflement? oui Non.....	

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes :

Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement.

notez 0 : si *c'est exclu*. «Il ne m'arrive jamais de somnoler: **aucune** chance,
notez 1 : si *ce n'est pas impossible*. «Il y a un petit risque»: **faible** chance,
notez 2 : si *c'est probable*. «Il pourrait m'arriver de somnoler»: chance **moyenne**,
notez 3 : si *c'est systématique*. «Je somnolerais à chaque fois»: **forte** chance.

- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| - Pendant que vous êtes occupé à lire un document | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Devant la télévision ou au cinéma | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès ...) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Passager, depuis au moins une heure sans interruptions, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro ...) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage | 0 | 1 | 2 | 3 |

Total (de 0 à 24) :

- **En dessous de 8: vous n'avez pas de dette de sommeil.**
- **De 9 à 14: vous avez un déficit de sommeil, revoyez vos habitudes.**
- **Si le total est supérieur à 15: vous présentez des signes de somnolence diurne excessive. Consultez votre médecin pour déterminer si vous êtes atteint d'un trouble du sommeil. Si non, pensez à changer vos habitudes.**

NB. Ce questionnaire aide à mesurer votre niveau général de somnolence, il n'établit pas un diagnostic. Apportez le à votre médecin pour discuter avec lui des causes et des conséquences de ce handicap dans votre vie.

ANNEXE 2

QUESTIONNAIRE STOP-BANG



THE STOP-Bang Questionnaire

A Tool to Screen Patients for Obstructive Sleep Apnea (OSA)

1. Do you **S**nore loudly (louder than talking or loud enough to be heard through closed doors)?
 Yes No
 2. Do you often feel **I**ired, fatigued, or sleepy during daytime?
 Yes No
 3. Has anyone **O**bserved you stop breathing during your sleep?
 Yes No
 4. Do you have or are you being treated for high blood **P**ressure?
 Yes No
 5. **B**ody Mass Index (BMI) more than 35 (use the formula to calculate your BMI)?
 Yes No

BMI Formula: $BMI = \frac{(your\ weight\ in\ pounds\ X\ 703)}{(your\ height\ in\ inches\ X\ your\ height\ in\ inches)}$
 6. **A**ge over 50 yr old?
 Yes No
 7. **N**eck circumference greater than 40 cm?
 Yes No
 8. **G**ender male?
 Yes No
-

Scoring: Answering "yes" to three or more of the 8 questions indicates that you are High Risk for OSA. Answering "yes" to less than three questions indicates that you are Low Risk for OSA. If you scored in the High Risk for OSA category, a sleep study or an evaluation by a sleep specialist may be warranted. For questions or concerns, call 630.590.2331 and ask to speak to a sleep professional.

ANNEXE 3

QUESTIONNAIRE DE BERLIN

Berlin Questionnaire

©2008 IONSLEEP

EVALUATION DU SOMMEIL

1. Complétez:

taille _____ âge _____
poids _____ sexe _____

2. Est-ce que vous ronflez?

- oui
- non
- ne sais pas

Si vous ronflez:

3. Votre ronflement est-il?

- légèrement plus bruyant que votre respiration
- aussi bruyant que votre voix lorsque vous parlez
- plus bruyant que votre voix lorsque vous parlez
- très bruyant. On vous entend dans les chambres voisines.

4. Combien de fois ronflez-vous?

- presque toutes les nuits
- 3 à 4 fois par semaine
- 1 à 2 fois par semaine
- 1 à 2 fois par mois
- jamais ou presque jamais

5. Votre ronflement a-t-il déjà dérangé quelqu'un d'autre?

- oui
- non

6. A-t-on déjà remarqué que vous cessiez de respirer durant votre sommeil?

- presque toutes les nuits
- 3 à 4 fois par semaine
- 1 à 2 fois par semaine
- 1 à 2 fois par mois
- jamais ou presque jamais

7. Combien de fois vous arrive-t-il de vous sentir fatigué ou las après votre nuit de sommeil?

- presque tous les jours
- 3 à 4 fois par semaine
- 1 à 2 fois par semaine
- 1 à 2 fois par mois
- jamais ou presque jamais

8. Vous sentez-vous fatigué, las ou peu en forme durant votre période d'éveil?

- presque tous les jours
- 3 à 4 fois par semaine
- 1 à 2 fois par semaine
- 1 à 2 fois par mois
- jamais ou presque jamais

9. Vous est-il arrivé de vous assoupir ou de vous endormir au volant de votre véhicule?

- oui
- non

Si oui, à quelle fréquence cela vous arrive-t-il?

- presque tous les jours
- 3 à 4 fois par semaine
- 1 à 2 fois par semaine
- 1 à 2 fois par mois
- jamais ou presque jamais

10. Souffrez-vous d'hypertension artérielle?

- oui
- non
- ne sais pas

IMC =

EVALUATION DES CATEGORIES

La catégorie 1 est positive avec au moins 2 réponses positives aux questions 2-6

La catégorie 2 est positive avec au moins 2 réponses positives aux questions 7-9

La catégorie 3 est positive avec 1 réponse positive et/ou un IMC > 30 Kg/m²

RESULTAT FINAL

Le patient est considéré à haut risque potentiel de SAOS lorsqu'au moins 2 catégories sont positives

ANNEXE 4

**FORMULAIRE PHARMA-SAS
VIA INTERNET**



Date de visite : ____ / ____ / ____

Visite effectuée par : _____ (Menu déroulant)

Visite 1 : screening

+ Identification du patient

Nom, prénom : |__| |__| |__| | |__| |__|
3 premières lettres 2 premières lettres
du nom du prénom

Sexe : F M

Date de naissance (jj/mm/aaaa) : ____ / ____ / ____

Médecin traitant: _____ Ville (code postal).....

Téléphone : ____ / ____ / ____ / ____ / ____

+ Consentement et inclusion du patient

Critères d'inclusion

Les patients remplissant le critère suivant seront inclus dans l'étude :

- Patients majeur

Critères de non-inclusion

Les patients présentant un des critères suivants ne seront pas inclus dans l'étude :

- Patients incapable de comprendre l'étude

- Patient présentant des troubles respiratoires du sommeil et traité pour cette pathologie

Le patient peut participer à l'étude PHARMA-SAS : Non Oui

Le patient a signé le consentement : Non Oui

Visite 2 : dépistage du SAS et évaluation du RCV

Le Patient a donné son accord pour l'utilisation de ses données personnelles.

+ Antécédents personnels

Antécédents cardio-vasculaires et cérébraux :

Hypertension artérielle : Non Oui NSP

Trouble du rythme : Non Oui NSP

Infarctus du myocarde : Non Oui NSP

Insuffisance coronaire : Non Oui NSP

Accident vasculaire cérébral : Non Oui NSP

Insuffisance cardiaque : Non Oui NSP

Artériopathie : Non Oui NSP

Autres :

Tabagisme actuel : Non Oui NSP Nb paquets/an

Tabagisme ancien : Non Oui NSP Nb paquets/an

Diabète : Non Oui NSP

Hypercholestérolémie : Non Oui NSP

Hypertriglycéridémie : Non Oui NSP

Traitements en cours : (Lien Base Vidal)

+ Suspicion de troubles du sommeil

1) Compléter :

Taille : cm

Poids : kg

IMC : kg/m²

2) Est – ce que vous ronflez ? Non Oui NSP

Si vous ronflez :

3) Votre ronflement est –il ?

- légèrement plus bruyant que votre respiration
- aussi bruyant que votre voix lorsque vous parlez
- plus bruyant que votre voix lorsque vous parlez
- très bruyant. On vous entend dans les chambres voisines.

4) Combien de fois ronflez-vous?

- presque toutes les nuits
- 3 à 4 fois par semaine
- 1 à 2 fois par semaine
- 1 à 2 fois par mois
- jamais ou presque jamais.

5) Votre ronflement a-t-il déjà dérangé quelqu'un d'autre

Non Oui

6) A-t-on déjà remarqué que vous cessiez de respirer durant votre sommeil

presque toutes les nuits

- 3 à 4 fois par semaine
- 1 à 2 fois par semaine
- 1 à 2 fois par mois
- jamais ou presque jamais.

7) Combien de fois vous arrive-t-il de vous sentir fatigué ou las après votre nuit de sommeil ?

- presque tous les jours
- 3 à 4 fois par semaine
- 1 à 2 fois par semaine
- 1 à 2 fois par mois
- jamais ou presque jamais.

8) Vous sentez-vous fatigué, las ou peu en forme durant votre période d'éveil ?

- presque tous les jours
- 3 à 4 fois par semaine
- 1 à 2 fois par semaine
- 1 à 2 fois par mois
- jamais ou presque jamais.

9) Vous est-il déjà arrivé de vous assoupir ou de vous endormir au volant de votre véhicule ?

- Non Oui

Si oui, à quelle fréquence cela vous arrive-t-il ?

- presque tous les jours
- 3 à 4 fois par semaine
- 1 à 2 fois par semaine
- 1 à 2 fois par mois
- jamais ou presque jamais.

10) Souffrez-vous d'hypertension artérielle Non Oui NSP

Calcul automatique du score de Berlin :

Estimation durée moyenne de sommeil (*) : [HH:MM] heures

Si suspicion de SAS chez le patient :

Remise du courrier type du Pr JL Pépin au patient Non Oui

Envoi du courrier type du Pr JL Pépin au médecin traitant Non Oui

+ Evaluation du risque cardiovasculaire :

Bilan biologique :

Date du bilan : ____/____/____

Créatinémie $\mu\text{mol/L}$

Cholestérol total mmol/L g/L

Cholestérol LDL mmol/L g/L

Cholestérol HDL mmol/L g/L

Triglycérides : g/L

Glycémie à jeun g/L ou mmol/L

Bilan clinique : Non Oui

Si oui, Date du bilan : ____ / ____ / ____

PA systolique : mmHg

PA diastolique : mmHg

Hypertrophie Ventriculaire gauche (*) Non Oui NSP

Fréquence cardiaque bpm

Evaluation du risque de décès cardiovasculaire sur 10 ans : SCORE

Calcul automatique du risque cardiovasculaire :



ANNEXE 5



Dépistage du syndrome d'apnées du sommeil et évaluation du risque cardiovasculaire à l'officine Etude PHARMA-SAS

Note d'information destinée au patient

Madame, monsieur,

Merci de lire attentivement ce document d'information.

En collaboration avec le Laboratoire du sommeil du CHU de Grenoble, votre pharmacien participe à l'Etude PHARMA-SAS, et à la base de données qui lui est associée.

Il vous propose de participer à une étude qui a pour but de dépister le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) et de déterminer le risque cardiovasculaire puis d'étudier l'impact du SAS sur ce risque. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer.

Quel est l'objectif de cette étude ?

Il permet de décrire et de mieux comprendre le retentissement des troubles respiratoires du sommeil en termes de risque cardiovasculaire.

Toutes les données recueillies seront anonymes et permettront d'approfondir les connaissances concernant le lien entre ces maladies et le risque cardiovasculaire.

Comment est organisée l'étude ?

Il s'agit d'une Etude régionale à laquelle participent certains pharmaciens officinaux, en collaboration avec le Laboratoire du sommeil du CHU de Grenoble. Les pharmaciens participants à cette étude ont reçu une formation spécifique pour le dépistage de patients présentant des troubles respiratoires du sommeil et sur l'évaluation du risque cardiovasculaire, ce qui représente un gage de qualité.

Lors de votre entretien avec votre pharmacien, vos données seront saisies via un support informatique . Sachez qu'à tout moment vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification de ces données sans aucune conséquence sur la qualité des soins (loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et en conformité avec la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002).

Toutes ces informations seront recueillies de manière strictement anonyme et confidentielle. Votre pharmacien s'engage à respecter le secret professionnel.

Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente étude a fait l'objet d'une demande d'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) conformément aux articles 40-1 et suivants de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, amendements et décrets d'application. Un avis favorable enregistré sous le N° xxxxxx en date du xx/xx/xxxx a été délivré par la CNIL.

Si vous acceptez de prendre part à cette étude, nous vous demandons de bien vouloir signer le formulaire de consentement, attestant de votre participation libre et informée. Un exemplaire vous sera remis. Le deuxième exemplaire sera conservé par votre pharmacien.

Votre pharmacien et le médecin responsable de cette étude, Pr Jean-Louis Pépin (04 76 76 55 16) restent disponibles pour toutes informations complémentaires.

Nous vous remercions par avance pour votre collaboration.



ANNEXE 6



Dépistage du syndrome d'apnées du sommeil et évaluation du risque cardiovasculaire à l'officine Etude PHARMA-SAS

Formulaire de consentement

Des symptômes évocateurs d'un syndrome d'apnées du sommeil (SAS) ont été identifiés par votre pharmacien. Il vous propose aujourd'hui de participer à une étude de dépistage du SAS et sur l'évaluation du risque cardiovasculaire lors de cette pathologie, en collaboration avec le Laboratoire du Sommeil du CHU de Grenoble. Les données concernant votre état de santé seront saisies dans une base de données anonymisée.

Je soussigné(e) Mme, Mr.,.....(Nom et prénom), **Atteste que** :

J'ai bien reçu et bien compris les informations contenues dans le document intitulé « Note d'information destinée au patient » concernant les objectifs de l'étude, ses conditions, et la nature et l'objet des informations recueillies.

J'accepte de participer à l'Etude PHARMA-SAS menée par mon pharmacien en collaboration avec le Laboratoire du sommeil du CHU de Grenoble.

Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et en conformité avec la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002, je suis informé(e) que les données me concernant pourront faire l'objet d'un traitement et d'un enregistrement informatiques. Je dispose d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification de ces données ; droit que je peux exercer auprès de mon médecin, sans aucune conséquence sur la qualité des soins que je suis en droit de prétendre.

Si ces données devaient faire l'objet d'études ou de statistiques et/ou devaient être publiées, je suis prévenu(e) que mon anonymat sera préservé et que toutes les informations recueillies demeureront confidentielles.

Fait en deux exemplaires à :

Date :/...../.....

Signature du patient ou tuteur

Je soussigné, Docteur Jean-Louis Pépin, m'engage à respecter les conditions du présent formulaire de consentement.

Date :/...../.....

Signature et cachet du médecin

Signature et cachet du pharmacien

ANNEXE 7

COURRIER PATIENT

A Grenoble, le

Madame, Monsieur

Suite à l'enquête menée par votre Pharmacien, en collaboration avec le Laboratoire du sommeil du CHU de Grenoble, dans le cadre de l' « **Dépistage du syndrome d'apnées du sommeil et évaluation du risque cardiovasculaire à l'officine, Etude Pharma-SAS** », les données recueillies semblent indiquer que vous ayez un syndrome d'apnées du sommeil.

Nous nous permettons donc d'en informer votre médecin généraliste et vous conseillons d'en discuter avec lui prochainement..

En vous remerciant de votre collaboration, je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de nos sincères salutations.

Professeur Jean-Louis PEPIN

Votre Pharmacien

Responsable de l'étude

Pharma-SAS

ANNEXE 8

COURRIER MEDECIN

Grenoble, le

Cher confrère,

Dans le cadre de l' « **Dépistage du syndrome d'apnées du sommeil et évaluation du risque cardiovasculaire à l'officine, Etude Pharma-SAS** », votre patient, M **XXXX**, a accepté de participer à une enquête menée par le Laboratoire du sommeil du CHU de Grenoble en collaboration avec son Pharmacien.

Suite à l'analyse des données de l'enquête de ce patient, nous suspectons chez lui la présence d'un syndrome d'apnées du sommeil (SAS).

En effet :

- son score au questionnaire de Berlin indique un haut risque de SAS

- de plus ce patient est	obèse	🍏
	diabétique de type II	🍏
	hypertendu	🍏

pathologies pour lesquelles il existe une prévalence de 50 à 60% de SAS associé.

Ainsi, nous nous permettons de vous communiquer cette information. Nous en avons aussi informé votre patient et lui avons proposé d'en discuter avec vous.

En vous remerciant de votre attention, je vous prie d'agréer, cher confrère, l'assurance de mes sincères salutations.

Professeur Jean-Louis PEPIN

Responsable de l'étude Pharma-SAS

GLOSSAIRE

ANAES = Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

AVP = Accident Voie Publique

GREC = Groupe d'étude sur l'Epidémiologie de l'Athérosclérose

HTA = Hypertension Artérielle

HDLc = HDL cholestérol

HPST = Hôpital Patient Santé Territoire

HVG = Hypertrophie Ventriculaire Gauche

IAH = Index d'Apnées-Hypopnées

IDM = Infarctus du myocarde

IMC = Indice de Masse Corporelle

IC = Insuffisance Cardiaque

LDLc = LDL cholestérol

OAM = Orthèses d'Avancement Mandibulaire

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PC = Pathologie Coronarienne

PG = Polygraphie Ventilatoire

PPC = Pression Positive Continue

PSG = Polysomnographie

RCV = Risque Cardiovasculaire

SAOS = Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

SAS = Syndrome d'apnées du sommeil

SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation

TDM= Tomodensitométrie

TG = Triglycérides

UPP = Uvulo-Palatoplastie

VAS = Voies Aériennes Supérieures



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :



D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.



D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.



De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.



Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».