



Le syndrome d'apnées du sommeil et ses modifications post-opératoires : revue de la littérature et présentation du protocole "Anesthésie - Apnées - Arythmie"

Fanny Fabre

► To cite this version:

Fanny Fabre. Le syndrome d'apnées du sommeil et ses modifications post-opératoires : revue de la littérature et présentation du protocole "Anesthésie - Apnées - Arythmie". Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01179849

HAL Id: dumas-01179849

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01179849>

Submitted on 23 Jul 2015

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2015

N°

LE SYNDROME D'APNEES DU SOMMEIL ET SES MODIFICATIONS POST-
OPERATOIRES : REVUE DE LA LITTERATURE ET PRESENTATION DU
PROTOCOLE « ANESTHESIE - ARYTHMIES - APNEES »

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Fanny FABRE

Née le 03 novembre 1986

A Valence

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 07 juillet 2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Jean-François PAYEN

Membres

M. le Professeur Renaud TAMISIER (directeur de thèse)

M. le Professeur Pierre ALBALADEJO

M. le Professeur Jean-Louis PEPIN

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UFR de Médecine de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 44
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70



Affaire suivie par Marie-Lise GALINDO sp-medicine-pharmacie@ujf-grenoble.fr

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie

Mise à jour le 14 novembre 2014

PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation

Mise à jour le 14 novembre 2014

PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAUREN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBLOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémo - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé

MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoit	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Veronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Reanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gerald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUTI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

«C'est une chose de penser que l'on est sur le bon chemin, une autre de croire que ce chemin
est le seul» - Paulo Coelho

Remerciements

Aux membres du jury,

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Payen, recevez tous mes remerciements pour l'encadrement durant ces six années d'internat. Merci pour votre soutien et votre disponibilité durant l'élaboration de ce protocole.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le professeur Tamisier, merci de m'avoir encadrée sur mes principaux travaux. Travailler avec toi fut un réel plaisir et je suis ravie de terminer l'internat sur ce projet. Tu m'as transmis beaucoup de choses, également sur le plan humain. Ta gentillesse et ta bienveillance envers les autres sont épatantes. Merci pour cette thèse mais pas seulement.

Monsieur le Professeur Albaladejo, je vous remercie pour votre enseignement au cours de mon internat. J'ai apprécié travailler avec vous en tant que représentante des internes. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Pépin, je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils pendant cette thèse entre autres et cet accueil toujours chaleureux au laboratoire de Physiologie Respiratoire.

A ma famille,

A mes parents, piliers de mon éducation et de ce que je suis aujourd'hui, votre soutien est fantastique.

A mon papa, qui a toujours su me guider et me motiver pour aller plus loin. C'est grâce à toi si j'en suis là. Fièvre d'être ta fille et fièvre de cette énergie que tu m'as transmise.

A ma maman, car c'est aussi grâce à toi si j'arrive jusqu'au bout, avec ta vision pétillante de la vie, tes sourires, tu as su m'apprendre l'équilibre entre le travail et le reste.

A ma sœur, Elsa, la prune de mes yeux, une proximité qui continue par-delà la distance. Tu es une personne exceptionnelle, ta douceur et ta détermination sont des qualités que j'admire. Merci de ta présence depuis toujours. A ton Greg, présent à tes côtés.

A mon frère, Boris, l'autre prune de mes yeux. Merci de ce que tu m'apportes, dans tes différences, dans ton indépendance si vite acquise, ton calme inébranlable. A ta Clémence, pleine d'ambition dans un autre type de médecine.

A ma deuxième sœur, Fleur. Merci pour ta présence, et cette thèse que l'on a faite en parallèle ! Modèle de persévérance, tu m'impressionnes par ton courage face à tout ce travail. A ton Josua, présent pour toi.

A mes grands-parents, André et Germaine, Jean et Térése. Je pense à vous aujourd'hui. Chacun d'entre vous m'a apporté son grain de folie, sa force, des souvenirs d'enfance et surtout le sens de la famille.

A Bruno et Béa, proches de moi. Vous êtes une bouffée d'oxygène, dans votre belle maison, chaleureuse, tout sourire, de belles soirées et après-midi à rire et souvent à bricoler. Merci de votre présence.

A Violaine, moins de moments partagés ces dernières années mais tellement là dans mes souvenirs d'enfance et d'adolescence. Merci de tout ce que tu m'as apporté.

A Hugo et sa douce Isaline, merci pour les moments passés ensemble. Ma famille proche !

A la tribu Seiler, une famille comme on n'en invente pas ! Soudés depuis des décennies, et s'agrandissant chaque année. Merci aux oncles, tantes, cousins et cousines qui me soutiennent depuis tout ce temps. La fête du bout du monde, la veille de l'internat m'a permis d'en arriver là !

A la tribu Fabre, même si on se voit peu, je sais que vos pensées sont avec moi tout comme les miennes sont avec vous. A nous de prendre le temps de se voir, avec plaisir.

A ma belle-famille, de belles rencontres. Nana et François, toujours la pêche et le sourire, vous nous manquez. Jean-Yves et Florence, qui font des milliers de kilomètres pour nous voir, merci d'être là, à quand la prochaine course d'arrêt ? Chantal et Jean-Pierre, merci de votre accueil dans votre famille, c'est un plaisir que de passer du temps avec vous.

A mes collègues de travail,

Merci aux médecins qui m'ont transmis leur passion et leur savoir durant ces douze années d'études.

A Montpellier, dans les différents services où j'ai fait mes stages d'externe.

Au CHU de Grenoble, dans les services de Réanimation Polyvalente Chirurgicale, Réanimation Neurochirurgicale, Réanimation Médicale, SAMU, Réanimation Pédiatrique et Blocs opératoires. Merci aux anesthésistes de Michallon qui ont accueilli ce projet avec enthousiasme et motivation.

A la clinique mutualiste de Grenoble, merci pour votre accueil, votre investissement et votre soutien.

A Mamoudzou au CH de Mayotte, où j'ai réellement pris conscience de l'utilité de notre métier.

Merci aux équipes paramédicales avec qui j'ai partagé tant de bons moments. Merci à tous pour votre présence avec nous, les internes, dans nos débuts et nos incertitudes. Une mention spéciale pour les équipes de Réanimation Neurochirurgicale et de Réanimation Polyvalente Chirurgicale, toujours avec nous pour le meilleur et pour le pire ! Merci à l'équipe de neuroradio, unique ! Merci aux IADEs et IBODEs de tous les blocs. Merci aux ARCs et techniciennes des EFR pour leur accueil souriant et le travail accompli. En particulier Souad, Marie, Cécile, Sandrine, Mbarka. Merci aux Paulines, ARCs du PAR, un plaisir de monter travailler au 9ème avec vous !

A mes amis,

A mon Jean-Phi, le plus fidèle. « Au meilleur, au plus populaire des amis » ;-), tu es comme mon frère, toujours là, même dans les moments les plus durs. Soutenant malgré la distance et toujours autant de plaisir à se voir, à rire et à partager la vie. Merci à Aurélie, d'avoir réussi à le rendre heureux et à laisser intacte sa spontanéité. Merci d'avoir su être là pour moi. Merci à Mélia, mon rayon de soleil, te voilà presque une jeune fille quand moi je deviens jeune médecin, on grandit ensemble finalement, et ça me plaît beaucoup.

Aux grenoblois

A Perrine, Bouc, Tic et Tac ou Fabcheix ou autre, bref, un duo. Toujours là, dans les meilleurs comme dans les pires moments, à écouter rationnellement mes humeurs... Merci pour ton soutien dans la vraie vie comme à l'hôpital, des souvenirs de rigolades et de catastrophes vécues ensemble. On ne s'ennuie pas entre DM. J'admire ta persévérance, ta passion pour la médecine. Puissent nos aventures continuer aussi longtemps que possible.

A Marion, le trio de DM. Parce qu'on trouve toujours quelqu'un qui parle plus et plus fort ! J'aime ta manière de vivre la vie intensément et de ne pas oublier les choses importantes. Tu m'as appris l'escalade mais pas que. On compte l'une sur l'autre et on sait vers qui se tourner si besoin. Tu es brillante et j'admire ton courage, tu n'as pas peur de la difficulté. Tu es une fille super ma Marion.

A Adrien, mon complice de promo. Encore quelqu'un qui sait travailler et vivre à 200%. Hisse les escarmouches mon garçon, il te reste encore quelques miles pour nous rattraper !

A Dorothee, merci de ta présence pendant cet internat, toujours là avec ton grand sourire et pleine d'énergie, les souvenirs et fous-rires ne se comptent plus, comme les allers-retours à la mat', à quand la fête de ta thèse ?! Promis je choisirai la robe avec toi ! A Anna, tant attendue par nous tous.

A Marie, pour tous ces moments à potiner à l'internat, en réa med, aux EFR, en terrasse au soleil, à l'escalade, au parking à vélo et j'en passe. On tchatche, on rit, je t'adore merci d'être là.

A Philippe, un cointerne de master 2 hors pair. Cette année aurait été bien moins fun sans toi. J'ai adoré ces moments et tes blagues qui sont parfois drôles. Félicitations pour ta thèse toute fraîche Dr Juneton.

A Fabien, il fallait qu'on se rencontre pour que tu connaisses enfin des gens « nature » ! A quand notre dodo devant le coucher de soleil à St Leu ? Merci pour ces derniers moments d'interne vécus avec toi à la mat', rires, potins et césariennes !

A Benoît MDS, plein de souvenirs de soirées et de voyages, ravie de te retrouver à l'HCE en novembre.

A Charlotte, parce que ça fait du bien de trouver une personne qui aime les pantalons oranges et les boucles d'oreilles en plumes !

A Sylvain, un ami discret mais toujours là. On ne se voit pas assez mais pour tout ce qu'on a partagé ensemble, les discussions jusqu'à pas d'heure, la collocation, ton mariage... bref, merci d'avoir été là !

A Magdalena et Gerardo, pleins de bons souvenirs, du temps de la collocation internationale de SMH !

Aux amis du CHU et d'ailleurs Thibaut et Justine, toujours motivés pour une sortie sportive, en ce qui me concerne on partage surtout ensemble des apéros ; Mathieu et Sophie, des personnes apaisantes que je suis ravie de connaître, voyage, camion et bon vin, la recette du bonheur ; Clotilde et Loulou, nos nouveaux voisins, on va faire chauffer le Weber ; Julien L. un des seuls en qui j'ai confiance en montagne, merci de me supporter au-delà de 1000m de dénivelé ; à Jim et Manue pour leur accueil à Passam et aux aventures qui nous attendent à votre retour ; Martin et Raph pour votre style décalé et votre humour, Gautier-bichon parce que tu es unique. A mes voisins de l'internat, Mathilde et Loufon, Mehdi, ça fait déjà bien longtemps mais les souvenirs restent intacts !

A mes co-internes d'AR, Jules, PHM, Mimi, Adrien T., Caro, Lara, Aurore, Cyrielle à tous ceux qui ont fini avant et à ceux qui finiront ensuite. Merci pour les moments partagés, en espérant continuer de vous côtoyer encore longtemps ! A mes cointernes de réa ped et de réa med (déjà plus internes !), parce que l'adversité et les galères nous unissent et nous rendent plus forts !

Aux mahorais,

A Béné, parce qu'au travail comme dans la vie, j'te kiffe à l'ancienne bébé. A quand de nouvelles aventures de notre duo ? Souvenirs de moments très intenses, on a refait le monde des milliers de fois. A Eric, mon agent secret-IADE préféré.

A Pascaline, une rencontre express qui donnait le ton des mois à venir. Plus speed que moi, une chose rare, on forme un duo de CHOC ! Punch coco, Anjouan, hamac et camion blanc... tu me manques ma bouéni. A Benoit, qui s'est découvert être un marin dans l'âme (comme moi) !

A Aurélie, la plus belle blonde ! Tant de moments festifs partagés, une amitié née sous le soleil au bord de l'eau turquoise et qui se poursuit au milieu des montagnes.

A Sandrine et Nico, à leur marmaille, les montpelliérains mahorais toujours pleins de projets fous, toujours en vadrouille autour du monde.

Aux montpelliérains,

A Morgane, parce qu'on a grandi ensemble, qu'on s'est pris les mêmes claques ensemble et qu'en fait, la vie on l'adore autant. Rome, Luxembourg, Bruxelles, Paris... qu'est-ce qu'on s'est fait plaisir !

A Elise, partir ensemble en Inde, vivre les révisions de l'internat, passer des nuits blanches à parler, et puis repartir, découvrir ensemble le sud de la France, les Alpes, Mayotte etc... on a la bougeotte, et finalement on arrive à se suivre depuis plus de 9 ans maintenant...

A Mathieu, Norelle, les vieux vieux amis, ceux qu'on voit peu mais qu'on aime toujours autant.

A David et Lau, une colocation extraordinaire, le temps d'apprendre une langue et une philosophie de vie. Vous êtes loin mais vous êtes là, gracias Manué !

A Yvo, merci d'être là. Merci de donner un sens à tout ça. Merci pour ce bout de chemin déjà parcouru, maintenant c'est simple, on avance ensemble et je n'ai besoin de rien d'autre. Une longue route nous attend, pleine de belles choses.

Sommaire

Remerciements	7
Sommaire	14
Résumé en français.....	17
Résumé en anglais	19
Revue de la littérature : Anesthesia and Sleep	21
1. Introduction	24
2. Methods.....	25
3. Postoperative outcomes.....	25
a. General outcomes	25
b. Cardiac outcomes	27
c. Respiratory outcomes	29
4. Particular situations	30
a. Preoperative evaluation	30
b. Obese patient surgery	34
c. Ambulatory management	35
5. Specific management	36
a. Airway management.....	36
b. Intraoperative management	37
c. Pain management.....	39
d. Postoperative management and monitoring	40
6. Sleep disturbances	42
7. Perspectives.....	43
a. Clinical trials running	43
b. Synthesis of the current recommendations	44
8. Conclusion.....	45
9. Figures and Tables	46
10. Bibliography	52
Etude 3A – Anesthésie Arythmies Apnées	59
1. Introduction	61
2. Justification de l'étude	62

3. Objectifs	65
4. Plan expérimental.....	66
5. Caractéristiques des sujets.....	69
6. Données techniques sur le matériel utilisé	70
7. Variables mesurées et méthodes de mesure	71
8. Recueil et gestion des données.....	72
9. Analyses statistiques	73
10. Calendrier	74
11. Discussion.....	75
12. Bibliographie	77
Conclusion.....	79
Annexes	83
Serment d’Hippocrate.....	100

Résumé en français

Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil et Anesthésie

Les pathologies du sommeil et particulièrement le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) sont fréquents dans la population générale. Du fait d'une couverture diagnostique insuffisante, près de la moitié des patients dont le SAOS nécessiterait un traitement ignorent leur pathologie. La présence d'un SAOS non diagnostiqué module la présentation et la prise en charge des situations cliniques aiguës. Cette question concerne particulièrement l'anesthésie et la période péri-opératoire. En effet, le contexte scientifique met en évidence une morbidité associée au SAOS liée à l'absence de diagnostic et/ou de traitement chez ces patients. Existe-t-il des arguments suffisants pour statuer si le SAOS est lié à des complications postopératoires majeures nécessitant une gestion spécifique de l'antalgie et de la ventilation ? L'objectif de cette revue est de faire un état des lieux concernant les données épidémiologiques et l'impact péri-opératoire du SAOS, depuis la consultation d'anesthésie et le dépistage, jusqu'à la gestion per-opératoire.

Bien que le SAOS ne semble pas lié à un risque accru de mortalité, l'absence de traitement induit un sur-risque cardio-vasculaire et respiratoire qui peut prolonger la durée de séjour. Les événements respiratoires sont les principales complications observées en post-opératoire. Prévenir le collapsus des voies aériennes supérieures et l'hypoxie post-opératoires sont la base d'une meilleure prise en charge. Cependant, la physiopathologie de l'aggravation du SAOS et ses conséquences restent encore mal connues. L'absence d'essai interventionnel suffisant ne permet pas d'affirmer qu'un traitement spécifique est requis pour ces patients. Le dépistage du SAOS, à l'image du dépistage des pathologies cardio-vasculaires, doit être intégré à la consultation d'anesthésie. Cette stratégie reste à définir, la simple suspicion de cette pathologie permettant d'anticiper les difficultés de la prise en charge péri-opératoire.

Résumé en anglais

Anaesthesia and Obstructive Sleep Apnea

Obstructive Sleep Apnea (OSA) and overall sleep disorders related breathing are highly prevalent in the general population. Because of low diagnosis coverage, half of patients needing treatment ignore their condition. This may become an issue during critical situations like anesthesia and time around surgery. Indeed, there is likely an OSA associated morbidity in untreated patients. The aim of this current review is to perform a current point on topic related to the perioperative management of OSA patients and what would be the screening tools, from the anaesthesiologist consultation to the intra-operative management in order to prevent postoperative complications and improve pain and ventilation management.

Although it is likely that OSA is not related to an increased risk of mortality, the absence of treatment may lead to cardiovascular and respiratory outcomes that may prolonged the length of stay. Respiratory complications are the main complications that are occurring in OSA patients (airway obstruction and pulmonary complications). Anticipate the airway collapse and the postoperative hypoxia must be done to facilitate those patients management. However, because of the lack of interventional trials, we cannot maintain that appropriate therapy is required for OSA management. Moreover, pathophysiological studies lack to understand how untreated OSA, in the setting of perioperative management, may induce patient risk. Furthermore, the anesthesiologist visit is appropriate to check cardio-vascular condition but should also be the moment to screen OSA. This may be particularly true since the simple OSA suspicion with appropriate management may be sufficient to prevent perioperative OSA morbidity.

Revue de la littérature : Anesthesia and Sleep

Anesthesia and Sleep

Renaud Tami^{1, 2} MD-PhD^{*}, Fanny Fabre³ MD^{*}, Fergall O'Donoghue MD-PhD, Patrick Lévy^{1, 2} MD-PhD, Jean-François Payen³ MD-PhD, and Jean-Louis Pépin^{1, 2} MD-PhD.

¹ Université Grenoble Alpes, Faculté de Médecine ; INSERM U 1042, Laboratoire HP2 Grenoble, F-38042, France

² CHU de Grenoble, Laboratoire EFCR et Sommeil, Pôle Thorax et Vaisseaux, Grenoble, 38043, France

³ Pôle Anesthésie-réanimation – CHU Grenoble, France

^{*}The two first authors equally contributed to the work.

Corresponding author:

Renaud Tami

Laboratoire EFCR, CHU de Grenoble, BP217X 38043 Grenoble cedex 09- France

E-mail: rtamisier@chu-grenoble.fr

Phone: (33+) 4.76.76.84.69 / Fax: (33+) 4.76.76.55.86

Keywords: obstructive sleep apnea, anesthesia, perioperative outcomes, screening, anesthetic management.

Abbreviations

AHI: Apnea Hypopnea Index

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrom

ASA: American Society of Anesthesiologists

BMI: Body Mass Index

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

CI: Confidence Interval 95%

DI: Difficult Intubation

ICU: Intensive Care Unit

IV: Intra-Venous

MACE: Major Adverse Cardiovascular Events

OSA: Obstructive Sleep Apnea

ODI: Oxygen Desaturation Index

OR: Odd Ratio

PACU: Post-Anesthesia Care Unit

Pcrit: Critical Pressure

PPV: Positive Predictive Value

REM: Rapid Eye Movement

UA: Upper Airway

1. Introduction

Obstructive Sleep Apnea (OSA) and overall sleep disorders related breathing are highly prevalent in the general population (1). Because of low diagnosis coverage, half of patients ignore their condition. This is becoming an issue during critical situations, like anesthesia and time around surgery. Indeed, there is clearly a morbidity associated with sleep apnea that is specific to this untreated condition.

OSA related risk during surgery procedure is related to specific presentation of OSA patients (narrowed upper airways) and to the cardiovascular risk inherent to years of intermittent hypoxic exposure.

The unique time represented by the anesthesiologist visit, is today a highly concerned issue. Indeed, physicians have to screen undiagnosed OSA patients that may be at risk for severe perioperative complications. This allows proposing appropriate measures assuring the maximal patient safety and this should not interfere with surgery scheduling.

The aim of this current review is to update issues related to the perioperative management of OSA patients, from the anesthesiologist consultation and screening tools, to the intra-operative management, to prevent postoperative complications and improve management of pain and ventilation. Several unknown persist like how to monitor OSA patients after moderate surgery, or how to screen efficiently those patients and the risk of post-operative complications.

2. Methods

An electronic literature search using the Medline medical research database was conducted. We looked for studies concerning OSA and perioperative outcomes. First, we used “obstructive sleep apnea AND perioperative outcome” as keywords, then the following keywords associations were used: “obstructive sleep apnea AND surgery AND perioperative complications (cardiac, respiratory, mortality)”, “obstructive sleep apnea AND screening AND anesthesiology”, “obstructive sleep apnea AND ambulatory surgery” and “obstructive sleep apnea AND bariatric surgery AND outcome “. We repeated searches until no additional articles could be identified. The last research was performed on month june 2015. No language restriction was imposed. As a result, we selected 7 randomized control trials, 36 retrospective studies, 40 observational studies, 4 meta-analysis and 8 experimental studies. We excluded case reports. (Figure 1).

3. Postoperative outcomes (Figure 2)

a. General outcomes (Table 1)

Background

The presence of untreated or undiagnosed OSA interferes with expected perioperative patient follow-up. This will conduct to un-expected ICU admission, prolonged hospital stay and possible increased mortality.

Summary of data

First of all, the goal of the anesthesiologist visit is to unmasked risk factors in order to anticipate outcomes which are requiring a sufficient wide knowledge of potential risks. In 2012, a survey study about anesthesiologist’s knowledge concerning how OSA should be managed during perioperative time (2) showed a lack of knowledge as the total correct score

ratio was only 62%. This pointed the need of targeted continual medical education for OSA as an emerging disease that is rising with the obesity outbreak.

Considering general outcomes, literature shows an increased general postoperative risk. Kaw et al. published a meta-analysis in 2012 (3) where 13 studies were included, (3942 patients). OSA patients, had significantly higher odds ratio of postoperative cardiac events, respiratory failure, prolonged oxygen desaturation (OR 2.27 [1.20, 4.26]), ICU transfer (OR 2.81 [1.46-5.43]) and length of stay (1.79 days, 95% CI [0.87–2.72], $p = 0.0001$; $I^2 = 0\%$). A second meta-analysis in 2014 (4) (17 studies) ended up with relatively same conclusions about the increased risk of cardiac (OR 1.63 [1.16, 2.29]) and respiratory complications (OR 2.42 [1.53, 3.84]) and more ICU transfer (OR 2.46 [1.29-4.68]). The third meta-analysis (5) (18 studies) found higher odds ratio for cardiac complications (OR: 1.76; CI [1.16–2.67]), neurologic complications (OR: 2.65; CI [1.43–4.92]) and unplanned ICU admission (OR: 2.97; CI [1.90–4.64]).

A retrospective study conducted by Kaw et al. found the same increased risk of postoperative outcomes on OSA patients and noticed that neither the AHI nor the use of CPAP was associated with postoperative complications or length of stay (6).

The OSA related risk does not seem to be linked with the type of surgery. In orthopedic surgery, Gupta et al. found 24% of serious complications in OSA patients compared with 9% in control group ($p=0.004$), a mean $\pm$ SD of 6.8 ± 2.8 compared with 5.1 ± 4.1 days of hospital stay ($p<0.007$) respectively (7). Memtsoudis et al. observed 47% increased risk of postoperative major morbidity (8). After major surgery, Mador et al. found that the overall incidence of postoperative outcomes was significantly higher in OSA group compared to control patients (48.9 vs. 31.4 %; OR 2.09, 95%CI 1.25–3.49) (9).

Regarding mortality, in a prospective cohort study (1939 patients) (10), significant differences in one-year mortality were noted between the low-risk and high-risk OSA group

as identified by the Flemon's (4.96% vs 6.91%; $p < 0.0001$), STOP (5.28% vs 7.57%; $p < 0.0001$) and STOP-BANG (4.13% vs 7.45%; $p < 0.0001$) screening tests. But no difference was observed in 30-days mortality between OSA patients and non OSA.

Studies performed in the setting of cardiac surgery may report worst outcomes, as they concern patients with more severe morbidities. They describe an increased encephalopathy incidence ($p=0.008$), postoperative infection ($p=0.028$), longer ICU length of stay ($p=0.031$) (11) and prolonged needs of ventilation (0.75 ± 0.60 vs. 0.41 ± 0.56 days, $p=0.03$) (12).

Finally (13) some authors identified a possible association between postoperative delirium and pre-existing OSA.

Conclusion

In patients undergoing surgery, OSA remains a particular concern. The absence of diagnosis and treatment may lead to cardiovascular and respiratory outcomes that may prolong the length of stay. These cardiovascular and respiratory outcomes will be detailed and discussed below.

b. Cardiac outcomes (Table 2)

Background

OSA per se is now recognized as a cardiovascular risk factor with an increased incidence of high blood pressure (14) and cardiovascular outcomes. Hence, cardiac complications of these patients during or following surgery might be expected. The worsening of hypoxia during the night following surgery may represent a particular trigger for cardiovascular diseases.

Summary of data

In a cohort study in 2014, Mutter et al. matched OSA (diagnosed and undiagnosed at the time of surgery) to non OSA patients and were able to differentiate significant

cardiovascular complications (15) : 1,571 patients undiagnosed for OSA, 2,640 patients diagnosed for OSA compared to control group of 16,277 patients (low risk of OSA). The risk of cardiovascular complications was increased only in undiagnosed OSA for cardiac arrest and shock (OR 2.40; CI [1.22–4.72]), but not significant for atrial fibrillation, cerebrovascular events and acute coronary syndrome. Diagnosis of OSA and prescription of CPAP was associated with a reduction of postoperative complications. In orthopedic surgery (8), cardiac complications occur for OSA patients with an OR 1.59 CI [1.48-1.71].

In patients with severe cardiovascular disease undergoing cardiac surgery this question has been addressed by several studies. High-risk OSA was found to be a predictor of post coronary artery bypass grafting atrial fibrillation (45.5% vs 29.7%, $p=0.007$) (16). This was observed comparing confirmed OSA with high risk and low risk of OSA, 51.4%, 43.3% and 29.7% respectively ($p=0.017$). Long term complications were investigated by Uchoa et al. in 2015 (17) who analyzed patients having coronary artery bypass grafting surgery. OSA was an independent factor of major cardiovascular events, beginning three years after the surgery (MACE (35% vs. 16%; $p=0.02$), new revascularization (19 vs. 0%; $p=0.01$), episodes of typical angina (30 vs. 7%; $p=0.02$) and atrial fibrillation (22 vs. 0%; $p=0.0068$)).

Three meta-analyses in non-cardiac surgery patients are available comparing OSA to non-OSA patients and conclude an OR for all cardiac events of 2.07 [1.23-3.50] (3), 1.63 [1.16 2.29] (4) and 1.76 [1.16–2.67] (5).

Conclusion

Cardiovascular issues are a real risk for OSA patients having surgery and need to be considered. This risk is likely to be controlled by an appropriate anticipation with a pre and postoperative treatment. However, no interventional trials are available to clearly demonstrate that appropriate therapy is required for OSA management.

c. Respiratory outcomes (Table 3)

Background

Respiratory outcomes are certainly the major outcomes that anesthesiologists have to face with OSA patient. Last ASA practice guidelines recommend using CPAP device continuously postoperatively right after extubation of patients who were using CPAP preoperatively. They suggest to consider to apply CPAP if frequent or severe airway obstruction or hypoxemia occurs during postoperative monitoring, in patient not diagnosed preoperatively for OSA (18). Respiratory outcomes concern lung outcomes (hypoxia) and airway management (airway obstruction due to hypotonic pharynx).

Summary of data

Most of pulmonary complications occur postoperatively in OSA patients. Memtsoudis et al. in 2011 (19) conducted a retrospective study on more than 6 million patient medical record (orthopedic and general surgeries) and found that OSA was an independent risk factor of pulmonary complications (pneumonia, ARDS, need of mechanical ventilation). Other retrospective studies concluded to an increase of atelectasis (20), respiratory complications with OR 1.86 (CI, 1.65-2.09) (8), and that it was an added factor of intra-procedural desaturation in spontaneous ventilation in obese population (21).

The main complication observed in OSA patients is oxygen desaturation under 90% (17% OSA group vs 8% non-OSA group) (22). Because respiratory complications are related to upper airways narrowing and reduction in lung volume, CPAP still stays the most important treatment postoperatively of oxygen desaturation and respiratory failure.

Upper Airway (UA) narrowing during anesthesia induction and following surgery is a frequent and classical complication. Indeed, UA critical pressure (P_{crit}) as a pharyngeal tonus measurement, is known to decrease toward atmospheric pressure and then promotes UA collapse after anesthetic drugs administration (23). This is particularly true for OSA patient

exhibiting a Pcrit close to atmospheric pressure. Indeed, hypnotic drugs decrease muscle tone (24) that leads to UA collapse during induction and recovery from general anesthesia in the postoperative period. This mechanism occurs in a favorable configuration due to narrowness of UA and the loss of UA proprioception in OSA patients (25). Moreover, there is a dose-related relationship leading to UA collapse which seems to combine depression of central respiratory output, UA dilatator muscles and UA reflex inhibition (26).

Meta-analyses from Kaw et al. in 2012 (3) and Hai et al. in 2014 (4) conclude to a respiratory failure OR of 2.43 [CI 1.34-4.39] and 2.42 [CI 1.53-3.84] in OSA comparing to non-OSA patients respectively. Also, Gaddam et al. (5) conclude to increased risks of postoperative hypoxemia (OR: 3.06; CI [2.35-3.97]) and respiratory complications (OR: 2.77; CI: [1.73-4.43]).

Conclusion

Respiratory complications are the main complications that are occurring in OSA patients (airway obstruction and pulmonary complications) in postoperative period. Anticipation of the airway collapse and the postoperative hypoxia must be done to facilitate those patients management.

4. Particular situations

a. Preoperative evaluation

Background

Face to the high OSA prevalence and the high number of patients undergoing surgery, screening OSA is a big challenge. Moreover, considering patients with OSA diagnosis, their specific management will need to take into account personal specificities of intubation, extubation, comorbidities and pain control.

Summary of data

Screening and Risk assumption

ASA recommends in 2014 to screen patients for OSA, beginning with clinical examination and patient/family interview (18). Main attention is highlighted to depict symptoms that may be related to OSA disease (snoring, nocturnal apneas, daily tiredness, abnormal cephalometrics measurements...). Also, face to medical conditions associated to OSA like obesity, high blood pressure, cardiovascular events, a screening must be performed. However, clinician should be aware that OSA screening based on clinical presentation is not highly sensitive (27) (28).

In order to screen OSA patients, the more interesting tools are the STOP-BANG score and the Berlin questionnaire. Indeed, they seem to be able to screen severe OSA patients with a high PPV but with too many false-negative to be recommended (27). For AHI cutoffs of 5 and 30/h, sensitivity of the Berlin questionnaire, ASA checklist, and STOP questionnaire are 68.9-87.2%, 72.1-87.2%, and 65.6-79.5%, respectively (29). Patients with an AHI greater than 5 and patients identified as being at high risk of OSA by the STOP questionnaire or ASA checklist had a significantly increased incidence of respiratory postoperative complications (23.8% and 25.7% $p<0.05$). Specific study of the ASA check-list described a 95.1% sensitivity and a 52.2% specificity (30). Again, patients scored in the high-risk of OSA group had a greater rate of postoperative complications.

An improved score is the STOP-BANG score (31). When greater than 3/8, sensitivity with an AHI>5, 15, and 30 is 84.1, 68.4, and 94.8%, respectively. According to this, a STOP-BANG score of 5-8 identifies patients whom 16.9% have moderate to severe OSA (sensitivity 23.3%) (32). In a more specific outpatient population of 367 patients the PPV and sensitivity of the STOP-Bang were 76%, and 92%, respectively (33). This score lacks of specificity as low as 51% (34). In order to improve score discrimination, a modified STOP-BANG score

has been tested with specific ponderation to improve specificity using BMI and gender or bicarbonate level (35) (36).

A clinical feature that intercepts anesthesiologist and sleep physician evaluation relates to the Mallampati score. Indeed, the Mallampati score, is known to be a clinical evaluation of glottis exposition difficulty, and also is an independent predictor of both OSA incidence and its severity (37). Every 1-point increase in the Mallampati score correspond to a 2.5 increase in OR [1.2-5.0; p 0.01] of having an OSA ($AHI \geq 5$). A combined score using Mallampati and STOP-BANG may be interesting to suspect OSA.

STOP-BANG score predicts postoperative critical care admission, with an OR 2.2 [1.1–4.6]; 3.2 [1.2–8.1]; 5.1 [1.8–14.9], for STOP-BANG scores of 4, 5 and ≥ 6 , respectively (38) (39). Conversely, STOP-BANG may be used to stratify need for postoperative critical care, in addition to ASA physical status and previously diagnosed OSA.

Following the increase of the STOP-BANG score, some authors predict intraoperative and early postoperative adverse events (score 3: OR 3.6 [CI 2.1-6.3]; score 4: OR 3.4 [CI 1.8-6.5]; score 5: OR 6.4 [CI 2.7-15.0]; score ≥ 6 : OR 5.6 [CI 2.1-15.4]) (40). As well as screening OSA, this is interesting to anticipate adverse events and maybe optimize the postoperative monitoring.

Screening OSA in ambulatory surgery patients, demonstrated the high prevalence of undiagnosed OSA with similar level of perioperative events (41) (42).

Nocturnal pulse oximetry has been used as a successful OSA screening tool in different populations and settings (43). Oxygen desaturation index, which is a reliable measurement of OSA severity, is related to post-operative complications in symptomatic OSA with an incidence rate of 17.5% for an ODI 4% above 15 per hour, $p < 0.01$ (44).

Evaluation of the risk of difficult intubation (DI)

The incidence of DI varies between 15 to 40% depending of the studies (45) (46). Direct mouth scoring using the Mallampati score is the appropriate approach to evaluate this risk (47). Although, in obese population STOP-BANG score severity is related to difficult intubation in patients not known to have OSA compared to low risk patients (48). Patients with a history of OSA also show an increased rate of difficult intubation. Acar et al. confirmed this in 2014 (49) concluding that a STOP-BANG score greater than 3 was seen more frequently with patients difficult to intubate (78.6% vs. 38.7%, $p=0.009$). Greater weight, greater neck circumference, greater Mallampati score, a STOP-BANG score ≥ 3 and male gender were significantly correlated with difficult intubation ($p<0.05$) in a surgical population.

Another unusual way to screen OSA is to propose to every patient with unexplicated difficult intubation to undergo a sleep study. It was done by Chung et al. in 2008 and she found that 66% of the patients who accepted had OSA (50).

To evaluate the risk of difficult intubation in OSA, Kurtipek et al. in 2012 (51) analyzed the usual criteria for difficult intubation and concluded that they are validated for OSA patients (BMI, Mallampati grading, laryngoscopic grading, sternomental distance, and thyromental distance evaluation).

Conclusion

Screening OSA and especially screening the risk of complications induced by an unknown OSA is a real part of the anesthesiologist consultation. This leads to a correct preparation for the surgery and the postoperative period. This is also a way to refer a patient to a sleep center so he can be diagnosed and followed after. The tools available are not perfect but can be helpful during those patients management.

b. Obese patient surgery

Background

Because of the high prevalence of OSA in patients seeking for bariatric surgery, this population may deserve particular attention (52). Moreover, in this population, OSA could easily mask an obesity hypoventilation syndrome which is highly prevalent in class III and IV obesity and requests specific management like all chronic respiratory failure (53). Indeed, OSA prevalence, greater than 70%, will impact on postoperative bariatric surgery management (54).

Summary of data

OSA screening is a strong recommendation that is widely applied in bariatric surgery. This recommendation is based on a significant reduction in ICU stay in patients where OSA has been diagnosed and treated (55). A particular attention should be maintained as screening prior to bariatric surgery identifies an additional 25 % of patients having OSA (56).

As all OSA patients, the difficult intubation (DI) will need to be anticipated and will represent at least 3.3% of patients undergoing bariatric surgery (57). Interestingly, in this study no relationship between the presence and severity of OSA, BMI, or neck circumference and DI was demonstrated and only Mallampati scores 3 or 4 or male gender predicted difficult intubation. Those results are contested as other studies identified OSA as an additional risk factor of DI in morbid obese population (58).

In OSA treated patients there is no prolonged recovery after bariatric surgery (59). Moreover, the rate of complications which is high in this obese population did not seem to be higher with OSA (60). Classical outcomes in bariatric surgery are postoperative hypoxemic episodes due both to abdominal and thoracic mechanic constraints and upper airways collapse. Indeed, when comparing in this population patients with and without OSA, the difference in hypoxic episode in the first 24h did not reach significant differences (61). However, with

OSA disease, some studies found more cardiopulmonary outcomes (urgent intubation (OR 4.35, CI [3.97-4.77]), noninvasive ventilation (OR 14.12, CI [12.09-16.51]), and atrial fibrillation (OR 1.25, CI [1.11-1.41])) in this obese population (62).

Conclusion

OSA is a frequent disease in obese population. The systematic screening before surgery allows accurate diagnosis. OSA treated present less complications as the follow-up is better organized and as CPAP is used right after extubation.

c. Ambulatory management

Background

The ASA in 2014 (18) do not recommend to plan an outpatient surgery for an OSA patient.

Summary of data

For outpatients, one of the questions is the risk of unplanned hospital admission after minor surgery. Fortier et al. collected data prospectively after ambulatory surgery to determine the risk factors of unplanned admission (63). He did not find OSA as a risk factor but patients with an ASA score of 2 and 3 were more at risk.

Although a high prevalence of OSA in ambulatory population is known, no increased unplanned hospital admission in this population is observed (42) (64) (65) (OSA 23.9% versus control 18.8%; OR 1.4 CI [0.8-2.5]), despite the increase of perioperative events (difficult intubation and desaturation in PACU). Using the STOP-BANG score, no higher risk of sedation related adverse events is known in a high risk of OSA population after gastrointestinal endoscopy (66).

Regional anesthesia is also safe in outpatient management. Adverse events are rare, and unplanned hospital admission after PACU stay is not increased (67).

Even in ambulatory bariatric surgery, unplanned admissions were not higher (68). Although the incidence of transient desaturation to less than 93% was 39.5% in a high risk or diagnosed OSA group in PACU versus 29.8% for the non OSA group. Immediate postoperative monitoring remains necessary but ambulatory management seems to be safe.

Conclusion

As the literature is not strong enough to set accurate management, the ASA recommend considering factors like the sleep apnea status, the coexisting diseases, the nature of surgery, the type of anesthesia and need for postoperative opioids and the patient's environment before deciding for an outpatient management.

5. Specific management

a. Airway management

Background

During the anesthesia induction, an airway obstruction due to the relaxing muscles and loss of consciousness may occur. The link between airway collapse during sleep and anesthesia is demonstrated (26). The severity of AHI was related to patients that needed positive pressure to maintain airway patency during anesthesia, especially AHI during rapid-eye-movement (REM) sleep. Therefore, airway obstruction is a risk during anesthesia or during recovery from it.

Summary of data

Anesthesiologists can decrease respiratory complications during anesthesia induction by conducting careful pre-induction preparations : body and head positioning, careful preoxygenation, two-hand mask ventilation technique and continuous assessment of ventilation status with capnography (69). Moreover, the sniffing position structurally

improves patency of the pharyngeal airway in patients with OSA and may be beneficial for both mask ventilation and tracheal intubation during anesthesia induction (70). The collapsibility of pharyngeal airway can be improved by postural change from supine to sitting in anesthetized and paralyzed patients with OSA (71) (72). In addition, the lateral position during sleep improve the AHI of OSA patients rather than supine position (73). Even on healthy subjects (74) elevating the head position by 6 cm while ensuring mouth closure maintains upper airway patency during anesthesia. All those data led to recommended to place the patient in non-supine positions throughout the recovery from general anesthesia process (18).

The DI risk is known to be related to anatomical particularities of OSA patients (75). And it is independent of the severity of the OSA (46).

Conclusion

Anticipating difficult ventilation and intubation must be done for OSA patient. The usual screening DI criteria are validated for those patients (51). We also need to be careful to the head position during and after extubation and avoid the supine position if possible during induction and recovery.

b. Intraoperative management

Background

Choosing the adequate type of anesthesia for OSA patients implies to secure the airway, not to expose the patient to a possible difficult intubation and not to worsen a respiratory depression with excessive opioids use (IV or spinal).

Summary of data

The premedication has been studied for OSA patients. The benzodiazepines are not recommended as it increases desaturations and respiratory events (apneas) (76). The mechanism is a postoperative airway obstruction also met on healthy subjects (77) (benzodiazepine group 33% versus control group 28% $p=0.012$).

The α_2 -agonists were studied. Clonidine premedication was interesting for OSA patients as it stabilizes hemodynamic variables and reduces the amount of intraoperative anesthetics and postoperative opioids without deterioration of ventilation (78). Another α_2 -agonist, dexmedetomidine, compared to benzodiazepine (alprazolam), provides the same hemodynamic stability without respiratory depression and with a better sedative effect (79). The α_2 -agonists seem to be interesting for those patients. Surprisingly this question has not been evoked in the ASA recommendations 2014. Anyway, premedication is now controverted (80). OSA patients appear to be the patient who we do not prescribe systematic premedication anymore.

If it is possible to avoid general anesthesia, neuraxial anesthesia appears to be an interesting choice. It seems to provide benefit to OSA patient with less major complications and length of stay (81) (82). However, the risk of respiratory depression with the use of a neuraxial opioid must be weighed. Several studies, analyzed in a systematic review (83) do not allow concluding. Some patients present major complications (as cardiac arrest and respiratory depression) especially when the CPAP is not used. The rate of cardiorespiratory complications following neuraxial opioid administration to surgical patients with OSA is difficult to determine. It cannot be determined based on the existing literature. Practitioners should be mindful of the absence of evidence regarding the safety of neuraxial opioids in this patient population. The recommendations provide to use spinal anesthesia for peripheral procedures without concluding about the opioid use (18).

The literature is really poor about the interest of loco-regional anesthesia in OSA patient population. No retrospective study exists about this question. However it still remains true that patients with high risk of respiratory depression induced by anesthetics or painkillers has interest to have loco-regional anesthesia or at least analgesia as it provides a better analgesia without the respiratory effects (84) (85).

Conclusion

The recommendations of ASA conclude on an increased respiratory risk of depression and airway effects of the drug use. For superficial procedure, the local anesthesia or nerve blocks with or without sedation are preferred (like spinal or epidural anesthesia). In all cases, ventilation must be monitored by capnography to detect possible airway obstruction if not secured.

c. Pain management

Background

Pain management of OSA patient is a daily challenge as we always need to refer to the benefit-risk balance: benefit to treat the pain and risk of sedation by opioids and airway obstruction. Sleep fragmentation causes hyperalgesia in healthy subjects, while nocturnal hypoxemia enhances morphine analgesic potency in children with OSA (26) (86). Those evidences directly relate to surgical OSA patients who are at risk for airway compromise due to postoperative use of opioids.

Summary of data

We suppose from studies that sleep disturbances could enhance pain sensitivity through a modification of the expression of different inflammatory cytokines (TNF α , IL-6, IL-1 β). Experimental data on volunteers at high risk for OSA showed that nocturnal hypoxemia was associated with an increased potency for opioid analgesia (87) (decreased

sensitivity to pain and increased potency to opioid analgesia). Moreover, pro-inflammatory markers also provoke an enhanced sensitivity to opioid analgesia. Prescribe opioid painkillers to OSA patients is possible, knowing that they feel a different threshold of pain and that they are more sensitive to the effects of analgesia.

Remifentanyl perfusion consequences were evaluated on sleep structure and apneas in a randomized trial (88). The decrease in obstructive apneas resulted from the marked decrease in rapid eye movement sleep caused by remifentanyl. Despite fewer obstructions, OSA was worse during remifentanyl infusion because of a marked increase in the number of central apneas. The risk of opioid use is therefore the increase of central apneas.

Central apneas and a rate of respiratory events $>15/h$ are related to postoperative morphine dose ($p=0.005$ and $p=0.002$) (89). Preoperative suspicion of OSA should lead to increase postoperative monitoring and efforts to minimize opioid dose as patients with high risk of OSA present more apneas after opioid use (90). The routine use of supplemental oxygen with patient-controlled opioid analgesia should be systematic, especially as OSA is known to be a factor of delayed postoperative respiratory depression (OR 2.45; CI, [1.27-4.66] $p=0.008$) (91).

Conclusion

Pain control is still a challenge for those patients. Treating their pain with a patient-controlled opioid use, oxygen and adapted monitoring appear to be a safe way of analgesia.

d. Postoperative management and monitoring

Background

Patients with OSA or high risk of OSA have higher rates of postoperative complications and longer length of stay than non OSA patients (3). A particular attention must

be provided to patients with undiagnosed OSA as they are not treated. OSA patients with CPAP treatment reduce their postoperative complications compare to undiagnosed OSA (92).

Summary of data

CPAP is the reference treatment of OSA during physiological sleep. It is recommended to use it after extubation if the patient is usually treated (93). Interestingly, using CPAP allowed a non-restrictive use of painkillers including opioids. Respiratory outcomes after major surgery and the interest of CPAP have been studied (94) (95). The interest of CPAP is demonstrated after major abdominal surgery in all patients in a randomized trial, decreasing respiratory complications (risk ratio, 0.66 [0.52-0.85]) (96). Patients with OSA diagnosed were excluded but several unknown OSA patients may have benefit from this management.

For undiagnosed OSA, there is no recommendation about the use of postoperative CPAP. Some authors suggest the use of APAP (Auto-titrated Continuous Positive Airway Pressure Treatment) (97) in postoperative period for patients with high risk of OSA or known OSA but non-compliant to CPAP therapy (98). This allows a perioperative decreased IAH and improved oxygen saturation and eliminates the upper airway obstruction in the different sleep stages and positions (99). However, this technique is still controverted as it did not seem to have an improvement of the postoperative outcomes and showed a longer length of stay in another trial (100). It is still difficult to recommend the use of APAP after surgery. CPAP treatment stays the reference (18).

Saturation monitoring is a simple technique and is fundamental when OSA patient receives opioid analgesia. Indeed, OSA is one of the factors seen in patients presenting life-threatening critical respiratory events in the 24 postoperative hours with opioid analgesic therapy (101). Moreover, organizing an oxygen monitoring in the wards decreases the rescue events from 3.4 (1.89–4.85) to 1.2 (0.53–1.88) per 1,000 patient discharges ($p=0,01$) and

intensive care unit transfers from 5.6 (3.7–7.4) to 2.9 (1.4–4.3) per 1,000 patient days ($p=0.02$) (102). With supplemental oxygen, continuous pulse oximetry, and judicious analgesic administration using a combination of small boluses of IV morphine together with IV paracetamol, OSA patient are safely managed in postoperative period (CPAP must be use if diagnosed OSA) (103).

Conclusion

Depending of the other comorbidities, ICU monitoring may be useful. However, easy practice like oximetry monitoring when patients receive opioid analgesic have to be realized for diagnosed OSA or suspected OSA.

6. Sleep disturbances

Background

Anesthetics and surgery are known to major sleep disturbances (104). Drugs and inflammatory response induce a different organization of sleep stages that leads to exacerbate a pre-existing sleep disturbance, with consequences as postoperative complications.

Summary of data

Recently Chung et al. updated data on exacerbation of sleep-disorder breathing after surgery (105). Postoperatively, sleep architecture is disturbed and AHI is increased in both OSA and non-OSA patients (106). In OSA patients, patients with a higher preoperative AHI were predicted to have a higher postoperative AHI. An increased post-operative AHI was associated to the preoperative AHI, age, and 72-h opioid dose. Postoperative central apnea index was associated to preoperative central apnea, male sex, and general anesthesia. Although the disturbances in sleep architecture were greatest on the first postoperative night, breathing disturbances during sleep were greatest on the third postoperative night. Indeed,

anesthesia and surgery lead to a dysregulation of nocturnal sleep by the release of highly intense REM sleep about the middle of the first postoperative week (107) that worsens apnea periods.

Conclusion

Sleep-disordered breathings in the late postoperative period deserve attention, as their aggravation increase the risk of postoperative complications.

7. Perspectives

a. Clinical trials running

Several trials are registered on the Clinical trial website. Researching with the keywords “obstructive sleep apnea” AND “anesthesiology”, we found 49 trials. Around twenty retain our interest. The main recurrent theme concerns the management of OSA or suspected OSA for sedation and analgesia. Ketamine [De Oliveira, NCT01535976], dexmedetomidine [Karan, NCT01045122 and Yonsei, NCT01895348] and intrathecal opioids [NCT01790971 and NCT02014714] are studied in randomized trial in OSA population. To precise cardiovascular postoperative outcomes, Chung et al. began a prospective study on 1200 patients [PMID 24413351 POSA study] to look for associations between OSA, hypoxia and majors postoperative cardio-vascular events in major non-cardiac surgery. These results will describe serious complications of OSA patients after major surgery. In order to define guidelines for postoperative monitoring of those patients, two observational studies try to link preoperative screening (STOP-BANG) and postoperative monitoring oximetry for 72 hours [Fagerlund, NCT02290236] or length of stay in PACU [Anderson, NCT02166879]. APAP feasibility is evaluated in a naive population in postoperative period [NCT01219660]. Moreover, for moderate to severe non-treated OSA patients, a randomized control trial will

determine if this technique prevents the worsening of OSA and improve oxygen desaturation compared to routine care (without CPAP) [Chung, NCT01249924].

b. Synthesis of the current recommendations (ASA 2014)

The American Society of Anesthesiologists edited recommendations for perioperative management of OSA patients in 2014 (18). First of all, physicians should produce preoperative protocols for OSA clinical screening. It is also important to screen this disease if the patient is planned to have ambulatory management. Beginning preoperative CPAP has not been evaluated as a benefic treatment to decrease postoperative complications. The literature is insufficient to recommend any specific way for intraoperative management. However it seems obvious that the potential airway access difficulties lead anesthesiologists to prefer loco-regional techniques. We also need to be careful to opioid use as the effects are increased. CPAP should be used postoperatively when used at home. Also, when the patient presents obstructive complication we can introduce this therapy (CPAP or non-invasive ventilation) in PACU. We should monitor continuous pulse oximetry to patient with increased risk of respiratory complications due to OSA, especially when opioid analgesia is administered. (Figure 3).

8. Conclusion

According to the regular increase publication rate of article on the topic Anesthesia and OSA, there is a strong interest from anesthesiologists and sleep physicians to improve the understanding in how anesthesia impact OSA physiopathology and how OSA patients should be managed during the perioperative period. These concerns are particularly highlighted by the increased prevalence of obesity and the changes in patient management promoting outpatient management. In the same way as anesthesiologist consultation is used to check for cardiovascular diseases, it might become a routine procedure to use questionnaires and devices in order to screen for severe undiagnosed OSA. Unmask these diagnosis will impact in anesthesia and perioperative management and patient future outcomes.

Actually, literature is not covering all areas and does not allow specific management in all clinical routines. However, there are facts that need to stay on minds of anesthesiologists and sleep physicians in order to assure patients safety. Less than half of OSA patients requesting treatment are to date diagnosed, which means that we have to improve both our clinical assessment of OSA screening and a better access to sleep labs and screening tools. In suspected OSA and obese patient, a rapid decision to use CPAP or non-invasive ventilation in PACU is required when patients experience hypoxic episodes. A jointly organization between professionals should avoid surgery delay with appropriate clinical protocols for postoperative management. Pain management and outpatient management remain still problematic and may be subtle. However loco-regional anesthesia techniques, management of opioid use and its effects on respiratory depression may lead to appropriate patient care allowing outpatient safety.

Finally, more interventional studies are needed to define the exact procedures that are requested by these different clinical pathways.

9. Figures and Tables

Figure 1. Flow-chart

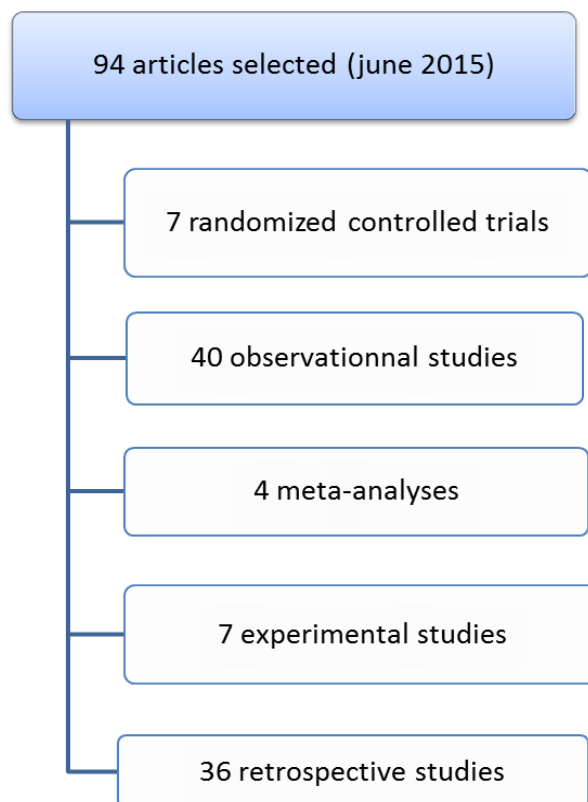


Figure 2. Illustration of the main results of recent meta-analyses.

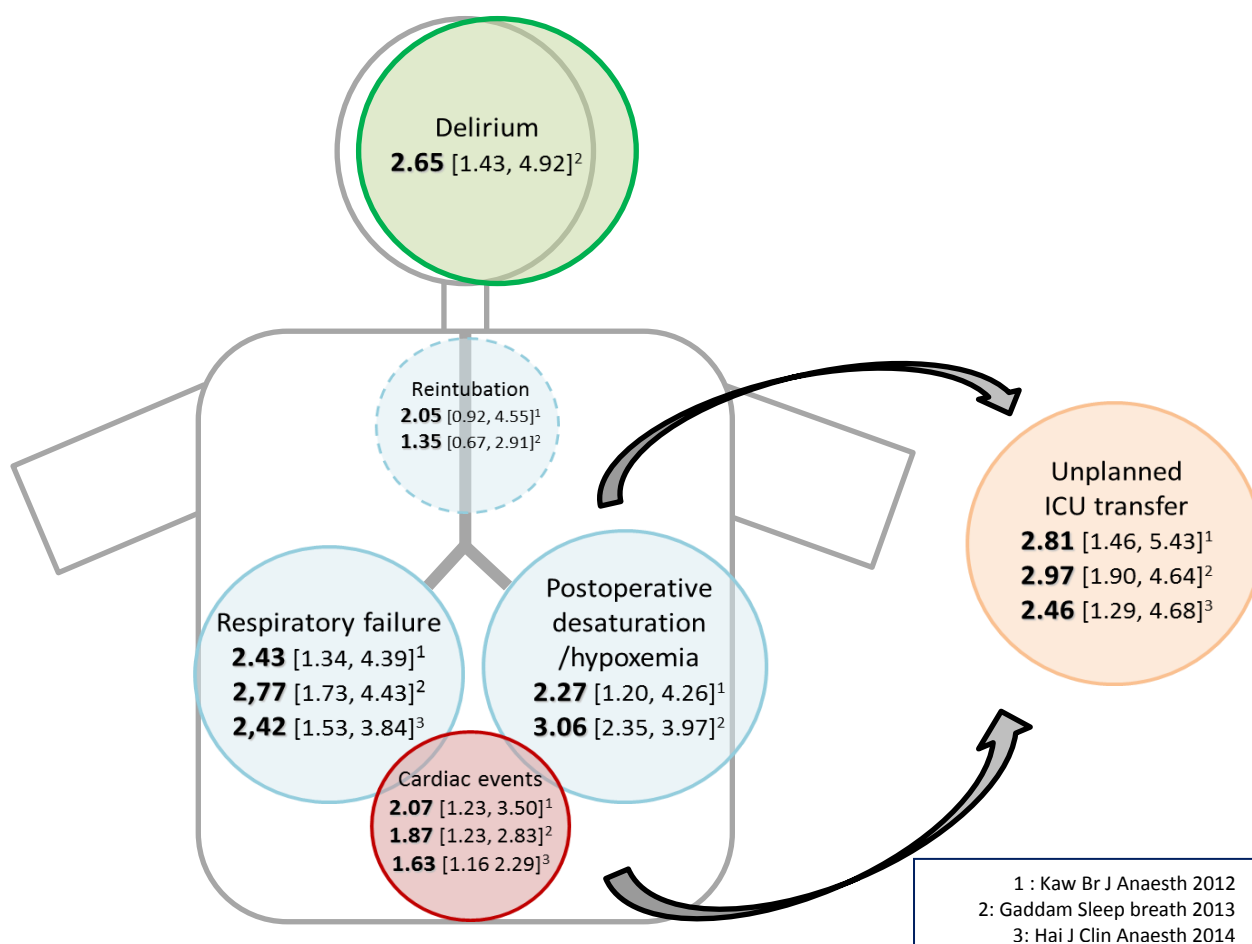


Table 1. Studies reporting association between obstructive sleep apnea and perioperative complications – General outcomes.

Author/journal/year	Study	Number patients	Control group	Osa diagnosis	Surgery	Outcomes	Results
Kaw Chest 2012 (6)	Retrospective, case-control	471	Yes	Polysomnography	Noncardiac surgery under general anaesthesia	The frequency and nature of postoperative complications in patients with unrecognised or previously diagnosed OSA.	Risk of postoperative hypoxemia (OR 7.9; p=0.009), ICU transfer (OR 4.43; p=0.069), overall complications (OR 6.9; p=0.003) and longer hospital stay (OR 1.65; p=0.049).
Gupta Mayo clinic proceedings 2001 (7)	Retrospective, case-control	202	Yes	Using CPAP prior to hospitalization	Orthopedic (hip, knee surgeries)	The postoperative complications rate.	Higher rate of postoperative complications (24% vs 9% p=0,004) and longer length of stay (6.8±2.8 days vs 5.1±4.1 p<0,007).
Mador Sleep breath 2013 (9)	Retrospective	370	Yes	Polysomnography	Major surgical procedure	Postoperative complications	The overall incidence of total complications: 48.9 vs. 31.4 %; [OR 2.09, 95 % ci 1.25-3.49. Patients with sleep apnea had a higher incidence of respiratory complications compared to patients without sleep apnea
Memtsoudis Anaesthesia and analgesia 2014 (8)	Retrospective	530,089	Yes	Database code	Orthopedic (hip and knee arthroplasty)	Patient, procedure, and health care system-related demographics and outcomes such as mortality, complications, and resource utilization were compared	Independent risk factor for major postoperative complications (OR 1.47; 95% ci, 1.39-1.55). OSA patients were more likely to receive ventilatory support, use more intensive care, and have longer lengths of hospitalization.
Lockhart Sleep med 2013 (10)	Prospective cohort study	1939	Yes	History of OSA or on a positive OSA screen	All surgeries	Mortality at 1 year	No significant difference at 30-day postoperative mortality Between the low-risk and high-risk groups as identified by the Flemon's (4.96% vs 6.91%; p < 0.0001), STOP (5.28% vs 7.57%; p < 0.0001) and STOP-BANG (4.13% vs 7.45%; p < 0.0001) screens
Kaw Journal of cardiovascular surgery 2006 (11)	Retrospective	37 cases 185 controls	Yes	Database code	Cardiac surgery	General complications	More cardiac, infectious (p=0.028) and respiratory complications and encephalopathy (p=0.008) and ICU length of stay (p=0.031)
Amra Int j prev med 2014 (12)	Observational, prospective	61	Yes	Berlin questionnaire	Coronary artery bypass grafting surgery	The effects of OSA on postoperative complications and hospital outcomes	OSA is associated with prolonged intubation duration (0.75 ± 0.60 vs. 0.41 ± 0.56 days, p = 0.03). .

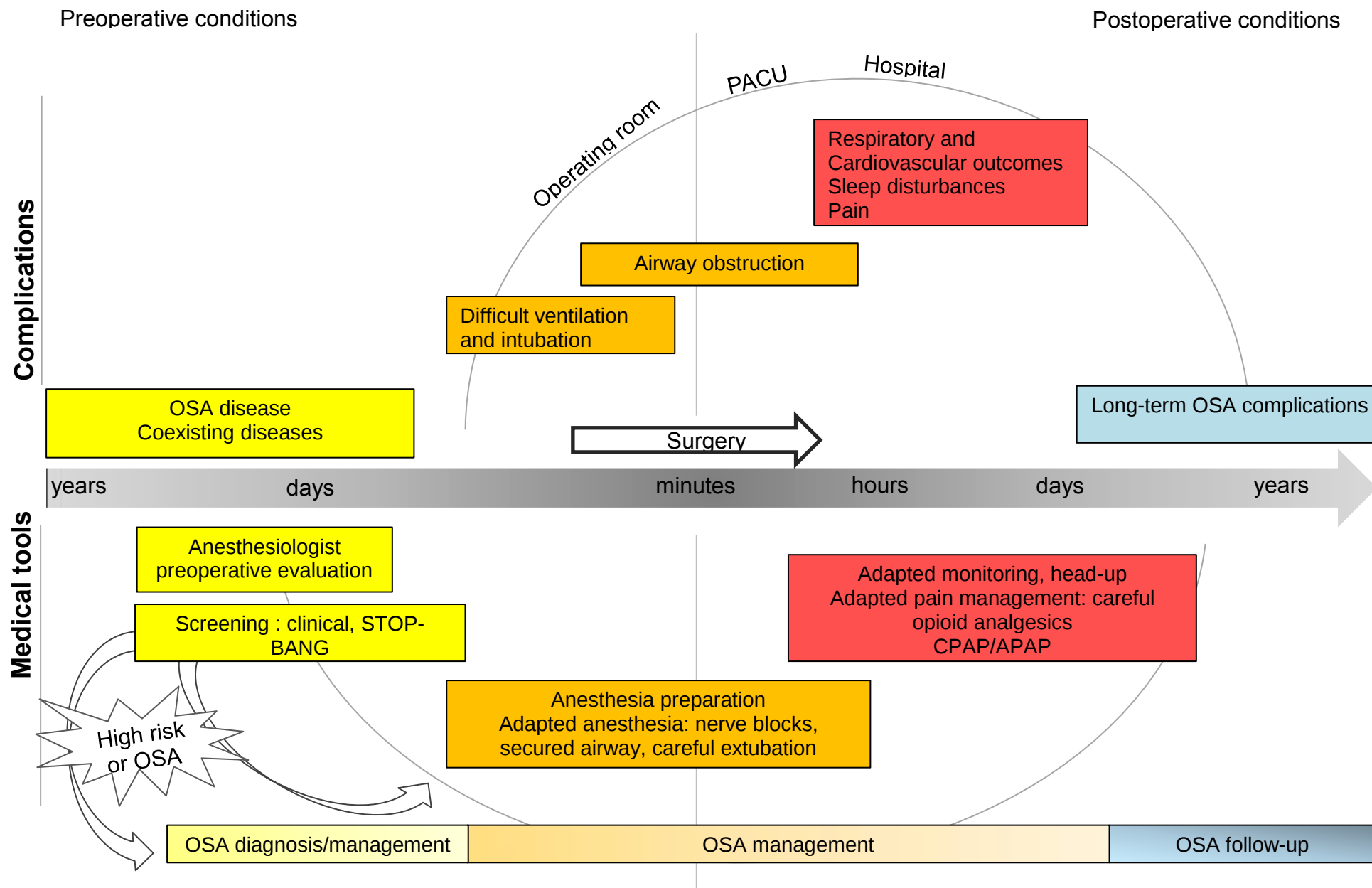
Table 2. Studies reporting association between obstructive sleep apnea and perioperative complications – Cardiac outcomes.

Author/journal/year	Study	Number patients	Control group	Osa diagnosis	Surgery	Outcomes	Results
Mutter Anesthesiology 2014 (15)	Historical matched cohort study	2,640 OSA, 1571 undiagnosed OSA and 16,277 control	Yes	Polysomnography	All (also emergency) except surgery used to treat OSA, intracranial, cardiac	Clinically significant postoperative complications (cardiac and respiratory)	The risk of cardiovascular complications was increased only in undiagnosed OSA for cardiac arrest and shock (OR 2.40:1.22–4.72), but not significant for atrial fibrillation, cerebro-vascular events and acute coronary syndrome.
Memtsoudis Anaesthesia and analgesia 2014 (8)	Retrospective	530,089	Yes	Diagnosis code for OSA in the data	Orthopedic (hip and knee arthroplasty)	Patient, procedure, and health care system-related demographics and outcomes were compared	Cardiac complications OR 1.59 (95% ci, 1.48-1.71).
Van oosten Am j cardiol 2014 (16)	Prospective	277	Yes	Low-risk berlin questionnaire	Coronary artery bypass grafting (CABG)	To determine whether the presence of OSA predicts the occurrence of post-CABG atrial fibrillation (PCAF)	OSA was found to be a strong predictor of PCAF (45.5% vs 29.7%, p = 0.007).
Uchoa Chest 2015 (17)	Prospective	67	Yes	Polysomnography	CABG	The primary endpoint was major adverse cardiac or cerebrovascular events - MACCE	OSA is independently associated with a higher rate of long-term cardiovascular events after CABG: MACCE (35% vs. 16%; p=0.02), new revascularization (19 vs. 0%; p=0.01), episodes of typical angina (30 vs. 7%; p=0.02) and atrial fibrillation (22 vs. 0%; p=0.0068).

Table 3. Studies reporting association between obstructive sleep apnea and perioperative complications – Respiratory outcomes.

Author/Journal/Year	Study	Number patients	Control group	OSA diagnosis	Surgery	Outcomes	Results
Memtsoudis Anesth Analg 2011 (19)	Retrospective, case-control	>6,000,000	Yes	Diagnosis code for OSA	Orthopedic and general surgeries	To analyze perioperative pulmonary outcomes of patients with SA.	OSA is an independent risk factor for perioperative pulmonary complications : OR for aspiration pneumonia (respectively orthopaedic and general surgery): 1.41 [1.35, 1.47] and 1.37 [1.33, 1.41]; for ARDS: 2.39 [2.28, 2.51] and 1.58 [1.54, 1.62]; for PE: OR 1.22 [1.15, 1.29] and 0.90 [0.84, 0.97]; for intubation/mechanical ventilation: 5.20 [5.05, 5.37] 1.95 [1.91,1.98]
Ursavas Multidiscip Respir med 2013 (20)	Retrospective	1406	Yes	STOP questionnaire	Orthopedic surgery	To determine the relationship among postoperative pulmonary complication, snoring and STOP questionnaire	Postoperative atelectasis was significantly more prevalent in the high risk group according to STOP questionnaire (p < 0.0001).
Goudra J Anesthesiol Clin Pharmacol 2014 (21)	Retrospective cohort	119	Yes	History of OSA	Body mass index (BMI) >40 kg/m ² out-patient GI endoscopy	Airway management technique as well as hypoxemic and cardiovascular events.	Pre-operative history of OSA irrespective of associated BMI values can be potentially used as a predictor of intra-procedural desaturation.
Memtsoudis Anaesthesia and Analgesia 2014 (8)	Retrospective	530,089	Yes	Diagnosis code for OSA in the data	Orthopedic (hip and knee arthroplasty)	Patient, procedure, and health care system-related demographics and outcomes were compared	OR respiratory complications of 1.86 (95% CI, 1.65-2.09) at hospital discharge.
Liao Can Anesthesiology 2009 (22)	Retrospective matched cohort	240/240	Yes	ICD-9 codes	Elective surgery	To test the hypothesis that OSA is a risk factor for the development of postoperative complications.	The OSA patients who did not use home continuous positive airway pressure (CPAP) devices prior to surgery but required the use of a CPAP device after surgery had the highest rate of complications (desaturations 17% vs 8%).
Squadron JAMA 2005 (96)	Controlled randomised trial on patients who develop acute hypoxemia after surgery	105/104	Yes, oxygen	No OSA patients	Major abdominal surgery	Incidence of endotracheal intubation Secondary end points were ICU and hospital lengths of stay, incidence of pneumonia, infection and sepsis, and hospital mortality	Continuous positive airway pressure (CPAP) may decrease the incidence of endotracheal intubation (1% vs 10%; P = .005) and pneumonia (2% vs 10%, RR, 0.19; 95% CI, 0.04-0.88; P = .02).
Rennotte Chest 1995 (93)	Retrospective case-control	30	Yes	Polysomnography	Various type of surgery including cardiac surgery	Postoperative outcomes of each patient	We conclude that CPAP started before surgery and resumed immediately after extubation allows to us to safely manage a variety of surgical procedures in patients with OSA, and to freely use sedative, analgesic, and anesthetic drugs without major complications.
Weingarten Anesth Analg 2015 (91)	Retrospective matched cohort	134/268	Yes	OSA history		To identify patient and procedural characteristics associated with postoperative respiratory depression or sedation requiring naloxone intervention.	Presence of obstructive sleep apnea (OR = 2.45; 95% CI, 1.27-4.66; P = 0.008).

Figure 3. Synthesis of obstructive sleep apnea patient perioperative management



10. Bibliography

1. Partinen M. Epidemiology of sleep disorders. *Handb Clin Neurol*. 2011;98:275-314.
2. Wang CL, Li XZ, Cai XL, Pan XL, Min J. Anesthesiologist's knowledge and attitudes about obstructive sleep apnea: a survey study. *Sleep Breath Schlaf Atm*. mars 2012;16(1):41-6.
3. Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, Mehta J, Gay PC, Hernandez AV. Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *Br J Anaesth*. déc 2012;109(6):897-906.
4. Hai F, Porhomayon J, Vermont L, Frydrych L, Jaoude P, El-Solh AA. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Anesth*. déc 2014;26(8):591-600.
5. Gaddam S, Gunukula SK, Mador MJ. Post-operative outcomes in adult obstructive sleep apnea patients undergoing non-upper airway surgery: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath Schlaf Atm*. sept 2014;18(3):615-33.
6. Kaw R, Pasupuleti V, Walker E, Ramaswamy A, Foldvary-Schafer N. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. févr 2012;141(2):436-41.
7. Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc*. sept 2001;76(9):897-905.
8. Memtsoudis SG, Stundner O, Rasul R, Chiu Y-L, Sun X, Ramachandran S-K, et al. The impact of sleep apnea on postoperative utilization of resources and adverse outcomes. *Anesth Analg*. févr 2014;118(2):407-18.
9. Mador MJ, Goplani S, Gottumukkala VA, El-Solh AA, Akashdeep K, Khadka G, et al. Postoperative complications in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath Schlaf Atm*. mai 2013;17(2):727-34.
10. Lockhart EM, Willingham MD, Abdallah AB, Helsten DL, Bedair BA, Thomas J, et al. Obstructive sleep apnea screening and postoperative mortality in a large surgical cohort. *Sleep Med*. mai 2013;14(5):407-15.
11. Kaw R, Golish J, Ghamande S, Burgess R, Foldvary N, Walker E. Incremental risk of obstructive sleep apnea on cardiac surgical outcomes. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. déc 2006;47(6):683-9.
12. Amra B, Niknam N, Sadeghi MMM, Rabbani M, Fietze I, Penzel T. Obstructive sleep apnea and postoperative complications in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a need for preventive strategies. *Int J Prev Med*. nov 2014;5(11):1446-51.
13. Flink BJ, Rivelli SK, Cox EA, White WD, Falcone G, Vail TP, et al. Obstructive sleep apnea and incidence of postoperative delirium after elective knee replacement in the nondemented elderly. *Anesthesiology*. avr 2012;116(4):788-96.
14. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med*. janv 1998;157(1):111-5.
15. Mutter TC, Chateau D, Moffatt M, Ramsey C, Roos LL, Kryger M. A matched cohort study of postoperative outcomes in obstructive sleep apnea: could preoperative diagnosis and treatment prevent complications? *Anesthesiology*. oct 2014;121(4):707-18.
16. Van Oosten EM, Hamilton A, Petsikas D, Payne D, Redfearn DP, Zhang S, et al. Effect of preoperative obstructive sleep apnea on the frequency of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 15 mars 2014;113(6):919-23.

17. Uchôa CHG, Danzi-Soares N de J, Nunes FS, de Souza AAL, Nerbass FB, Pedrosa RP, et al. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Cardiovascular Events after Coronary Artery Bypass Surgery. *Chest*. 22 janv 2015;
18. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. févr 2014;120(2):268-86.
19. Memtsoudis S, Liu SS, Ma Y, Chiu YL, Walz JM, Gaber-Baylis LK, et al. Perioperative pulmonary outcomes in patients with sleep apnea after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. janv 2011;112(1):113-21.
20. Ursavaş A, Güven T, Coskun F, Ege E, Yılmazlar A. Association between self reported snoring, STOP questionnaire and postoperative pulmonary complications in patients submitted to orthopaedic surgery. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):3.
21. Goudra BG, Singh PM, Penugonda LC, Speck RM, Sinha AC. Significantly reduced hypoxemic events in morbidly obese patients undergoing gastrointestinal endoscopy: Predictors and practice effect. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. janv 2014;30(1):71-7.
22. Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, Zilberman P, Chung F. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anaesth J Can Anesth*. nov 2009;56(11):819-28.
23. Norton JR, Ward DS, Karan S, Voter WA, Palmer L, Varlese A, et al. Differences between midazolam and propofol sedation on upper airway collapsibility using dynamic negative airway pressure. *Anesthesiology*. juin 2006;104(6):1155-64.
24. Dhonneur G, Combes X, Leroux B, Duvaldestin P. Postoperative obstructive apnea. *Anesth Analg*. sept 1999;89(3):762-7.
25. Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2001;164(2):250-5.
26. Eastwood PR, Szollosi I, Platt PR, Hillman DR. Comparison of upper airway collapse during general anaesthesia and sleep. *Lancet*. 6 avr 2002;359(9313):1207-9.
27. Ramachandran SK, Josephs LA. A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. avr 2009;110(4):928-39.
28. Singh M, Liao P, Kobah S, Wijeyesundera DN, Shapiro C, Chung F. Proportion of surgical patients with undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth*. avr 2013;110(4):629-36.
29. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology*. mai 2008;108(5):822-30.
30. Munish M, Sharma V, Yarussi KM, Sifain A, Porhomayon J, Nader N. The use of practice guidelines by the American Society of Anesthesiologists for the identification of surgical patients at high risk of sleep apnea. *Chron Respir Dis*. 2012;9(4):221-30.
31. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. mai 2008;108(5):812-21.
32. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *BJA Br J Anaesth*. mai 2012;108(5):768-75.
33. Kulkarni GV, Horst A, Eberhardt JM, Kumar S, Sarker S. Obstructive sleep apnea in general surgery patients: is it more common than we think? *Am J Surg*. mars 2014;207(3):436-40; discussion 439-40.

34. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth J Can Anesth*. mai 2010;57(5):423-38.
35. Chung F, Yang Y, Brown R, Liao P. Alternative scoring models of STOP-bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2014;10(9):951-8.
36. Chung F, Chau E, Yang Y, Liao P, Hall R, Mokhlesi B. Serum bicarbonate level improves specificity of STOP-Bang screening for obstructive sleep apnea. *Chest*. mai 2013;143(5):1284-93.
37. Nuckton TJ, Glidden DV, Browner WS, Claman DM. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep*. juill 2006;29(7):903-8.
38. Chia P, Seet E, Macachor JD, Iyer US, Wu D. The association of pre-operative STOP-BANG scores with postoperative critical care admission. *Anaesthesia*. sept 2013;68(9):950-2.
39. Vasu TS, Doghramji K, Cavallazzi R, Grewal R, Hirani A, Leiby B, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and postoperative complications: clinical use of the STOP-BANG questionnaire. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. oct 2010;136(10):1020-4.
40. Seet E, Chua M, Liaw CM. High STOP-BANG questionnaire scores predict intraoperative and early postoperative adverse events. *Singapore Med J*. avr 2015;56(4):212-6.
41. Chung F, Elsaid H. Screening for obstructive sleep apnea before surgery: why is it important? *Curr Opin Anaesthesiol*. juin 2009;22(3):405-11.
42. Stierer TL, Wright C, George A, Thompson RE, Wu CL, Collop N. Risk assessment of obstructive sleep apnea in a population of patients undergoing ambulatory surgery. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 oct 2010;6(5):467-72.
43. Sériès F, Kimoff RJ, Morrison D, Leblanc MH, Smilovitch M, Howlett J, et al. Prospective evaluation of nocturnal oximetry for detection of sleep-related breathing disturbances in patients with chronic heart failure. *Chest*. mai 2005;127(5):1507-14.
44. Hwang D, Shakir N, Limann B, Sison C, Kalra S, Shulman L, et al. Association of sleep-disordered breathing with postoperative complications. *Chest*. mai 2008;133(5):1128-34.
45. Kim JA, Lee JJ. Preoperative predictors of difficult intubation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Can J Anaesth J Can Anesth*. avr 2006;53(4):393-7.
46. Siyam MA, Benhamou D. Difficult endotracheal intubation in patients with sleep apnea syndrome. *Anesth Analg*. oct 2002;95(4):1098-102, table of contents.
47. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J*. juill 1985;32(4):429-34.
48. Toshniwal G, McKelvey GM, Wang H. STOP-Bang and prediction of difficult airway in obese patients. *J Clin Anesth*. août 2014;26(5):360-7.
49. Acar HV, Yarkan Uysal H, Kaya A, Ceyhan A, Dikmen B. Does the STOP-Bang, an obstructive sleep apnea screening tool, predict difficult intubation? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. juill 2014;18(13):1869-74.
50. Chung F, Yegneswaran B, Herrera F, Shenderey A, Shapiro CM. Patients with difficult intubation may need referral to sleep clinics. *Anesth Analg*. sept 2008;107(3):915-20.
51. Kurtipek O, Isik B, Arslan M, Unal Y, Kizil Y, Kemaloglu Y. A study to investigate the relationship between difficult intubation and prediction criterion of difficult intubation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. juill 2012;17(7):615-20.

52. Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, Laffan A, Fonti S, Frame LA, et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 févr 2009;179(3):228-34.
53. Borel J-C, Tamisier R, Gonzalez-Bermejo J, Baguet J-P, Monneret D, Arnol N, et al. Noninvasive ventilation in mild obesity hypoventilation syndrome: a randomized controlled trial. *Chest.* mars 2012;141(3):692-702.
54. Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, Byers PM. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg.* sept 2008;74(9):834-8.
55. Hallowell PT, Stellato TA, Petrozzi MC, Schuster M, Graf K, Robinson A, et al. Eliminating respiratory intensive care unit stay after gastric bypass surgery. *Surgery.* oct 2007;142(4):608-12; discussion 612.e1.
56. Nepomnayshy D, Hesham W, Erickson B, MacDonald J, Iorio R, Brams D. Sleep apnea: is routine preoperative screening necessary? *Obes Surg.* mars 2013;23(3):287-91.
57. Neligan PJ, Porter S, Max B, Malhotra G, Greenblatt EP, Ochroch EA. Obstructive sleep apnea is not a risk factor for difficult intubation in morbidly obese patients. *Anesth Analg.* oct 2009;109(4):1182-6.
58. De Jong A, Molinari N, Pouzeratte Y, Verzilli D, Chanques G, Jung B, et al. Difficult intubation in obese patients: incidence, risk factors, and complications in the operating theatre and in intensive care units. *Br J Anaesth.* févr 2015;114(2):297-306.
59. Weingarten TN, Hawkins NM, Beam WB, Brandt HA, Koepp DJ, Kellogg TA, et al. Factors Associated with Prolonged Anesthesia Recovery Following Laparoscopic Bariatric Surgery: a Retrospective Analysis. *Obes Surg.* 13 nov 2014;
60. Weingarten TN, Flores AS, McKenzie JA, Nguyen LT, Robinson WB, Kinney TM, et al. Obstructive sleep apnoea and perioperative complications in bariatric patients. *Br J Anaesth.* janv 2011;106(1):131-9.
61. Ahmad S, Nagle A, McCarthy RJ, Fitzgerald PC, Sullivan JT, Prystowsky J. Postoperative hypoxemia in morbidly obese patients with and without obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg.* juill 2008;107(1):138-43.
62. Mokhlesi B, Hovda MD, Vekhter B, Arora VM, Chung F, Meltzer DO. Sleep-disordered breathing and postoperative outcomes after bariatric surgery: analysis of the nationwide inpatient sample. *Obes Surg.* nov 2013;23(11):1842-51.
63. Fortier J, Chung F, Su J. Unanticipated admission after ambulatory surgery--a prospective study. *Can J Anaesth J Can Anesth.* juill 1998;45(7):612-9.
64. Bryson GL, Gomez CP, Jee RM, Blackburn J, Taljaard M, Forster AJ. Unplanned admission after day surgery: a historical cohort study in patients with obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth J Can Anesth.* sept 2012;59(9):842-51.
65. Sabers C, Plevak DJ, Schroeder DR, Warner DO. The diagnosis of obstructive sleep apnea as a risk factor for unanticipated admissions in outpatient surgery. *Anesth Analg.* mai 2003;96(5):1328-35, table of contents.
66. Mehta PP, Kochhar G, Kalra S, Maurer W, Tetzlaff J, Singh G, et al. Can a validated sleep apnea scoring system predict cardiopulmonary events using propofol sedation for routine EGD or colonoscopy? A prospective cohort study. *Gastrointest Endosc.* mars 2014;79(3):436-44.
67. Liu SS, Chisholm MF, John RS, Ngeow J, Ma Y, Memtsoudis SG. Risk of postoperative hypoxemia in ambulatory orthopedic surgery patients with diagnosis of obstructive sleep apnea: a retrospective observational study. *Patient Saf Surg.* 2010;4(1):9.

68. Kurrek MM, Cobourn C, Wojtasik Z, Kiss A, Dain SL. Morbidity in patients with or at high risk for obstructive sleep apnea after ambulatory laparoscopic gastric banding. *Obes Surg.* oct 2011;21(10):1494-8.
69. Sato Y, Ikeda A, Ishikawa T, Isono S. How can we improve mask ventilation in patients with obstructive sleep apnea during anesthesia induction? *J Anesth.* févr 2013;27(1):152-6.
70. Isono S, Tanaka A, Ishikawa T, Tagaito Y, Nishino T. Sniffing position improves pharyngeal airway patency in anesthetized patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* sept 2005;103(3):489-94.
71. Tagaito Y, Isono S, Tanaka A, Ishikawa T, Nishino T. Sitting posture decreases collapsibility of the passive pharynx in anesthetized paralyzed patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* oct 2010;113(4):812-8.
72. Isono S, Tanaka A, Nishino T. Lateral position decreases collapsibility of the passive pharynx in patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* oct 2002;97(4):780-5.
73. Phillips BA, Okeson J, Paesani D, Gilmore R. Effect of sleep position on sleep apnea and parafunctional activity. *Chest.* sept 1986;90(3):424-9.
74. Kobayashi M, Ayuse T, Hoshino Y, Kurata S, Moromugi S, Schneider H, et al. Effect of head elevation on passive upper airway collapsibility in normal subjects during propofol anesthesia. *Anesthesiology.* août 2011;115(2):273-81.
75. Hiremath AS, Hillman DR, James AL, Noffsinger WJ, Platt PR, Singer SL. Relationship between difficult tracheal intubation and obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* mai 1998;80(5):606-11.
76. Gentil B, Tehindrazanarivelo A, Lienhart A, Meyer B, Fleury B. [Respiratory effects of midazolam in patients with obstructive sleep apnea syndromes]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* 1994;13(3):275-9.
77. Wu A, Drummond GB. Sleep arousal after lower abdominal surgery and relation to recovery from respiratory obstruction. *Anesthesiology.* déc 2003;99(6):1295-302.
78. Pawlik MT, Hansen E, Waldhauser D, Selig C, Kuehnel TS. Clonidine premedication in patients with sleep apnea syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* nov 2005;101(5):1374-80.
79. Jayaraman L, Sinha A, Punhani D. A comparative study to evaluate the effect of intranasal dexmedetomidine versus oral alprazolam as a premedication agent in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* avr 2013;29(2):179-82.
80. Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V, Cuvillon P, Carles M, Ripart J, et al. Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 3 mars 2015;313(9):916-25.
81. Memtsoudis SG, Stundner O, Rasul R, Sun X, Chiu Y-L, Fleischut P, et al. Sleep Apnea and Total Joint Arthroplasty under Various Types of Anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2013;38(4):274-81.
82. Berend KR, Ajluni AF, Núñez-García LA, Lombardi AV, Adams JB. Prevalence and management of obstructive sleep apnea in patients undergoing total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* sept 2010;25(6 Suppl):54-7.
83. Orlov D, Ankichetty S, Chung F, Brull R. Cardiorespiratory complications of neuraxial opioids in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review. *J Clin Anesth.* nov 2013;25(7):591-9.
84. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA.* 12 nov 2003;290(18):2455-63.

85. Richman JM, Liu SS, Courpas G, Wong R, Rowlingson AJ, McGready J, et al. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth Analg.* janv 2006;102(1):248-57.
86. Gali B, Whalen FX, Gay PC, Olson EJ, Schroeder DR, Plevak DJ, et al. Management plan to reduce risks in perioperative care of patients with presumed obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 oct 2007;3(6):582-8.
87. Doufas AG, Tian L, Padrez KA, Suwanprathes P, Cardell JA, Maecker HT, et al. Experimental pain and opioid analgesia in volunteers at high risk for obstructive sleep apnea. *PloS One.* 2013;8(1):e54807.
88. Bernards CM, Knowlton SL, Schmidt DF, DePaso WJ, Lee MK, McDonald SB, et al. Respiratory and sleep effects of remifentanyl in volunteers with moderate obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* janv 2009;110(1):41-9.
89. Blake DW, Yew CY, Donnan GB, Williams DL. Postoperative analgesia and respiratory events in patients with symptoms of obstructive sleep apnoea. *Anaesth Intensive Care.* sept 2009;37(5):720-5.
90. Blake DW, Chia PH, Donnan G, Williams DL. Preoperative assessment for obstructive sleep apnoea and the prediction of postoperative respiratory obstruction and hypoxaemia. *Anaesth Intensive Care.* mai 2008;36(3):379-84.
91. Weingarten TN, Herasevich V, McGlinch MC, Beatty NC, Christensen ED, Hannifan SK, et al. Predictors of Delayed Postoperative Respiratory Depression Assessed from Naloxone Administration. *Anesth Analg.* 19 mai 2015;
92. Proczko MA, Stepaniak PS, de Quelerij M, van der Lely FH, Smulders JF, Kaska L, et al. STOP-Bang and the effect on patient outcome and length of hospital stay when patients are not using continuous positive airway pressure. *J Anesth.* 29 mai 2014;
93. Rennotte MT, Baele P, Aubert G, Rodenstein DO. Nasal continuous positive airway pressure in the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea submitted to surgery. *Chest.* févr 1995;107(2):367-74.
94. Ferreyra GP, Baussano I, Squadrone V, Richiardi L, Marchiaro G, Del Sorbo L, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of respiratory complications after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* avr 2008;247(4):617-26.
95. Neligan PJ, Malhotra G, Fraser M, Williams N, Greenblatt EP, Cereda M, et al. Continuous positive airway pressure via the Boussignac system immediately after extubation improves lung function in morbidly obese patients with obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesthesiology.* avr 2009;110(4):878-84.
96. Squadrone V, Coha M, Cerutti E, Schellino MM, Biolino P, Occella P, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2 févr 2005;293(5):589-95.
97. Liao P, Luo Q, Elsaid H, Kang W, Shapiro CM, Chung F. Perioperative auto-titrated continuous positive airway pressure treatment in surgical patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* oct 2013;119(4):837-47.
98. Adesanya AO, Lee W, Greilich NB, Joshi GP. Perioperative management of obstructive sleep apnea. *Chest.* déc 2010;138(6):1489-98.
99. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. The sleep supine position has a major effect on optimal nasal continuous positive airway pressure : relationship with rapid eye movements and non-rapid eye movements sleep, body mass index, respiratory disturbance index, and age. *Chest.* oct 1999;116(4):1000-6.

100. O’Gorman SM, Gay PC, Morgenthaler TI. Does autotitrating positive airway pressure therapy improve postoperative outcome in patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome? A randomized controlled clinical trial. *Chest*. juill 2013;144(1):72-8.
101. Ramachandran SK, Haider N, Saran KA, Mathis M, Kim J, Morris M, et al. Life-threatening critical respiratory events: a retrospective study of postoperative patients found unresponsive during analgesic therapy. *J Clin Anesth*. mai 2011;23(3):207-13.
102. Taenzer AH, Pyke JB, McGrath SP, Blike GT. Impact of pulse oximetry surveillance on rescue events and intensive care unit transfers: a before-and-after concurrence study. *Anesthesiology*. févr 2010;112(2):282-7.
103. Shearer E, Magee CJ, Lacasia C, Raw D, Kerrigan D. Obstructive sleep apnea can be safely managed in a level 2 critical care setting after laparoscopic bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatric Surg*. déc 2013;9(6):845-9.
104. McEntire DM, Kirkpatrick DR, Kerfeld MJ, Hambsch ZJ, Reisbig MD, Agrawal DK, et al. Effect of sedative-hypnotics, anesthetics and analgesics on sleep architecture in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Clin Pharmacol*. nov 2014;7(6):787-806.
105. Chung F, Liao P, Yegneswaran B, Shapiro CM, Kang W. Postoperative changes in sleep-disordered breathing and sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. févr 2014;120(2):287-98.
106. Roggenbach J, Saur P, Hofer S, Bruckner T, Preusch M, Carbone R, et al. Incidence of perioperative sleep-disordered breathing in patients undergoing major surgery: a prospective cohort study. *Patient Saf Surg*. 2014;8:13.
107. Knill RL, Moote CA, Skinner MI, Rose EA. Anesthesia with abdominal surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology*. juill 1990;73(1):52-61.

Etude 3A – Anesthésie Arythmies Apnées

Liste des abréviations utilisées par ordre d'apparition dans le document:

SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil

HTA: Hypertension Artérielle

PPC: Pression Positive Continue

IAH: Index Apnées-Hypopnées

SFAR: Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SPLF: Société de Pneumologie en Langue Française

ASA : American Society of Anesthesiologists

IDO : Index de Désaturation en Oxygène

ECG: Electrocardiogramme

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

ARC: Attaché de Recherche Clinique

e-CRF: electronic Case Report Form

ORL: Oto-Rhino-Laryngologie

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

SpO₂ : Saturation pulsatile en Oxygène

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CSP : Code de la santé publique

EvI : Evénement indésirable

EIG : Evénement indésirable grave

Evolution de la sévérité du Syndrome d'Apnées Obstructives du
Sommeil et de son impact sur les évènements cardiaques rythmiques
après chirurgie sous anesthésie générale (Etude 3A)

1. Introduction

Le Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil (SAOS) est fréquent (1) et constitue un facteur de risque de complications péri-opératoires. Ce risque est lié à la pathogénie du SAOS provoquant intubation difficile et complications cardiorespiratoires postopératoires (2) (3) (4), à sa morbidité propre cardio-vasculaire (5) (6), et à son association étroite avec l'obésité.

Dans ce domaine, très peu de données sont issues d'essais contrôlés randomisés. Nous avons besoin de preuves physiopathologiques sur les complications postopératoires pour préciser les phénomènes observés et émettre de claires recommandations. Pour les compléter, il est nécessaire de valider une prise en charge précise tenant compte du risque général et particulièrement du postopératoire immédiat (surveillance). Parmi les essais interventionnels en cours, l'un porte notamment sur l'étude des thérapeutiques de pression positive péri-opératoire (Chung NCT01249924).

L'étude 3A que nous proposons aidera à répondre à certaines interrogations sur les concepts physiopathologiques. Nous savons que le risque d'HTA et cardio-vasculaire global est augmenté chez les patients atteints de SAOS (5), que ceux-ci sont exposés à une augmentation de leur activité sympathique du fait de l'hypoxie intermittente (7), qu'ils présentent une dysrégulation glycémique (8) et surtout que ce sont des patients présentant des comorbidités cardio-vasculaires intriquées. Nous savons aussi que l'index apnées-hypopnées

(IAH) s'aggrave en postopératoire (9) et que la sensibilité aux morphiniques des patients SAOS est accrue (10).

Mais qu'en est-il de la physiopathologie fine des troubles cardiaques observés ? Peut-on retrouver des anomalies infra-cliniques rythmiques cardiaques liées aux épisodes d'hypoxie ? Cette étude, évaluant un outil de dépistage préopératoire permettra d'étudier spécifiquement ces anomalies rythmiques infra-cliniques et d'en préciser les liens avec les épisodes d'hypoxie nocturne. En parallèle nous évaluerons la prévalence du SAOS et l'aggravation postopératoire du SAOS.

2. Justification de l'étude

Il existe une augmentation des complications cardiorespiratoires post-opératoires chez les patients atteints de SAOS méconnu (2). L'aggravation post-opératoire du SAOS est potentiellement déterminante dans ces complications (9). Dans le domaine de l'anesthésie, les patients atteints de SAOS non dépisté sont connus pour faire des complications cardio-respiratoires postopératoires. Les recommandations d'experts (SFAR, SPLF, ASA Guidelines 2014 (11)) préconisent un report d'intervention pour tout patient suspect de SAOS afin de réaliser les explorations complémentaires et de démarrer un éventuel traitement par PPC (pression positive continue). Ceci a des conséquences pour le patient (report d'intervention parfois difficile, retard au traitement de la pathologie) et pour la structure hospitalière (organisationnelles). Dépister les patients susceptibles de SAOS lors de la nuit suivant la consultation d'anesthésie permettrait à terme de développer une prise en charge clinique dans laquelle les patients atteints de SAOS modéré ou sévère seraient rapidement appareillés en préopératoire avec un bénéfice attendu sur les complications cardio-respiratoires péri-opératoires (12). Les patients porteurs d'un SAOS sévère seraient donc dépistés lors de la consultation d'anesthésie.

Le SAOS est connu pour favoriser les troubles du rythme (13) et de la conduction (14) cardiaques. Parmi les anomalies du rythme cardiaque seront recherchées les pauses sinusales et bradycardie, les extrasystoles supraventriculaires isolées et les tachycardies paroxystiques, les extrasystoles ventriculaires isolées, en salves ou bigéminées et enfin les troubles de la dynamique du QT (relation QT-RR). Les études physiologiques expliquent cette association par le remodelage atrial induit par le SAOS (15), la dysfonction diastolique, l'activation du système sympathique, l'inflammation et l'hypertension. L'impact du SAOS sur les troubles du rythme cardiaque est démontré (13) et a fait le sujet de nombreux travaux (16)(17)(18). Une étude de cohorte a même évoqué le lien entre SAOS et mort subite (19). L'originalité de ce travail est basée sur le lien entre SAOS et troubles du rythme cardiaque infra-clinique. Les anomalies rythmiques cardiaques pourraient être un facteur de complication post-opératoire.

Nous cherchons à établir un lien entre les désaturations nocturnes de ces patients et ces événements rythmiques. Nous rechercherons également s'il existe une aggravation de la sévérité des anomalies du rythme cardiaque en post-opératoire parallèle à celle du SAOS.

Un article a été récemment publié par Chung dans *Anesthesiology* en 2014 (20) analysant la structure du sommeil en post-opératoire dans deux groupes : SAOS et non SAOS (diagnostiqués par polysomnographie). Il retrouve une aggravation de l'IAH et de l'hypoxie post-opératoire dans les deux groupes, surtout lors de la troisième nuit postopératoire. Différentes causes à cette aggravation du troubles du sommeil sont supposées (stress et rebond de sommeil, médicamenteux, facteurs de l'inflammation, chirurgie...). Les effets sont persistants jusqu'au 7^{ème} jour post-opératoire (effet rebond avec majoration du sommeil paradoxal) et concernent les SAOS modérés et sévères. Ceci pose la question des conséquences de cette aggravation et de la nécessité de dépister les patients à risque.

Le SAOS étant sous-diagnostiqué (21), nous évaluons l'efficacité d'un moyen simple de l'hypoxémie nocturne (oxymétrie, index de désaturations en oxygène : IDO) associée à une recherche des anomalies du rythme cardiaque en rapport avec les épisodes d'hypoxie. Nous recherchons une aggravation du SAOS en post-opératoire immédiat ainsi que des événements rythmiques en rapport avec l'hypoxie.

Nous évaluons l'impact d'un SAOS dépisté non traité sur les complications cardiorespiratoires post-opératoires. Les complications classiques sont d'origine respiratoire (désaturation et détresse respiratoire aiguë des 24 premières heures), cardiaque (troubles du rythme et de la conduction) et l'aggravation de l'IAH lors de la première semaine post-opératoire (2).

En parallèle, nous amènerons des éléments de réponse sur la prise en charge du dépistage d'un SAOS en consultation anesthésie. Nous utilisons un outil de dépistage de la société Novacor® (système Vista-O₂). Celui-ci permet l'enregistrement d'une oxymétrie nocturne et d'un Holter-ECG. Il est également pourvu d'une canule nasale qui permet de qualifier les événements respiratoires (apnées et hypopnées) et donc de fournir un IAH.

Notre étude s'inscrit dans la thématique de celle parue dans *Anesthesiology* en 2014 (20). Nous étudions les interactions entre désaturations nocturnes liées aux apnées et troubles du rythme infra-cliniques enregistrés sur l'Holter-ECG. Nous évaluons également l'aggravation de ces troubles du rythme et du SAOS en post-opératoire.

Par ailleurs, nous évaluons une procédure de dépistage de ces patients en consultation d'anesthésie avec un moyen simple, réalisable en ambulatoire.

3. Objectifs

Objectif Principal :

- Evaluer les anomalies rythmiques cardiaques infra-cliniques associées aux épisodes d'hypoxie nocturnes.

Critère de Jugement Principal : Aggravation des troubles du rythme cardiaque infra-cliniques en rapport avec l'aggravation de l'IDO lors de la première et troisième nuit post-opératoires.

Objectifs Secondaires :

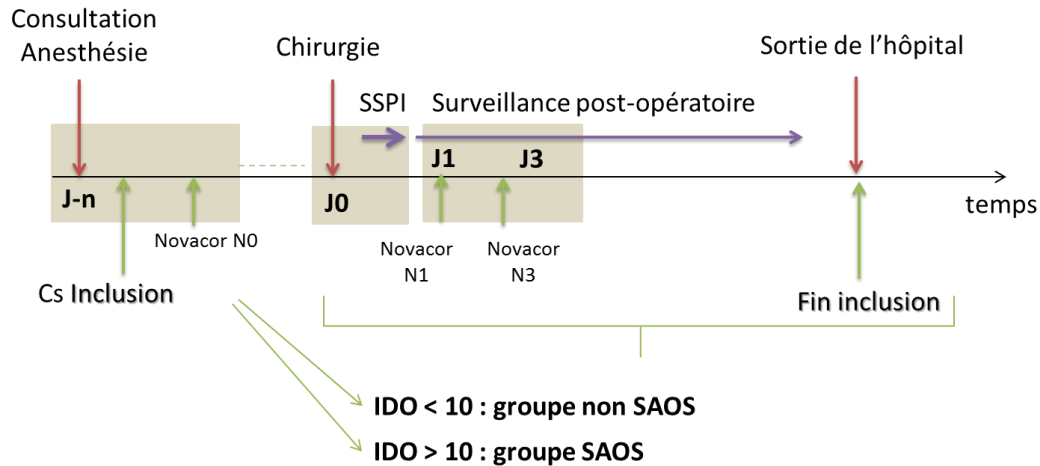
- Evaluer l'efficacité d'un moyen simple de dépistage du SAOS en consultation d'anesthésie.
- Analyser la prévalence du SAOS non diagnostiqué et de ses complications cardio-respiratoires post-opératoires.

Critères de Jugement Secondaires :

- Lien entre les troubles respiratoires nocturnes et les événements rythmiques cardiaques
- Événements cardio-respiratoires post-opératoires (pneumopathie, atélectasies, hypoxie, hypoventilation alvéolaire, séjours en réanimation, troubles cardiaques) jusqu'à la sortie de l'hôpital
- Prévalence du SAOS sévère et modéré dans la population étudiée
- Evaluation d'un mode de dépistage du SAOS en consultation d'anesthésie.

4. Plan expérimental

a. Organisation générale de l'étude



Déroulement de l'étude :

Cette étude se déroule au CHU de Grenoble. Les services participant à cette étude sont le Pôle d'Anesthésie-Réanimation et le Pôle Thorax et Vaisseaux.

L'étude est proposée à tout patient de 45 ans et plus (non SAOS traité ou Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive sévère) venant pour une consultation d'anesthésie préopératoire dans les services de chirurgie vasculaire, orthopédie, urologie et digestif.

La visite de pré-inclusion :

Le patient est dirigé auprès d'un des investigateurs. Le médecin investigateur informe le patient et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du patient dans le cadre d'une recherche biomédicale et vérifie les critères d'éligibilité. Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement, ainsi qu'un questionnaire de pré-sélection sont alors remis au sujet par le médecin investigateur.

Après cette séance d'information, le patient dispose s'il le souhaite d'un délai de réflexion. Le médecin investigateur est responsable de l'obtention du consentement éclairé écrit du patient. Le formulaire de consentement doit être signé conjointement entre le médecin et le patient avant la réalisation de tout examen clinique ou paraclinique nécessité par la recherche.

Inclusion :

Après signature du consentement, et après avoir complété un questionnaire de pré-inclusion pour l'information et l'inclusion du patient, il est adressé auprès d'un attaché de recherche clinique (ARC) pour la remise de l'appareil Novacor®.

La nuit suivant sa consultation (Jn), il doit porter le Novacor® à son domicile qui dépistera un trouble respiratoire éventuel et des possibles anomalies rythmiques cardiaques par Holter-ECG. Selon les résultats de l'index de désaturation en oxygène (IDO) :

- $>10/h$: SAOS: poursuite du protocole comme « sujet SAOS »
- $< 10/h$: pas de SAOS : poursuite du protocole comme « sujet non SAOS».

Les patients les plus sévères ($IDO > 40/h$) ne sont pas inclus dans le protocole. Ils sont dépistés en préopératoire et dirigés vers une évaluation diagnostique hors protocole. Ceci en accord avec les recommandations actuelles de la Société Française d'Anesthésie Réanimation.

Lors de l'hospitalisation, le patient porte le Novacor® la première et la troisième nuit post-opératoire (N1 et N3). Les pancartes de surveillance infirmières habituelles sont réalisées et relevées dans l'e-CRF.

Les patients sont suivis jusqu'à leur sortie du CHU ou au maximum 15 jours après l'intervention chirurgicale.

Balance bénéfice/risque de l'étude :

Il s'agit d'une étude interventionnelle. Celle-ci ne comporte pas de risque particulier pour le patient car celui-ci garde son parcours de soins habituel avec une mesure supplémentaire de dépistage de SAOS et de troubles du rythme cardiaque.

b. Méthodes de mise en insu :

La détection des évènements respiratoires ainsi que les analyses rythmiques seront effectuées en aveugle du groupe dans lequel le patient a été précédemment classé et du temps de mesure (Jn, N1 et N3).

c. Lieux de l'étude

- Recrutement des patients lors de la consultation pré-anesthésique des services de chirurgie orthopédique, urologique, vasculaire et digestive. Consultation centralisée d'anesthésie au CHU de Grenoble.
- Suivi de l'étude : Laboratoire du sommeil et Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Cardio-respiratoires – Pôle Locomoteur de Rééducation et Physiologie - CHU de Grenoble.

d. Procédure menée et différences par rapport à la prise en charge habituelle

Actuellement, seuls les patients suspectés de SAOS bénéficient d'une recherche diagnostique après la consultation d'anesthésie (dépistage par le STOP-BANG questionnaire (22)). Ceci nécessite parfois un report d'intervention du fait des délais des examens. Or, beaucoup de patients atteints de SAOS modérés ne sont pas dépistés par la simple visite chez un médecin (le STOP-BANG questionnaire dépiste surtout les SAOS sévères (23)). Nous proposons de tester une large population de patients à risque modéré de SAOS, afin de

dépister des patients ayant un SAOS non connu, à travers la consultation d'anesthésie. Nous proposons au sujet de porter un appareil de dépistage, la nuit suivant la consultation d'anesthésie et allons rechercher une aggravation des paramètres mesurés en post-opératoire.

Il n'existe pas d'effet indésirable puisque dans cette étude nous n'intervenons pas dans la prise en charge mais nous rajoutons un examen de dépistage non invasif.

5. Caractéristiques des sujets

a. Calcul du nombre de sujets nécessaires et justification

Les patients SAOS ont par définition, un IAH supérieur à 15. Nous avons considéré une aggravation estimée de l'IDO de 60% chez les patients SAOS modérés comme retrouvé dans l'étude de Chung en 2014 (20). Nous souhaitons recruter des patients sains (groupe contrôle) et des patients atteints de SAOS. Nous supposons que nous allons retrouver une augmentation de l'IAH, des troubles du rythme et des complications cardio-respiratoires chez les patients ayant un SAOS modéré par rapport aux sujets sains en post-opératoire (nuits N1 et N3). Avec un risque α à 0,05 et une puissance de 90%, nous arrivons au nombre de 100 sujets nécessaires (50 dans le groupe sains et 50 dans le groupe SAOS). En tenant compte des sujets qui retirent leur consentement en per-protocole, nous souhaitons inclure 120 patients.

b. Source de recrutement des sujets

Consultation centralisée d'Anesthésie, CHU de Grenoble. Services de chirurgie vasculaire, orthopédie, urologie et digestif.

c. Critères d'inclusion

Pour tous les patients :

- Patient de sexe masculin ou féminin, majeur

- Chirurgie orthopédique, urologique, vasculaire, et digestif
- Sous Anesthésie Générale
- Consentement de participation à l'étude
- Age ≥ 45 ans, score STOP-BANG ≥ 3
- Hospitalisation post-opératoire d'au moins 3 jours.
- Patient affilié à la sécurité sociale française.

Deux groupes d'inclusion selon le résultat des mesures du Novacor® :

Pour les patients sains : IDO < 10/h

Pour les patients SAOS : IDO > 10/h.

d. Critères de non inclusion

- Chirurgie ORL, prévision de ventilation mécanique prolongée (>24h) en post-opératoire
- Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive sévère (VEMS<50%)
- Unité de Soins Continus post-opératoire prévue
- Troubles neurologiques centraux
- SAOS appareillé ou autre trouble respiratoire du sommeil
- Patient ne souhaitant pas ou incapable de dormir avec l'appareil dans la semaine précédant la chirurgie
- Patients vulnérables.

6. Données techniques sur le matériel utilisé

Le matériel utilisé est le système Vista-O2®, commercialisé par la société Novacor®. Celui-ci permet l'enregistrement d'une oxymétrie nocturne et d'un Holter-ECG. Il est également pourvu d'une canule nasale qui enregistre les épisodes d'apnées et hypopnées.

NB : l'objectif de l'étude n'est pas d'évaluer ce dispositif, mais d'en utiliser ses propriétés pour répondre à notre objectif.

Il s'agit d'un enregistreur ECG ambulatoire qui enregistre également les efforts respiratoires et la saturation en oxygène. Un signal d'impédance mesure les mouvements de la poitrine et de l'abdomen. Un oxymètre de pouls (Nonin WristOx²®) permet de mesurer de manière non-invasive la SpO₂. Via une connectivité Bluetooth sans fil, les mesures vont être transmises vers le Vista-O₂ en temps réel et être stockées conjointement avec l'ECG et le signal d'impédance (24)(25). Les seuils déterminants les patients atteints de SAOS et le classement de la sévérité de ceux-ci sont globalement les mêmes que les seuils d'IAH de la polysomnographie. Il semblerait que l'appareil Vista-O₂ sous-estime légèrement ces chiffres. Nous avons donc choisi de définir notre patient SAOS avec un IDO > 10/h, et SAOS sévère quand supérieur à 40/h.

Un logiciel spécifique Holtersoft Ultima® accompagne l'appareil, ceci permettant de détecter les arythmies nocturnes. Une corrélation spécifique est également faite entre certains événements ECG et les événements de respiration/saturation (analyse du QT, variabilité RR, segment ST, troubles du rythme).

Nous aurons donc simultanément l'enregistrement des désaturations et des troubles du rythme éventuels. Le gold-standard du diagnostic des apnées du sommeil est la polysomnographie mais cet appareil s'inscrit parfaitement dans une politique de dépistage puisqu'il est réalisable facilement à domicile et permet d'avoir les diagnostics les plus importants (oxymétrie nocturne entre autres).

7. Variables mesurées et méthodes de mesure

- Index de désaturation en oxygène mesuré par Vista-O₂ la nuit suivant la consultation d'anesthésie, la première nuit post-opératoire et la troisième.

- Evènements rythmiques cardiaques en lien avec une hypoxie : pauses sinusales et bradycardie, extrasystoles supraventriculaires isolées et en salves de Tachycardie Paroxystique Supra-Ventriculaire, Fibrillation Auriculaire Paroxystique, Extrasystoles Ventriculaires isolées ou en salves de Tachycardie Ventriculaire ou en bigéminisme, dynamique du QT : relation QT-RR, variabilité RR avec l'équilibre vago-sympathique cardiaque nocturne, Heart Rate Turbulence enregistrés par le système Vista-O₂.
- Complications cardio-respiratoires post-opératoires (entre la chirurgie et la sortie de l'hôpital) : désaturation, détresse respiratoire aiguë, pneumopathie, atélectasie, hypercapnie, hypoxie, troubles électriques cardiaques (troubles du rythme et de la conduction), aggravation de l'IAH, évènement cardiaque (infarctus, douleur thoracique, œdème pulmonaire aigu, insuffisance cardiaque...), oxygénothérapie...
- Type d'anesthésie : morphinique utilisé, anesthésie loco-régionale analgésique, antalgie postopératoire, échelle visuelle numérique (dossier médical), remplissage vasculaire per-opératoire.
- Calcul du risque cardio-vasculaire (Score de Lee)
- STOP-BANG questionnaire, données médicales (antécédents, traitements).

8. Recueil et gestion des données

Toutes les données de l'interrogatoire et des examens concernant les patients sont recueillies et rassemblées sous forme d'un cahier d'observation électronique (e-CRF) individuel et anonyme, appliqué au protocole et consultable par le promoteur. Les cahiers sont saisis par les investigateurs via un site internet à l'aide d'un formulaire spécifique et sécurisé (finalisé et déjà utilisé dans le laboratoire).

Cette procédure permet un contrôle qualité des données en temps réel: contrôle à la saisie et contrôle immédiat par l'attachée de recherche clinique (ARC) avec demandes de

corrections rapides. Le cahier d'observation électronique permet également un suivi très précis des inclusions et donc un pilotage de fin d'étude ainsi qu'une amélioration de la qualité des données.

Par son accord de participation, l'investigateur s'engage au strict respect du protocole expérimental, des "Bonnes Pratiques Cliniques" et de la législation en vigueur. Il se porte garant de l'authenticité des données recueillies dans le cadre de l'étude et accepte les dispositions légales autorisant le promoteur de l'étude à mettre en place un contrôle de la qualité.

Monitoring des données :

Un monitoring des données sera effectué sur toutes les données par un Attaché de Recherche Clinique. L'ensemble des consentements sera vérifié, ainsi que les critères d'inclusion/non inclusion et les événements indésirables. Le monitoring des données portera sur l'ensemble des cahiers d'observation. Un compte rendu de monitoring sera rédigé par l'ARC et conservé dans le dossier d'étude.

9. Analyses statistiques

L'analyse statistique ne sera effectuée qu'après vérification de la saisie et de la cohérence des données du cahier d'observation par rapport aux documents sources relatifs au patient.

Les variables quantitatives seront présentées par leur moyenne, écart-type, médiane, 25ème et 75ème quartiles et les variables qualitatives par leur fréquence et pourcentage. La normalité des variables sera vérifiée par le test de Shapiro-Wilk. Les tests statistiques seront interprétés avec un risque de première espèce α fixé à 5% en situation bilatérale. Les données manquantes seront imputées.

Conformément aux recommandations CONSORT⁴¹ (Consolidated Standards of Reporting Trials), un diagramme de flux décrira sous forme d'organigramme le recrutement et le suivi de l'ensemble des patients lors de l'étude. Il permettra ainsi de connaître à chaque étape de l'étude le devenir des sujets ayant participé.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les anomalies rythmiques cardiaques infra-cliniques associées aux épisodes d'hypoxie nocturnes en rapport avec les événements respiratoires apnéiques et hypopnéiques. Pour ce faire, nous utiliserons un appareil Holter-ECG couplé à un polygraphe respiratoire permettant une mise en relation des deux types d'évènements rythmiques cardiaque et respiratoire. Nous comparerons les enregistrements de trois nuits, avant chirurgie N0, première nuit après chirurgie N1 et troisième nuit après chirurgie N3. La nuit N0 permettra de déterminer deux groupes de patients (SAOS asymptomatique et Non SAOS). Les nuits N1 et N3 seront comparées avec la nuit N0 pour chaque groupe et entre les groupes. Une comparaison similaire sera réalisée entre les enregistrements de la nuit N3 et la nuit N1. Les données seront analysées par une analyse de la variance. L'évolution des anomalies rythmiques cardiaques sera analysée par une analyse de la variance sur mesures répétées. Pour tenir compte de la multiplicité des tests, on appliquera une correction de Bonferroni.

Les analyses statistiques seront réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

10. Calendrier

Durée de l'étude par patient : 15 jours

Durée totale de l'étude : 24 mois d'inclusions et 6 mois pour l'analyse des données et la publication des résultats (durée maximale de l'étude : 3 ans à compter de la date de la décision de financement du projet)

Date prévue pour le début des inclusions : 01/06/2015

Date prévue pour la fin des inclusions : 31/12/2016

Date prévue pour la fin de l'étude : 01/07/2017

11. Discussion

Le premier patient inclus a été recruté le 8 juin 2015. Depuis, les inclusions se succèdent.

Il est important de noter que cette étude sélectionne volontairement une population à risque de SAOS. En effet, nous avons choisi de dépister les patients présentant un score STOP-BANG supérieur à 3, de manière à augmenter notre recrutement de patients atteints de SAOS. Ce questionnaire est doté d'une bonne sensibilité quand au moins 3 critères sur les 8 critères cliniques proposés sont positifs : 84% de sensibilité pour dépister un SAOS avec un IAH >5, 93% pour un SAOS avec un IAH >15. Il est intéressant pour le dépistage des SAOS sévères. Cela étant, la valeur prédictive positive (VPP) du STOP-BANG est médiocre (51%) (26). Si plus de 3 critères sont retenus comme éléments évocateurs, la VPP du STOP-BANG est alors de 76% avec une sensibilité de 92% (27), situation dans laquelle nous nous plaçons pour l'étude. Une pondération de ce score serait intéressante car le sexe masculin et un IMC supérieur à 35 kg/m² sont des critères plus prédictifs de SAOS que l'âge et la circonférence du cou (28).

Par ailleurs, notre échantillon étant trop faible pour étudier les complications cardiaques symptomatiques, nous avons choisi d'étudier les anomalies cardiaques infra-cliniques. Les études mettant en évidence des complications cardiaques liées au SAOS ont été réalisées sur plusieurs milliers de patients (29) ou sont des méta-analyses (3). Cependant, cela nous permet d'étudier la physiopathologie entre désaturations nocturnes et troubles du rythme cardiaque et d'analyser finement les anomalies rythmiques infra-cliniques nocturnes présentes chez ces patients. D'autre part, cela nous permettra éventuellement de proposer une étude de plus

grande ampleur sur un dépistage massif dans la population générale en consultation d'anesthésie, si les résultats sont concluants. Ceci permettra d'évaluer l'impact d'un tel dépistage sur la prévention des complications post-opératoires et de proposer de réelles recommandations de prise en charge par PPC avant un diagnostic établi par une polysomnographie.

12. Bibliographie

1. Partinen M. Epidemiology of sleep disorders. *Handb Clin Neurol.* 2011;98:275-314.
2. Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, Mehta J, Gay PC, Hernandez AV. Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *Br J Anaesth.* déc 2012;109(6):897-906.
3. Gaddam S, Gunukula SK, Mador MJ. Post-operative outcomes in adult obstructive sleep apnea patients undergoing non-upper airway surgery: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath Schlaf Atm.* sept 2014;18(3):615-33.
4. Hai F, Porhomayon J, Vermont L, Frydrych L, Jaoude P, El-Solh AA. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Anesth.* déc 2014;26(8):591-600.
5. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 10 nov 2005;353(19):2034-41.
6. Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA J Am Med Assoc.* 8 oct 2003;290(14):1906-14.
7. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* oct 1995;96(4):1897-904.
8. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 févr 2009;179(3):235-40.
9. Chung F, Liao P, Elsaid H, Shapiro CM, Kang W. Factors associated with postoperative exacerbation of sleep-disordered breathing. *Anesthesiology.* févr 2014;120(2):299-311.
10. Gali B, Whalen FX, Gay PC, Olson EJ, Schroeder DR, Plevak DJ, et al. Management plan to reduce risks in perioperative care of patients with presumed obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 oct 2007;3(6):582-8.
11. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* févr 2014;120(2):268-86.
12. Rennotte MT, Baele P, Aubert G, Rodenstein DO. Nasal continuous positive airway pressure in the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea submitted to surgery. *Chest.* févr 1995;107(2):367-74.
13. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* 3 juill 2014;
14. Kilicaslan F, Tokatli A, Ozdag F, Uzun M, Uz O, Isilak Z, et al. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* août 2012;35(8):966-72.
15. Latina JM, Estes NAM, Garlitski AC. The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: A Complex Interplay. *Pulm Med.* 2013;2013:621736.
16. Gupta S, Cepeda-Valery B, Romero-Corral A, Shamsuzzaman A, Somers VK, Pressman GS. Association between QRS duration and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 déc 2012;8(6):649-54.
17. Filgueiras-Rama D, Arias MA, Iniesta A, Armada E, Merino JL, Peinado R, et al. Atrial arrhythmias in obstructive sleep apnea: underlying mechanisms and implications in the clinical setting. *Pulm Med.* 2013;2013:426758.

18. Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J*. juin 2013;41(6):1439-51.
19. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 13 août 2013;62(7):610-6.
20. Chung F, Liao P, Yegneswaran B, Shapiro CM, Kang W. Postoperative changes in sleep-disordered breathing and sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. févr 2014;120(2):287-98.
21. Singh M, Liao P, Kobah S, Wijeyesundera DN, Shapiro C, Chung F. Proportion of surgical patients with undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth*. avr 2013;110(4):629-36.
22. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. mai 2008;108(5):812-21.
23. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *BJA Br J Anaesth*. mai 2012;108(5):768-75.
24. Chouchou F, Poupard L, Philippe C, Court-Fortune I, Barthélémy J-C, Roche F. Thoracic impedance, in association with oximetry, in a multi-modal ECG Holter system is useful for screening sleep disordered breathing. *Int J Cardiol*. 10 févr 2013;163(1):100-2.
25. Poupard L, Mathieu M, Goldman M, Chouchou F, Roche F. Multi-modal ECG Holter system for sleep-disordered breathing screening: a validation study. *Sleep Breath Schlaf Atm*. sept 2012;16(3):685-93.
26. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth J Can Anesth*. mai 2010;57(5):423-38.
27. Kulkarni GV, Horst A, Eberhardt JM, Kumar S, Sarker S. Obstructive sleep apnea in general surgery patients: is it more common than we think? *Am J Surg*. mars 2014;207(3):436-40; discussion 439-40.
28. Chung F, Yang Y, Brown R, Liao P. Alternative scoring models of STOP-bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2014;10(9):951-8.
29. Mutter TC, Chateau D, Moffatt M, Ramsey C, Roos LL, Kryger M. A matched cohort study of postoperative outcomes in obstructive sleep apnea: could preoperative diagnosis and treatment prevent complications? *Anesthesiology*. oct 2014;121(4):707-18.

Conclusion

Le SAOS est une maladie sous-diagnostiquée qui peut être responsable de complications postopératoires. L'absence de diagnostic conduit à l'absence d'anticipation de ces complications, avec une gravité potentielle. Au premier rang de ces complications restent la dépression respiratoire et l'hypoxie postopératoires. Dépister cette maladie est donc une partie importante de l'évaluation préopératoire. Le STOP-BANG questionnaire est un outil utile, notamment sur la prédiction des risques de complications post-opératoires. Pour les patients atteints de SAOS connus, la prise en charge reste basée sur la PPC (pression positive continue) et l'épargne morphinique. La surveillance postopératoire en soins continus doit être réservée aux chirurgies lourdes ou aux patients ayant des comorbidités.

Les troubles du rythme cardiaques symptomatiques en post-opératoire sont rares mais potentiellement liés au SAOS. Nous espérons que l'étude menée à Grenoble permettra d'apporter des éléments de réponse sur le lien entre désaturations nocturnes et anomalies infra-cliniques du rythme cardiaque. Nous poursuivons les inclusions avec pour objectif de terminer celles-ci fin 2016.

CONCLUSION

Thèse soutenue par FABRE Fanny le 7 juillet 2015.

LE SYNDROME D'APNEES DU SOMMEIL ET SES MODIFICATIONS POST-OPERATOIRES : REVUE DE LA LITTERATURE ET PRESENTATION DU PROTOCOLE « ANESTHESIE – APNEES – ARYTHMIES »

Les pathologies du sommeil et particulièrement le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) sont hautement prévalent dans la population générale. Du fait d'une couverture diagnostique générale encore insuffisante, près de la moitié des patients dont le SAOS nécessiterait un traitement ignorent leur pathologie. La présence d'un SAOS non traité module certainement la présentation et la prise en charge des situations cliniques aiguës. Cette question concerne particulièrement l'anesthésie et la période péri-opératoire. En effet, il existe possiblement une morbidité associée au SAOS, liée à l'absence de diagnostic et/ou de traitement de ces patients. Le but de cette revue est de faire un état des lieux concernant les données épidémiologiques et l'impact péri-opératoire du SAOS, depuis la consultation d'anesthésie et les outils de dépistage, jusqu'à la gestion per-opératoire. L'hypothèse est : existe-t-il un fondement suffisant pour statuer si le SAOS est lié à des complications postopératoires et nécessite une gestion de l'antalgie et de la ventilation spécifique ?

Bien que nous constatons que le SAOS ne semble pas lié à un risque accru de mortalité, l'absence de traitement induit un sur-risque cardio-vasculaire et respiratoire qui peut prolonger la durée de séjour. Les événements respiratoires sont les principales complications observées en post-opératoire (obstruction des voies aériennes supérieures (VAS) et complications pulmonaires). L'anticipation du collapsus des VAS et de l'hypoxie post-opératoires sont des mesures qui doivent être mises en œuvre pour une meilleure prise en charge. Cependant, la physiopathologie de l'aggravation du SAOS et de ses conséquences reste encore peu définie, mais surtout l'absence d'essai interventionnel disponible suffisant ne permet pas d'affirmer qu'un traitement spécifique est requis pour ces patients. La consultation d'anesthésie est, en plus d'être un moment pour dépister une pathologie cardio-vasculaire, une occasion de suspecter le

SAOS. Cette gestion reste à définir. Ceci est important car la simple suspicion de cette pathologie permet d'anticiper les éventuelles difficultés de la prise en charge péri-opératoire.

Nous proposons une étude (Anesthésie, Arythmies, Apnées : 3A) qui a débuté au CHU de Grenoble et permettra une approche physiopathologique par un dépistage du SAOS après la consultation anesthésie et l'analyse des anomalies électrocardiographiques dans un contexte de routine clinique post-opératoire. Par ailleurs, nous préciserons l'épidémiologie locale du SAOS non diagnostiqué et la possible mise en œuvre d'un dépistage en pratique courante.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 16/06/2015

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR J.P. ROMANET



PROFESSEUR J.F. PAYEN

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to J.F. Payen, written over a faint, stylized graphic element.

Annexes

Annexe 1. ASPECTS LEGISLATIFS DU PROTOCOLE

A - CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

Le promoteur et l'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1^{er} mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (Cf version intégrale <http://www.wma.net>).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Est V le 08/04/2015 et l'autorisation de l'ANSM le 01/04/2015.

Le CHU de Grenoble, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès de la SHAM (numéro de contrat : 135751) conformément aux dispositions de l'article L1121-10 du code de la santé publique.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé à nom de la structure responsable du traitement des données dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHU de Grenoble a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

- Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>

- La collection d'échantillons biologiques réalisée dans le cadre de cette recherche a été déclarée à l'ANSM en même temps que la demande d'autorisation de la recherche. Après la recherche, la conservation de la collection d'échantillons biologiques sera déclarée au ministre chargé de la recherche et au directeur de l'Agence Régionale d'Hospitalisation (et soumise au CPP pour avis si changement de finalité de recherche).

AMENDEMENT AU PROTOCOLE

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM.

Tous les amendements sont validés par le promoteur, et par tous les intervenants de la recherche concernés par la modification, avant soumission au CPP et à l'ANSM.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

Tout amendement qui modifie la prise en charge des patients ou les bénéfices, risques et contraintes de la recherche fait l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

B- Secret professionnel, confidentialité

L'investigateur est tenu au respect du secret professionnel. Les données recueillies, y compris les résultats des analyses, seront rendues anonymes par tout moyen approprié. Le promoteur et ses représentants sont soumis aux mêmes obligations de secret professionnel que l'investigateur.

Le présent document et ses annexes sont remis à l'investigateur à titre confidentiel et ne doivent être remis ou communiqués qu'aux personnes nommément impliquées dans l'essai avec l'accord ou à la demande du coordinateur, du promoteur, et éventuellement un représentant des Autorités de Santé.

C- Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (C.N.I.L) :

Cette étude bénéficie de la déclaration réalisée par le CHU de Grenoble, de conformité à la méthodologie de référence MR-001 de la CNIL pour le traitement des données personnelles mis en œuvre dans le cadre des recherches biomédicales.

Conformément à la loi dite “ Informatique et Libertés ” les patients seront informés que les données seront traitées de façon non nominative et informatisée et qu'ils pourront avoir accès aux données les concernant soit auprès de l'investigateur soit par l'intermédiaire du médecin de leur choix. (loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés).

Le fichier informatique (données médicales) sera strictement anonyme : il ne comportera ni le nom, ni le prénom, ni d'indication sur la domiciliation des patients, seulement les initiales du patient (deux premières lettres du nom et première lettre du prénom) et un numéro d'anonymat. Les cahiers d'observation seront stockés sur les sites d'investigation, en milieu sécurisé.

D- Autorisation de lieu de la recherche

Selon l'article L1121-13 du CSP, aucune autorisation de lieu n'est requise pour cette étude ; celle-ci ne nécessite pas des actes autres que ceux pratiqués usuellement dans le service hospitalier où se déroulera l'étude. De plus les personnes se prêtant à l'étude ne présentent pas de condition clinique distincte de celle pour laquelle le service est compétent.

E- Rapport final de la recherche

Le promoteur établit le rapport final dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche dans l'ensemble des pays concernés, que celui-ci se termine à son terme prévu ou de façon anticipée.

Le rapport final de l'essai est un document écrit suffisamment détaillé pour permettre de comprendre le déroulement de la recherche biomédicale et d'émettre un jugement objectif sur la qualité des données de cette recherche. Il prend en considération les données de toutes les personnes s'étant prêtées à la recherche.

Il sera écrit en collaboration avec tous les investigateurs impliqués dans cette recherche selon le plan de référence de l'autorité compétente. Ce rapport sera soumis à chacun des investigateurs pour avis. Une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la signature de chacun des investigateurs et adressée au promoteur dans les meilleurs délais après la fin effective de la recherche.

Le rapport doit être transmis au promoteur dans un délai d'un an après la fin de la recherche. Il comprend notamment un résumé en 2 parties:

- un résumé des résultats de l'essai comprenant notamment une analyse descriptive et/ou statistique des données (en français ou en anglais).

- une brève description en français des résultats globaux de la recherche. Cette description présentée sous format libre doit être facilement compréhensible et impérativement rédigée en français. Elle est destinée à être diffusée sur le répertoire des essais cliniques publié par l'ANSM.

XII- VIGILANCE ET SECURITE :

1 Définitions

1.1 Événement indésirable (EvI)

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche

1.2 Effet indésirable d'un essai ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du CSP

Tout événement indésirable dû à la recherche.

Tout événement indésirable considéré soit par l'investigateur soit par le promoteur comme ayant un lien de causalité scientifiquement raisonnable est qualifié d'effet indésirable. L'expression « lien de causalité scientifiquement raisonnable » signifie qu'il existe une preuve ou un argument permettant de suggérer, sur le plan scientifique, une relation de cause à effet entre la réaction nocive et non désirée observée et la recherche (à savoir la procédure, la méthode, l'acte ou le produit faisant l'objet de la recherche).

L'événement indésirable dû à la recherche peut être lié, par exemple, aux procédures, aux méthodes, aux actes pratiqués ou aux produits faisant l'objet de la recherche ou utilisés pour les besoins de la recherche.

1.3 Événement ou effet indésirable grave

Tout événement ou effet indésirable répond à la définition « grave » s'il :

- entraîne la mort,
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- ou qui entraîne une incapacité ou un handicap important ou durable,
- nécessite une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
- ou qui a pour conséquence une anomalie ou une malformation congénitale
- ou tout autre événement ne répondant pas aux qualifications énumérées ci-dessus, mais pouvant être considéré comme « potentiellement grave » notamment certaines anomalies biologiques
- ou événement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur
- ou encore un événement nécessitant une intervention médicale pour prévenir l'évolution vers un des états précipités.

Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité

« hospitalisation/prolongation d'hospitalisation » comme :

- admission pour raisons sociales ou administratives
- hospitalisation prédéfinie par le protocole
- hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche
- passage en hôpital de jour.

Les événements indésirables graves en lien avec la chirurgie programmée chez les patients inclus dans cette étude ne seront pas à déclarer en tant qu'EIG du protocole car le seul examen supplémentaire prévu dans cette

étude est la réalisation d'une oxymétrie nocturne.

1.4 Effet indésirable inattendu

Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués, et méthodes utilisées au cours de la recherche.

1.5 Imputabilité

Relation entre l'événement indésirable et la procédure expérimentale de l'étude.

1.6 Intensité

L'intensité des événements indésirables est évaluée par l'investigateur soit en s'aidant d'une échelle de graduation des événements indésirables annexée au protocole (exemple : classification NCI-CTC pour les essais en cancérologie) soit en s'aidant de la classification suivante :

- léger de grade 1 : événement indésirable généralement transitoire et sans retentissement sur les activités normales
- modéré de grade 2 : événement indésirable suffisamment gênant pour retentir sur les activités normales
- sévère de grade 3 : événement indésirable modifiant considérablement le cours normal des activités du patient, ou invalidant, ou constituant une menace pour la vie du patient.

2. Documents de référence

Protocole expérimentale

Notice d'utilisation du système Vista-O2®

3. Responsabilités

3.1 Responsabilités de l'Investigateur

L'investigateur doit pour chaque événement indésirable :

- notifier tous les EvIG survenus dans l'essai au promoteur sans retard indu et au plus tard dans un délai maximal de 24H après avoir eu connaissance des événements, à l'aide du formulaire de déclaration élaboré par la Vigilance des essais cliniques DRCI-VIG-FOR-003.
- donner un diagnostic étiologique
- évaluer leur gravité
- évaluer leur intensité
- établir un lien de causalité entre l'événement indésirable grave et la recherche (c'est-à-dire avec la procédure, la méthode, l'acte ou le produit faisant l'objet de la recherche)
- communiquer au promoteur des informations complémentaires pertinentes sur l'EIG dans les 8 jours suivant la déclaration.
- suivre le patient ayant présenté un EIG jusqu'à sa résolution, une stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou le retour à l'état antérieur, même si le patient est sorti de l'essai.

3.2 Responsabilités du promoteur

Le promoteur est responsable de l'évaluation continue de la sécurité de tout élément expérimental de la recherche et ce qu'il s'agisse des actes pratiqués ou des produits utilisés.

Le promoteur doit évaluer :

- le lien de causalité entre l'événement indésirable grave et la recherche

En cas d'évaluation différente du promoteur et de l'investigateur, les deux avis sont mentionnés sur la déclaration adressée à l'autorité compétente si cette déclaration est nécessaire.

- le caractère attendu ou inattendu de l'EIG en s'aidant du document de référence en vigueur dans l'essai. (cf 2. Documents de référence).
- Effectuer une cotation de l'imputabilité du produit expérimental

Le promoteur doit déclarer tous les effets indésirables graves et inattendus (EIGI) ainsi que tout fait nouveau ou donnée susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche ou d'avoir un impact sur la conduite de l'essai:

- à l'Autorités de Santé française (ANSM)
- au Comité de Protection des Personnes (CPP)
- aux investigateurs

La déclaration réglementaire est faite dans un délai maximum de :

-7 jours calendaires pour les effets indésirables graves inattendus fatals ou menaçant le pronostic vital. Dans ces cas, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

-15 jours calendaires pour tous les autres effets indésirables graves inattendus. Des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours

Dans le cas d'essai en insu, en règle générale, le promoteur déclare l'effet indésirable grave et inattendu aux autorités de santé et au CPP après avoir levé l'insu sur le médicament expérimental.

Le promoteur doit rédiger à l'ANSM et au CPP un rapport annuel de sécurité.

4. Modalités et délais de déclaration par l'investigateur

4.1 Modalités de déclaration

Afin de respecter la réglementation en vigueur concernant la déclaration des effets indésirables graves aux autorités de santé, l'investigateur s'engage à documenter l'événement, à respecter les délais de notification, à fournir toutes les informations nécessaires à l'analyse de cet événement.

Tout événement indésirable grave (EIG) **doit être déclaré par l'investigateur** à la structure en charge de la vigilance du promoteur :

Vigilance des essais cliniques, Edith SCHIR / Adeline PARIS/ Marylaure GAVARD, Pavillon Dauphiné, CHU de Grenoble. Tel : 04 76 76 68 24 Fax : 04 76 76 83 54

Courriel : vigilance-essaiscliniques@chu-grenoble.fr

et ce, quelle que soit sa relation de causalité avec le(s) traitement(s) de l'essai ou la recherche.

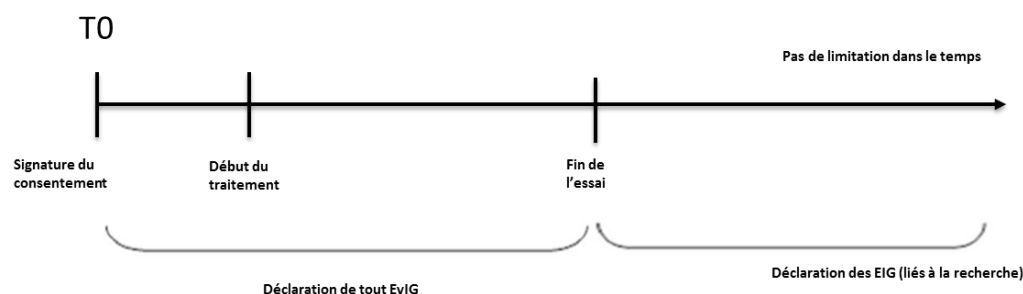
En utilisant **le formulaire** de déclaration daté et signé d'événement indésirable grave, situé en annexe du cahier d'observation (DRCI-VIG-FOR-003) ou du protocole ainsi que les copies des résultats de laboratoires ou des comptes rendus d'examens ou d'hospitalisation renseignant l'événement grave, y compris les résultats négatifs pertinents **sans omettre de rendre ces documents anonymes** et d'inscrire le numéro et le code du patient.

La déclaration initiale doit être suivie de compléments d'informations pertinentes dans les 8 jours en cas d'événement fatal ou menaçant la vie et dans les 15 jours dans les autres cas.

4.2 Période de déclaration

Tout EIG doit être déclaré, s'il survient pour un participant à la recherche

- A partir de la date de signature du consentement,
- Pendant toute la durée de suivi du participant prévue par l'essai,
- Après la fin du suivi du participant prévue par l'essai, lorsqu'il est susceptible d'être dû à la recherche.



5. Spécificités du protocole

5.1 Evénements non graves et liés soumis à déclaration

Non applicable

5.2 Evénements attendus

- Evènements rythmiques cardiaques en lien avec une hypoxie : pauses sinusales et bradycardie, extra systoles supraventriculaires isolées et en salves de Tachycardie Paroxystique Supra-Ventriculaire, Fibrillation Auriculaire Paroxystique, Extra-Systoles Ventriculaires isolées ou en salves de Tachycardie Ventriculaire ou en bigéminisme, dynamique du QT : relation QT RR, variabilité RR avec l'équilibre vago-sympathique cardiaque nocturne, heart rate turbulence enregistrés par le système Vista-O2.

- Complication cardio-respiratoire post-opératoire (entre la chirurgie et la sortie de l'hôpital), oxygénothérapie (recueil dans dossiers médical et infirmier) : désaturation, détresse respiratoire aiguë, pneumopathie, atélectasie, hypercapnie, hypoxie, troubles cardiaques (troubles du rythme et de la conduction), aggravation IAH.

Tous les événements liés à la pathologie pour laquelle la chirurgie est indiquée sont considérés comme attendus.

5.3 Effets attendus

Epistaxis lié à la canule nasale

6. Comité de surveillance indépendant

Compte-tenu de l'objectif de la recherche et du risque faible lié aux procédures d'investigation aucun comité de surveillance n'est nécessaire.

7. Rapport annuel de sécurité

A la date anniversaire de la 1^{ère} inclusion, le promoteur rédige un rapport de sécurité comprenant :

- La liste des effets indésirables graves susceptibles d'être lié à la recherche incluant les effets graves inattendus et attendus.
- Une analyse concise et critique de la sécurité des patients se prêtant à la recherche.

Ce rapport peut être soumis à l'investigateur coordonnateur pour approbation.

Ce rapport est envoyé à l'autorité compétente (ANSM) et au CPP dans les 60 jours suivant la date anniversaire du commencement effectif de la recherche.

9. Texte optionnel

Les Evénements Indésirables Graves suivants ne nécessiteront pas une déclaration immédiate en accord avec les autorités de santé :

-Lister en fonction de l'essai

1. CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE

1.1. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES

Toutes les données de l'interrogatoire et des examens concernant les patients seront recueillies et rassemblées sous forme d'un cahier d'observation électronique (e-CRF) individuel et anonyme, appliqué au protocole et consultable par le promoteur. Les cahiers seront saisis par les investigateurs via un site internet à l'aide d'un formulaire spécifique et sécurisé (en cours de préparation et finalisation).

Cette procédure permet un contrôle qualité des données en temps réel : contrôle à la saisie et contrôle immédiat par l'attachée de recherche clinique (ARC) avec demandes de corrections rapides. Le cahier d'observation électronique permet également un suivi très précis des inclusions et donc un pilotage de fin d'étude ainsi qu'une amélioration de la qualité des données.

Par son accord de participation, l'investigateur s'engage au strict respect du protocole expérimental, des "Bonnes Pratiques Cliniques" et de la législation en vigueur. Il se porte garant de l'authenticité des données recueillies dans le cadre de l'étude et accepte les dispositions légales autorisant le promoteur de l'étude à mettre en place un contrôle de la qualité.

1.2. CONTROLE DE QUALITE

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière chaque centre investigateur, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Les éléments à revoir lors de ces visites seront définis à la visite de pré-procédure en collaboration avec l'équipe investigatrice.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

1.3. AUDIT ET INSPECTION

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

XIII – ARRET PREMATURE DE LA RECHERCHE :

***Arrêt de l'étude par un sujet qui y participe**

- Sujet qui retire son consentement de participation à l'étude.

***Arrêt de l'étude par le promoteur :**

Le promoteur peut arrêter l'étude à tout moment, pour les raisons suivantes :

- Incapacité de l'investigateur à inclure les patients selon le calendrier prévu.
- Absence de consentement signé.
- Violations majeures au protocole
- Données incomplètes ou erronées.

***Arrêt de l'étude par l'investigateur :**

En cas d'événement indésirable jugé sévère par l'investigateur et pouvant mettre en jeu la santé des patients, l'investigateur peut arrêter l'étude en accord avec le promoteur.

Un document sera transmis daté et signé par l'investigateur pour informer le promoteur de l'arrêt anticipé en notant les raisons.

CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

– Par les médecins investigateurs :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- Les cahiers d'observation
- Les dossiers source des participants ayant signé un consentement
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

– Par le promoteur :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- Un exemplaire des consentements éclairés signés des participants (si applicable)
- Les documents relatifs aux événements indésirables graves

Tous ces documents sont sous la responsabilité du promoteur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

2. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

2.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

L'analyse des données fournies par les centres investigateurs est réalisée par CIC du CHU de Grenoble. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente.

Les résultats de l'étude qu'ils soient positifs ou négatifs seront soumis à publication dans des revues internationales. Ce protocole fera l'objet d'une déclaration sur le site www.clinicaltrials.gov.

Toutes les données recueillies au cours de cette étude sont la propriété du promoteur de l'étude et ne peuvent être communiquées en aucun cas à une tierce personne sans l'accord écrit du promoteur et de l'investigateur.

Toute publication ou communication (orale ou écrite) sera décidée d'un commun accord entre les investigateurs et respectera les recommandations internationales: "Uniforms Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org>). Dans toutes les publications relatives à l'étude, le promoteur apparaîtra dans les remerciements.

2.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PATIENTS

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les patients sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

2.3. CESSION DES DONNEES

Le recueil et la gestion des données sont assurés par les services associés. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur propriétaire des données de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

Annexe 2. FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRÉ

Evolution de la sévérité du Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil et de son impact sur les évènements cardiaques rythmiques après chirurgie sous anesthésie générale.

Titre court : Étude 3A : Anesthésie – Apnées – Arythmie

Promoteur de l'étude : **CHU de Grenoble** – DRCI (Direction de la Recherche Clinique et Innovation) : CHU de Grenoble, CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 09 - Tel : 04 76 76 56 09 Fax : 04 76 76 52 21

Investigateurs principaux : **Pr. Renaud Tamisier – Pr Jean-François Payen**

Investigateurs du CHU de Grenoble participant à cette étude :

Pr Jean-Louis Pépin, Pr Renaud Tamisier, Pr Patrick Levy, Dr Bosc, Dr Destors : Physiologie Sommeil et Exercice - Pôle Locomotion Rééducation et Physiologie ; Pr Jean-François Payen : Pôle d'Anesthésie-Réanimation

Le Drm'a proposé de participer à l'étude 3A. Il m'a expliqué en détail les objectifs et le déroulement de celle-ci, ainsi que les bénéfices, les risques et les contraintes.

Une notice d'information m'a été remise et j'ai eu suffisamment de temps pour la lire et prendre la décision d'accepter ou non de participer à l'étude. J'ai pu poser toutes les questions que je souhaitais et j'ai obtenu des réponses satisfaisantes. J'ai bien compris que ma participation à l'étude est volontaire et que je peux à tout moment retirer mon consentement, quelles que soient mes raisons, sans engager ma responsabilité et sans que cela modifie la qualité des soins qui me seront donnés, ni l'attention de mon médecin.

J'ai bien pris connaissance que cette recherche sera conduite en conformité avec le Code de la Santé Publique.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

J'ai compris que je ne dois pas participer à une autre recherche en même temps que celle-ci.

En cours d'étude, tout élément nouveau me concernant et pouvant modifier mon consentement me sera communiqué.

J'accepte que les données de mon dossier médical qui se rapportent à l'étude soient accessibles aux responsables de l'étude et aux représentants des autorités de santé. A l'exception de ces personnes, qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, mon anonymat sera préservé.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est V le 8 avril 2015 et l'autorisation de l'ANSM le 1 avril 2015.

Le promoteur de la recherche (CHU de Grenoble) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société SHAM (135751)

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude fassent l'objet d'un traitement informatisé par le service de Physiologie Sommeil et Exercice du CHU de Grenoble, responsable de l'analyse statistique. Je peux accéder, directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix, à l'ensemble de mes données médicales. Mon droit d'accès, de rectification et d'opposition prévu par la loi "informatique et libertés" s'exerce à tout moment, auprès du médecin en charge de la recherche.

Mon acceptation de participer à l'étude ne dégage pas les médecins et les organisateurs de l'étude de leur responsabilité. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'ai reçu une copie du présent document et j'ai été informé qu'une copie serait également conservée par l'investigateur et le promoteur dans des conditions garantissant la confidentialité et j'y consens.

Je certifie avoir lu ce document ainsi que la notice d'information et accepte de participer, librement, à cette recherche, dans les conditions qui m'ont été précisées.

En cas d'événements indésirables ou de problèmes, ou si j'ai d'autres questions au cours de ma participation, je pourrai contacter le médecin en charge de la recherche au numéro de téléphone suivant :

Nom / Prénom du patient :
.....
.....

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

Signature du patient :

Nom du médecin :
.....
.....

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

Signature du médecin :

Annexe 3. QUESTIONNAIRE DE PRE-INCLUSION

Etiquette du patient

ETUDE 3A

- **Inclusion**

Age > 45 ans ? ☐ oui ☐ non

Chirurgie : ☐ digestive ☐ urologique ☐ vasculaire ☐ orthopédique

- **Exclusion (1 réponse positive = non inclusion)**

Pulmonaires :	Anesthésie
☐ Maladie pulmonaire restrictive ☐ Insuffisance respiratoire ☐ BPCO sévère (VEMS <50%) ☐ Syndrome d'Apnées du Sommeil traité	☐ USC post-opératoire ☐ ALR seule ☐ Hospitalisation prévue < 3j
Autres :	Refus du patient :
☐ Maladie neurologique (dégénérative, AVC avec séquelles, myopathie)	☐ oui ☐ non

- **Dépistage : Questions à poser au patient (STOP-BANG questionnaire)**

Disponible sur le logiciel Diane consultation :

Avez-vous de l'hypertension artérielle ? ☐ oui ☐ non

Est-ce que votre IMC est > 35 kg/m² ? ☐ oui ☐ non

Êtes-vous un homme ? ☐ oui ☐ non

Avez-vous > 50 ans ? ☐ oui ☐ non

A demander :

Ronflez-vous plus fort que lorsque vous parlez ou suffisamment fort pour être entendu dans une autre pièce ? ☐ oui ☐ non

Est-ce que vous vous sentez souvent fatigué/somnolent pendant la journée ? ☐ oui ☐ non

Est-ce que quelqu'un a observé que vous vous arrêtiez de respirer pendant votre sommeil ? ☐ oui ☐ non

Est-ce que votre cou a une circonférence > 40 cm ? ☐ oui ☐ non

⇒ **3 réponses + : inclusion possible dans l'étude 3A**

Annexe 4. AUTORISATION ANSM

Fax émis par : +33155873853

ANSM/CARDIO

01-04-15 13:26

Pg: 1/1



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTÉ (ESSAI-HPS)

Nombre de pages : 1

(incluant le page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 01 AVR 2015

Identifiants de l'essai clinique

Titre	Evolution de la sévérité du Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil et de son impact sur les événements cardiaques rythmiques après chirurgie sous anesthésie générale				
Promoteur	CHU de GRENOBLE				
Réf. Promoteur	38RC15.080	N° ID RCB	2015-A00478-41	Réf. CPP	Non disponible
				Réf. ANSM	150394B-21

Expéditeur

ANSM / Direction Produit Médicaments en cardiologie,
endocrinologie, gynécologie, urologie / Equipe VASC

Dossier suivi par : Anne Laurent

Tél : 33 (0) 1 55 87 32 80 / Fax : 33 (0) 1 55 87 30 53

Destinataire (demandeur : nom / société / NI)

Vanessa ESPIN
CHU de GRENOBLE - DRCI - Pavillon Dauphiné
CS 10217 - 38043 GRENOBLE Cedex 9
Tél : 04 78 76 58 13

Fax : 04 76 76 52 21

CPP destinataire en copie : Sud-Est V (Grenoble)

Fax : 04.76.76.51.77

Code 21

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, R. 1123-32 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Cette autorisation est délivrée, considérant que les examens complémentaires mis en œuvre pour les besoins de la recherche doivent être effectués avec les mêmes mesures de sécurité que celles habituellement recommandées en pratique clinique. Il revient donc aux investigateurs et intervenants de se conformer aux usages en vigueur.

En outre, je vous rappelle notamment que pendant le déroulement de la recherche et pour ce qui concerne l'ANSM :

- toute modification substantielle du dossier initialement soumis doit faire l'objet d'une demande d'autorisation en vertu des articles L. 1123-9 et R. 1123-35 du code de la santé publique ;
- les effets indésirables graves inattendus ainsi que les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes doivent être déclarés en vertu des articles L. 1123-10 et R. 1123-46 du code de la santé publique.

La chef-produit cardio-vasculaire, thrombose, métabolisme

Direction des médicaments en cardiologie,
endocrinologie, gynécologie et urologie

LAURE BLOUET

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : MSU Réf ANSM du dossier
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers initiés (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA/ Réf ANSM du dossier

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction
Produit Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie / Equipe VASC

au : 33 (0) 1 55 87 38 05

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du/des destinataire(s) et/ou des destinataires et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire prévu ou son paronyme autorisé pour lui remettre cette transmission, vous devez vous en abstenir par erreur et toute utilisation, en dehors de celle de transmission de son contenu, est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous soumettre la version originale par courriel.

Many

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain privileged or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received this document by mistake and any use, disclosure, copying or transmission of the content of this communication is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

code : 016C00C00M V01

143V147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél : +33 (0) 1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Page 1 sur 1

Annexe 5. AVIS FAVORABLE DU CPP

VE

**COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
Sud Est V**

Président :
M. Jean GRUNWALD

Vice-Président :
Dr Daniel ANGLADE

Secrétaire Général :
Dr Dominique CHARLETY

Secrétaire Général Adjoint :
Dr Joel JUGE

Site internet
<http://www.cppsudest5.fr>

Secrétariat :
cppsudest5@chu-grenoble.fr

F. LUCZAK
N. CESTARO
Tel : 04 76 76 57 83
Fax : 04 76 76 51 77
GSM : 06 50 85 79 28

Domiciliation :
☒ **CHU de Grenoble**
Comité de Protection des Personnes

Adresse postale :
CS 10217
38043 GRENOBLE Cedex 9

Adresse géographique :
R.C. Haut
Haut Vercors
Bd de la Chantourne
38700 LA TRONCHE

N° SIRET : 130 016 017 00019
N° APE : 8412Z

IRB: 6705

15-CHUG-16 / Avis -1/2

CHU de Grenoble
Délégation à la Recherche Clinique

10 AVR. 2015

et à l'Innovation
Pavillon Saint-Eynard

Grenoble le, 14/04/2015

Promoteur :
Madame H. SABBAB-GUILLAUME
Directrice de la Recherche Clinique et des partenariats
CHU de Grenoble

18. Réf. CPP: 15-CHUG-16
Ref Etude : 38RC15.080 - Etude 3A – Anesthésie Apnées Arythmie
N° ID RCB : 2015-A00478-41

Documents fournis :
Protocole : version 1.0 du 17/03/2015
Lettre d'information au patient : version 1.0 du 17/03/2015
Formulaire de consentement : version 1.0 du 17/03/2015

Promoteur : CHU de Grenoble -
Investigateur Coordonnateur : Pr Renaud TAMISIER - CHUG
Investigateur Principal : Pr Jean-François PAYEN - CHUG
Type Recherche Biomédicale : AUTRE

Objet : Avis favorable

Madame,

Le Président du Comité, a donné un avis **FAVORABLE**, en date du **8 Avril 2015**, pour le protocole reçu le 20/03/2015 intitulé :

Evolution de la sévérité du Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil et de son impact sur les événements cardiaques rythmiques après chirurgie sous anesthésie générale

après consultation des rapporteurs et examen par le Comité à la séance du 08/04/2015.

Le promoteur est le CHU de Grenoble représenté par Mme Hélène SABBAB-GUILLAUME - Directrice de la Recherche et des Partenariats - DRCI - Pavillon Dauphiné - CS 10217 - 38043 GRENOBLE Cedex 09.

L'investigateur Coordonnateur est le Pr Renaud TAMISIER - CHU de Grenoble
N° RPPS : 1000 312 80 88

L'investigateur Principal est le Pr Jean-François PAYEN - CHU de Grenoble
N° RPPS : 10002987526

Les investigateurs associés sont au CHU de Grenoble, au Laboratoire d'EFCR et Laboratoire du sommeil :

Pr Jean-Louis PEPIN	N° ADELI : 38 10 54 055 N° RPPS : 100 029 900 41
Pr Patrick LEVY	N° ADELI : 38 10 357 32 N° RPPS : 10002979945
Dr Marie DESTORS	N° RPPS : 10100684488
Dr Cécile BOSC	N° RPPS : 10100685071

Les investigateurs associés sont au CHU de Grenoble – Hôpital Sud - UM Sports & Pathologies :

Dr Doutreleau Stéphane - N° RPPS : 1000 2433 430
Dr Wuyam Bernard - N° RPPS : 1000 2988 748
Dr Favre-Juvin Anne - N° RPPS : 1000 4000 666

Les personnes ayant délibéré sur le projet sont :

1er collège :

1 - Recherche biomédicale

Titulaires :

Dr BONAZ Bruno

Suppléants : Pr BOUGEROL Thierry

Mme GÖFTI-LAROCHE Leïla

Dr KUENTZ François

Dr SEIGNEURIN Arnaud

2 - Médecin généraliste :

Titulaire : Dr TIRARD Véronique

3 – Pharmacien hospitalier

Titulaire : Mme CHARLETY Dominique

Suppléant : Mme DURAND Marjorie

4 – Infirmier :

Titulaire : M. DESSUS Christophe

2ème collège :

5 - Personnes qualifiées "éthique"

Titulaire : M. BOARINI Serge

Suppléant : M. RIBUOT Christophe

6 - Psychologue

Titulaire : M. GRUNWALD Jean

Suppléant : Mme NAEGELE Bernadette

7 – Travailleur social

Titulaire : Mme STEMPFLE Sandrine

8 - Personnes qualifiées "juridique"

Titulaires : Mme DUCKI Myriam

Suppléant : Dr. JUGE Joël

9 – Représentants d'association agréée de malades et d'usagers du système de santé

Titulaire : Mme PELLOUX Colette

Suppléant : M. ASSORIN Jean-Marc

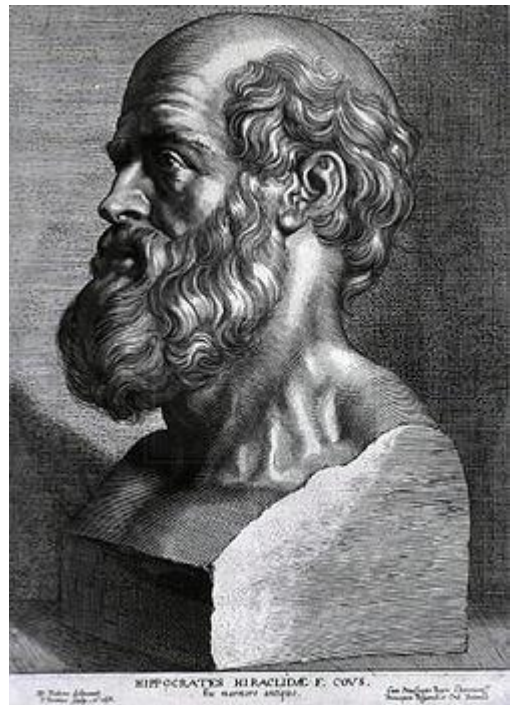
Aucun membre délibérant du Comité n'est affecté par un conflit d'intérêt

Je vous prie de croire, **Madame**, à l'expression de mes salutations distinguées.

Le Président,
Jean GRUNWALD



Serment d'Hippocrate



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RESUME

Les pathologies du sommeil et particulièrement le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) sont fréquents dans la population générale. Du fait d'une couverture diagnostique insuffisante, près de la moitié des patients dont le SAOS nécessiterait un traitement ignorent leur pathologie. La présence d'un SAOS non diagnostiqué module la présentation et la prise en charge des situations cliniques aiguës. Cette question concerne particulièrement l'anesthésie et la période péri-opératoire. En effet, le contexte scientifique met en évidence une morbidité associée au SAOS liée à l'absence de diagnostic et/ou de traitement chez ces patients. Existe-t-il des arguments suffisants pour statuer si le SAOS est lié à des complications postopératoires majeures nécessitant une gestion spécifique de l'antalgie et de la ventilation ? L'objectif de cette revue est de faire un état des lieux concernant les données épidémiologiques et l'impact péri-opératoire du SAOS, depuis la consultation d'anesthésie et le dépistage, jusqu'à la gestion per-opératoire.

Bien que le SAOS ne semble pas lié à un risque accru de mortalité, l'absence de traitement induit un sur-risque cardio-vasculaire et respiratoire qui peut prolonger la durée de séjour. Les événements respiratoires sont les principales complications observées en post-opératoire. Prévenir le collapsus des voies aériennes supérieures et l'hypoxie post-opératoires sont la base d'une meilleure prise en charge. Cependant, la physiopathologie de l'aggravation du SAOS et ses conséquences restent encore mal connues. L'absence d'essai interventionnel suffisant ne permet pas d'affirmer qu'un traitement spécifique est requis pour ces patients. Le dépistage du SAOS, à l'image du dépistage des pathologies cardio-vasculaires, doit être intégré à la consultation d'anesthésie. Cette stratégie reste à définir, la simple suspicion de cette pathologie permettant d'anticiper les difficultés de la prise en charge péri-opératoire.

Nous proposons une étude (Anesthésie, Arythmies, Apnées : 3A) qui a débuté au CHU de Grenoble et permettra une approche physiopathologique du SAOS. Nous analysons les anomalies électrocardiographiques en période péri-opératoire et cherchons un lien avec les épisodes de désaturations nocturnes des patients atteints de SAOS. Par ailleurs, nous précisons l'épidémiologie locale du SAOS non diagnostiqué et la possible mise en œuvre d'un dépistage en pratique courante.