



HAL
open science

Prévalence et facteurs associés à l'hypoxie diurne et/ou nocturne chez les patients insuffisants cardiaques chroniques

Victor Bocquillon

► **To cite this version:**

Victor Bocquillon. Prévalence et facteurs associés à l'hypoxie diurne et/ou nocturne chez les patients insuffisants cardiaques chroniques. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01612308

HAL Id: dumas-01612308

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01612308>

Submitted on 6 Oct 2017

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 SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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>

Année : 2017

*Prévalence et facteurs associés à l'hypoxie diurne
et/ou nocturne chez les patients insuffisants
cardiaques chroniques*

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE,
DIPLOME D'ETAT

BOCQUILLON Victor

[Données à caractère personnel]

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE
Le : 19 septembre 2017**

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury :

M. Le Professeur Christophe PISON

Membres du jury :

M. Le Professeur Renaud TAMISIER, Directeur de Thèse

M. Le Professeur Jean-Louis PEPIN

M. Le Docteur Stéphane DOUTRELEAU

*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

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

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	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	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
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
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
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
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
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
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
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	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
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
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
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
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
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	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER 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-SIBILOT Denis	Pneumologie
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	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGLIA 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	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation 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	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

A mon directeur de thèse, **M. le Professeur Renaud TAMISIER**,

Merci de m'avoir proposé ce sujet, de m'avoir fait confiance, de ta disponibilité. Et au final merci de tout ce travail accompli !

A mon président de thèse, **M. le Professeur Christophe PISON**,

A vos visites si drôles et si détendues. Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Merci aussi de nous encourager même dans des voies différentes de la vôtres. La pneumologie à Grenoble est, grâce à votre bienveillance, une grande famille soudée avec laquelle il est agréable de travailler.

A mon Jury de thèse,

M. le Professeur J.L PEPIN, *merci de vos conseils et de votre aide dans la rédaction de ce travail et de votre enseignement lors de mon passage au laboratoire du sommeil.*

M. le Docteur Stéphane DOUTRELEAU, *merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci également d'être disponible et patient pour l'apprentissage des EFX. J'espère pouvoir encore bénéficier de tes conseils en physiologie lorsque j'en aurais besoin à Annecy.*

A Marie DESTORS, *merci pour ton aide dans la rédaction de cette thèse et merci de tes talents linguistiques pour les présentations en anglais. Je sais que tu aurais accepté avec plaisir de faire partie de ce Jury, ce qui t'en empêche est une heureuse nouvelle, félicitation !*

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION GENERALE.....	11
PREMIERE PARTIE : DYSFONCTION CARDIAQUE ET SAS.....	12
A. Introduction.....	13
B. Etat des connaissances	13
1. Épidémiologie	13
<i>Prévalence du SAS en population générale</i>	
<i>Prévalence du SASO chez les patients avec dysfonction cardiaque</i>	
<i>Prévalence de la morbi-mortalité globale chez les patients avec SASO</i>	
<i>Prévalence de la morbi-mortalité CV chez les patients avec SASO</i>	
2. Conséquences physiopathologiques cardiovasculaires du SASO	15
<i>Mécanismes physiopathologiques généraux</i>	
<i>Balance sympatho-vagale</i>	
<i>Dysfonction endothéliale et inflammation</i>	
<i>Mécanismes conduisant à l'hypertension</i>	
<i>Mécanismes conduisant à la pathologie coronarienne</i>	
<i>Mécanismes conduisant à l'hypertrophie ventriculaire gauche</i>	
<i>Mécanismes conduisant aux troubles du rythme</i>	
3. Arguments pour traiter le SAS et spécificités de traitement	19
<i>Concernant le SASO</i>	
<i>Concernant le SASO</i>	
C. Conclusion	23
D. Figures	24
E. Références	26
TRANSITION.....	33

DEUXIEME PARTIE : PREVALENCE AND CONTRIBUTING FACTORS TO DAYTIME AND/OR NOCTURNAL HYPOXIA IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS'	34
A. Introduction.....	35
B. Methods.....	36
<i>Design overview</i>	
<i>Participants</i>	
<i>Procedures</i>	
<i>Definition of the thresholds</i>	
<i>Statistical analysis</i>	
C. Results	39
<i>Characteristics of the population</i>	
<i>Prevalence of diurnal or nocturnal hypoxia</i>	
<i>Factors associated with Nocturnal hypoxia</i>	
<i>Subgroups analysis</i>	
D. Discussion.....	41
E. References	44
F. Figures and Tables	45
RESUME ANGLAIS ET FRANÇAIS	54
CONCLUSION DE LA THESE.....	56
REMERCIEMENTS.....	57
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	61

ABREVIATIONS

Abréviations de la première partie (Français) :

- BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
- CV : Cardio-vasculaire
- FA : Fibrillation Auriculaire
- FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
- GDS : Gaz Du Sang
- HI : Hypoxie Intermittente
- HVG : Hypertrophie du Ventricule Gauche
- HTA : Hypertension Artérielle
- HTAr : Hypertension Artérielle réfractaire
- IAH : Index d'Apnées Hypopnée
- IC : Insuffisance Cardiaque
- ICC : Insuffisance Cardiaque Chronique
- IC-FEp/mr/r : IC à Fraction d'Ejection préservée/modérément réduite/ réduite
- IMC : Index de Masse Corporelle
- NO : Monoxyde d'azote
- PA : Pression Artérielle
- P(S)G : Poly(Somno)Graphy
- PPC : Pression Positive Continue
- SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil
- SASO/SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructif du Sommeil
- SASC/SACS : Syndrome d'Apnée Central du Sommeil
- SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone
- VSA/ASV : Ventilation Servo-Assistée

Abréviations de la deuxième partie (Anglais) :

- ABG: arterial blood gases
- AHI : Apnea Hypopnea Index
- BMI : Body Mass Index
- CHF : Chronic Heart Failure
- COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- CRF : Chronic Respiratory Failure
- CSAS : Central SAS
- DLCO : Diffusing Capacity of the Lung for Carbon monoxide
- FEV1 : Forced Expiratory Volume in one second
- FVC : Forced Vital Capacity
- FEV1/FVC ratio : percentage of the FVC expired in one second
- HF : Heart Failure
- HFrEF/ HFpEF : HF with Reduced Ejection Fraction/ HF with Preserved Ejection Fraction
- IC: Inspiratory Capacity
- LVEF : Left Ventricular Ejection Fraction
- NT-proBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide.
- ODI : Oxygen Desaturation Index
- OSAS : Obstructive SAS
- PaO₂: Arterial partial Pressure of Oxygen
- PaCO₂ : Arterial partial Pressure of Carbon dioxide
- P(S)G : Poly(Somno)Graphy
- RV : Residual Volume
- SAS : Sleep Apnea Syndrome
- SDB : Sleep Disorder Breathing
- SpO₂ : Oxygen saturation
- TC90 : Time spent with oxygen below 90%
- TLC : Total Lung Capacity,
- VC : Vital Capacity

INTRODUCTION GENERALE

Les patients de cardiologie partagent de nombreux facteurs de risque en commun avec les patients présentant des pathologies pneumologiques, avec bien évidemment le tabac mais aussi l'âge, le surpoids. Par ailleurs la BPCO, l'obésité et les anomalies respiratoires nocturnes aggravent le pronostic des patients insuffisants cardiaques chroniques, lesquels représentent un million de patients en France. Toutes ces pathologies respiratoires exercent un effet délétère sur le système cardiovasculaire (CV) de part l'hypoxie nocturne qu'elles génèrent.

Les nombreuses données scientifiques démontrent qu'une hypoxie intermittente (HI) nocturne, telle que celle retrouvée dans le syndrome d'apnée du sommeil (SAS), est significativement corrélée à une dysfonction cardiovasculaire. Le traitement de référence du SAS obstructif (SASO) reste le support par pression positive continue qui permet de corriger cette HI, cependant son effet sur l'amélioration du risque cardiovasculaire reste modéré. La première partie de ce travail reprend les données de la littérature sur l'interaction entre les troubles ventilatoires nocturnes et la dysfonction cardiaque. Ce travail a été soumis à la *Revue des Maladies Respiratoires*.

Plus largement, aucune étude n'a actuellement étudié la prévalence de l'hypoxie sur le nyctémère des patients insuffisants cardiaques chroniques (ICC). La seconde partie de cette thèse a donc regardé à travers une cohorte prospective, la prévalence de l'hypoxie diurne et/ou nocturne chez les patients ICC, ainsi que les facteurs associés. Ce second travail sera soumis à la revue *Sleep* (numéro spécial sur la thématique Sommeil et insuffisance cardiaque).

Par ailleurs, la présence d'une hypoxie chez les insuffisants cardiaques (IC), renverrait à la prescription d'une oxygénothérapie chez ces patients, question fréquemment posée.

PREMIERE PARTIE

Dysfonction cardiovasculaire et syndrome d'apnée du sommeil

La première partie de cette thèse est soumise sous la forme d'un article de revue Générale dans la Revue des Maladies Respiratoires

A. Introduction

L'insuffisance cardiaque est une pathologie touchant plus d'un million de patients en France, la société européenne de cardiologie l'évalue à 1 - 2 % de la population. Elle est responsable d'une morbi-mortalité importante et représentent un coût social et fonctionnel important pour la société [1]. Malgré une prise en charge médicamenteuse et électro-physiologique optimale, le taux de mortalité à 5 ans reste proche de 50% [1].

La prise en compte des comorbidités associées à l'IC constitue alors une étape essentielle à la prise en charge de ces patients.

L'interaction entre le SAS et la dysfonction cardiaque est maintenant fortement établie et la distinction entre le caractère obstructif (SASO) ou central (SASC) du type d'apnée est importante car impliquant une prise en charge différente.

On distingue trois classes d'insuffisance cardiaque : à fraction d'éjection réduite (IC-FEr.), modérément réduite (IC-FEmr) ou préservée (IC-FEp). Cette distinction est importante puisqu'elle conditionne le pronostic et implique une prise en charge différente chez les patients avec un SASC [2].

B. Etat des connaissances

1. Epidémiologie

• Prévalence du SAS en population générale

Dépendant du seuil utilisé, il semble que dans la population générale, la prévalence du SAS se situe autour de 4% chez l'homme et 2% chez la femme [3]. Cette prévalence augmente avec l'âge avec un effet plateau vers 65 ans [4].

• Prévalence du SASO chez les patients avec dysfonction cardiaque

La prévalence du SASO chez les patients porteurs d'une pathologie cardiovasculaire est multipliée par 10. En effet, un SAS est retrouvé chez 64% des patients avec hypertension artérielle (HTA) réfractaire [5], chez 70% des IC [6], 60% des patients aux antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) [7], 50 % des patients avec fibrillation auriculaire (FA) [8], 45% des patients hypertendus [9] et 30% des patient avec coronaropathie [10].

Dans l'IC stable, les troubles respiratoires au cours du sommeil concernent les deux tiers des patients et cette prévalence augmente avec le stade NYHA. Si les apnées obstructives prédominent largement en NYHA I, cette tendance s'inverse et les apnées centrales deviennent nettement majoritaires en NYHA IV [11].

On considère qu'un tiers des IC ont un SASO, un tiers un SASC et un tiers sont indemnes de pathologie respiratoire nocturne. Le dépistage du SAS dans l'IC reste insuffisant. Une étude en 2012 sur près de 40 000 patients bénéficiaires du Medicare en Amérique du nord, a montré que le diagnostic avait été évoqué chez seulement 4% des IC, et parmi eux, 2% seulement avaient bénéficié d'un enregistrement diagnostique [12].

• Prévalence de la morbi-mortalité globale chez les patients avec un SASO

La morbi-mortalité globale (qu'elle soit cardiovasculaire ou toute autre cause confondue) est significativement plus élevée chez les patients apnéiques sévères non traités que dans la population générale [13]. Cette corrélation est d'autant plus forte que le SASO est sévère et semble plus vraie chez les hommes jeunes (< 70 ans) [13].

- **Prévalence de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients avec un SASO**

La survie à 10 ans chez des patients IC mâles avec un SASO non traité, est significativement plus faible avec un risque relatif (RR) d'accidents CV fatals et non fatals respectivement de 2.87 et 3.17 [14]. Des méta-analyses retrouvent un RR de mortalité cardio-vasculaire globale comparable entre 2 et 2.5 [15, 16]. Ce risque est certainement à modérer une fois ajustement sur les facteurs de risques cardio-vasculaires [17].

2. Conséquences physiopathologiques cardiovasculaires du SASO (Fig. 1)

- **Mécanismes physiopathologiques généraux**

La répétition d'épisodes d'occlusion des voies aériennes supérieures au cours du sommeil est responsable d'une hypoxie intermittente chronique, d'une élévation transitoire de la capnie, d'une majoration des variations de pressions intra-thoraciques par accroissement des efforts respiratoires, de la survenue d'un micro-éveil permettant la réouverture des VAS (leur répétition induit une fragmentation du sommeil).

L'HI semble être le principal facteur impliqué dans la morbidité cardiovasculaire associée au SASO. A partir de ces stimuli physiopathologiques, des anomalies de la régulation du système cardiovasculaire se mettent en place : une hyper-activation du tonus sympathique, une dysfonction endothéliale et une inflammation systémique et vasculaire de bas grade.

- **Balance sympatho-vagale**

Chaque événement respiratoire nocturne (apnée, hypopnée, effort respiratoire) induit une désactivation-activation sympatho-vagale cardiovasculaire: hyperstimulation parasympathique durant l'évènement (bradycardie), suivie d'une hyper activation sympathique

en fin d'évènement (vasoconstriction périphérique identifiable par écrasement de l'onde de pouls) et levée de la stimulation vagale (tachycardie). Cette variation du tonus sympatho-vagal est également favorisée par la fragmentation du sommeil induite par les efforts respiratoires. Ainsi, les évènements respiratoires sont suivis d'un pic de pression artérielle (PA) survenant, lorsqu'il est présent, de façon concomitante avec la désaturation en oxygène. A l'éveil il persiste une augmentation de l'activité sympathique neurale et circulante [18-20]. Par ailleurs, l'HI induit d'autres mécanismes conduisant à l'élévation du tonus sympathique : augmentation du tonus du système nerveux central, altération des régulateurs périphériques (chémoréflexe et baroréflexe), activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et stimulation des récepteurs centraux à l'angiotensine II [21].

- **Dysfonction endothéliale et inflammation**

L'HI est associée à une inhibition de la production de NO, responsable d'une réduction de la vasodilatation périphérique artérielle, favorisant ainsi l'élévation de la PA et participant à l'altération de la microcirculation myocardique impliquée dans la cardiopathie ischémique [22, 23]. De plus, il semble exister une altération du pouvoir de réparation endothéliale, favorisant le développement de lésions vasculaires athéromateuses. Enfin, la production d'espèces réactives de l'oxygène induite par l'HI, entraîne une augmentation du tonus vasoconstricteur et génère une inflammation systémique et vasculaire [24-27]

- **Mécanismes conduisant à l'hypertension**

Les facteurs impliqués dans la genèse de l'HTA incluent l'activation de la fonction sympathique [21, 28, 29] avec activation du SRAA et augmentation du taux d'aldostérone précédemment décrite, la dysfonction endothéliale responsable d'une inhibition de synthèse de NO réduisant

ainsi la vasodilatation au profit d'une vasoconstriction, l'inflammation systémique et la génération du stress oxydatif, les anomalies métaboliques avec hyperinsulinisme et résistances aux effets de la leptine produite par les adipocytes [30-32], l'activation du système de l'endothéline responsable d'une vasoconstriction [33] et enfin une diminution de la sensibilité du baroréflexe [34].

Ainsi ces mécanismes entraînent une augmentation de la PA nocturne et une perte de la baisse physiologique de la PA nocturne (profil dit « non dippers ») [35-37], et l'on sait que le risque cardiovasculaire y est fortement corrélé [38]. L'association entre SAS et HTA, est dose dépendante [39] avec une prévalence de l'ordre de 50 à 60 % (atteint 70 à 95% chez les « non dippers »). L'incidence des hypertendus est également supérieure chez les apnéiques [40]. Le SAS serait par ailleurs la première cause d'HTA réfractaire secondaire [5]

• Mécanismes conduisant à la pathologie coronarienne

L'HI chronique est associée à une diminution de la synthèse de molécules impliquées dans l'adhésion plaquettaire aux cellules endothéliales [41] entraînant une hyper activation plaquettaire, une hyper agrégabilité plaquettaire et une hypercoagulabilité [42-44]. Ainsi, l'HI chronique combinée à un régime riche en cholestérol est responsable d'une athérosclérose accélérée [45-47] au même titre que l'inflammation systémique et la dysfonction endothéliale générée par le SASO [24, 25, 27, 48].

La dysfonction endothéliale affecte l'activité de nombreux médiateurs parmi lesquels la synthèse du NO (vasodilatateur), de la prostacycline (vasoconstricteur), de médiateurs de la différenciation et de la croissance des cellules musculaires lisses. Le tout concourant à une vasoconstriction, une thrombogenèse et la modification de synthèse de substances responsables de la prolifération cellulaire [49-52]. Enfin, l'activation du système sympathique conduit à une

lipolyse adipocytaire et une lipogénèse hépatique responsable d'une dyslipidémie.

Ainsi, le SASO semble associé à un risque coronarien augmenté chez l'homme (lien non retrouvé chez la femme)[16] , modéré par certaines méta-analyses qui retrouvent une tendance positive sans atteindre la significativité [15] .

Une étude observationnelle contrôlée et ajustée sur le BMI-Tabac-HTA, a démontré que la survenue d'un syndrome coronarien aigu chez des apnéiques était associée à des pics de troponines supérieures, un plus grand nombre de vaisseaux malades et une durée de séjour en unité d'insuffisance coronaire plus longue que les non apnéiques [53]. Egalement, de nombreuses données animales suggèrent que la vasoconstriction et la sévérité des séquelles après un infarctus sont majorés par l'hypoxie intermittente [54, 55], lié vraisemblablement à un stress oxydatif majoré [52]

• Mécanismes conduisant à l'Hypertrophie Ventriculaire Gauche (HVG)

L'HVG, dont le principal facteur prédisposant est l'HTA, joue un rôle important dans la pathogenèse de la dysfonction myocardique. L'HVG réduit le flux coronaire, modifie la résistance vasculaire coronarienne et augmente la demande en oxygène des myocytes et demeure l'un des facteurs de risque indépendant d'événements cardiovasculaires et de mort subite [56, 57]. Dans la plupart des études, la prévalence de l'HVG est supérieure chez les patients apnéiques, d'autant plus que le SASO est sévère et ce indépendamment du niveau de pression artérielle [58-60]. Egalement, la masse du ventricule gauche chez des hypertendus est plus importante chez ceux avec un profil non dippers comparativement au profil dippers, et l'on sait que ce profil est fréquemment associé au SASO [61].

Cette association entre HVG et SASO semble être liée à une augmentation de la post charge du VG, à l'activation sympathique et à l'HI chronique. De plus, le stress oxydatif, conduirait à une

augmentation du diamètre des cardiomyocytes et une fibrose interstitielle myocardique [62]. L'activation du SRAA avec hyperaldostéronémie associé au SASO conduirait chez les patient avec HTA résistante, à majorer la fibrose interstitielle myocardique [63].

• Mécanismes conduisant aux troubles du rythme

Le SASO favorise l'HTA, la dilatation atriale gauche, les anomalies ventriculaires et fait ainsi le lit de l'arythmie. L'HI chronique joue là encore un rôle majeure augmentant le risque de bloc atrio-ventriculaire [64], de fibrillation auriculaire (FA) (RR=4), de tachycardie ventriculaire non soutenue (RR=3.4), d'extrasystoles ventriculaires complexes (RR=2) et d'arythmie cardiaque complexe (RR=10) chez les patients coronariens jeunes (50 ans). [65].

L'association FA et SASO est désormais bien établie, 50% des patients avec FA ont un SAS [66]. Le SASO est significativement corrélée à un risque d'échec de cardioversion ou d'ablation de FA [67]. Egalement, les morts subites nocturne seraient plus marquées chez les patients avec SASO selon une relation dose dépendante [65, 68-70].

Enfin, certaines études tendent à montrer que la prévalence du SASO, chez des patients équipés de pacemaker, est élevée, laissant suggérer qu'une prise en charge du SASO en amont pourrait réduire les indications d'implantations [71].

3. Quels sont les arguments en faveur du traitement du SAS et spécificités de traitement (Fig.2)

• Concernant le SASO

L'efficacité de la PPC a été établie par de nombreuses études sur la somnolence diurne et la qualité de vie dans le SASO.

Sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, Marin et al ont montré en 2005 que la mortalité des SASO avec IAH > 30/h était corrigée chez les patients choisissant un traitement par PPC[14].

L'étude SAVE sur plus de 2700 patients avec SASO modéré à sévère en prévention cardiovasculaire secondaire, randomisée traitement standard seul versus traitement standard plus PPC ne retrouve pas d'effet bénéfique du traitement par PPC sur le risque cardiovasculaire (critère composite de mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, hospitalisation pour angor instable, insuffisance cardiaque ou Accident Ischémique Transitoire) [72]. Le traitement par PPC entraîne cependant une diminution de la PA moyenne nocturne et diurne de 1.69 mmHg en moyenne (d'autant plus que le SAS est sévère, que l'observance est importante) [73, 74] de la PAs et de la PAd (de l'ordre de 2 mmHg) [75, 76]. Bien que faible cette baisse est suffisante pour impacter favorablement le risque CV. Cependant les effectifs de patients nécessaires pour montrer un tel bénéfice n'ont pas été pour l'heure étudiés.

Cet effet est particulièrement marqué dans l'HTA résistante [77], où l'on observe des diminutions de PA (systoliques et diastoliques) chez les patients traités PPC de l'ordre de -5 à -10 mmHg. L'observance est un point capital pour atteindre ces objectifs, avec un intérêt si la durée d'utilisation est supérieure à 5h [78-80].

Chez les patients avec une IC à FEVG altérée (IC-FEr) <45 %, la PPC améliore la FEVG et la survie dans un groupe randomisé de 24 et 88 patients IC avec SASO en étude mono centrique [81, 82]. La PPC préviendrait par ailleurs la pathologie coronarienne [83, 84] et permettrait une réduction de l'HVG [85]. Ceci devant être confirmé par des études prospectives de grandes ampleurs. Dans la FA, le traitement du SAS par PPC diminue le risque de récurrence après cardioversion. On retrouve ainsi 53% de récurrence à 1 an dans le groupe contrôle non SASO, 42% de récurrence chez les SASO traités et 82% de récurrence chez les SAS non traités dans cette étude. [86]

• Concernant le SASC

- Le tournant de 2015

La ventilation auto-asservie (VSA) était jusqu'en 2015 le traitement de référence du SASC chez le patient insuffisant cardiaque. Elle délivre une aide inspiratoire variable dont le niveau de pression est ajusté cycle par cycle aux anomalies ventilatoires rencontrées. A cette aide inspiratoire est associée une pression positive expiratoire afin de maintenir l'ouverture des voies aériennes supérieures et prévenir des événements obstructifs associés. Plusieurs études ont démontré la supériorité de la VSA à l'oxygénothérapie, la PPC et la ventilation à deux niveaux de pressions fixes pour corriger l'IAH [87-89]. D'autres qu'elle améliorait la FEVG et la qualité de vie [90].

Cependant, dans l'IC-FEr, l'étude SERVE-HF, prospective, randomisée, contrôlée et multicentrique [2] rectifie cette indication. Ainsi, 1200 patients IC-FEr stables avec FEVG <45% et porteurs d'un SASC (IAH > 15/h, > 50% d'événements centraux) ont été randomisés pour un suivi de 2 ans, traitement médical optimal seul versus traitement médical optimal associé à une VSA. Bien que le critère principal soit neutre, il existe une sur-mortalité cardiovasculaire dans le groupe VSA de 33.5%. Les sociétés savantes françaises émettent donc depuis 2015 une contre-indication à la VSA des patients IC-FEr <45% avec une SASC (> 50% événements centraux) et le désappareillage des patients préalablement appareillés. Par ailleurs, ce résultat relance le besoin de la compréhension physiopathologique du SASC dans l'IC-FEr et des effets hémodynamiques de la VSA. L'échographie trans-thoracique doit être donc systématiquement être réalisée dans le bilan pré-thérapeutique des patients SASC.

- Depuis 2015 : Quelle prise en charge du SAS central proposer chez les patients avec IC à FEVG altérée [91]?

L'optimisation du traitement médical (IEC, Béta-bloquants, Diurétiques) et la resynchronisation cardiaque électrophysiologique doivent être proposés pour les patients avec SASC et IC-FER [92, 93]. Aucune autre recommandation thérapeutique n'est établie, les diverses études reposent sur un niveau de preuve faible.

L'oxygénothérapie induit une diminution de l'IAH de -15/h et une amélioration de la FEVG de +5% mais ceci dans des études mono-centriques avec une variabilité importante, suggérant que certains patients ne sont pas répondeurs [94, 95]

La place de la PPC chez ces patients est controversée, les premières études en 2000 sur 66 patients randomisés avaient démontré une amélioration de la fonction cardiaque et de la survie chez les patients SASC avec IC-FER bénéficiant de PPC [96]. Hors en 2005 une étude randomisée sur 258 [97] patients avec traitement médical optimal versus traitement médical optimal associé à la PPC, démontrait qu'il existait une surmortalité dans le groupe PPC. Toutefois, tous les patients de cette étude n'étaient pas traités efficacement et certains gardaient des IAH résiduels élevés. En 2007 une analyse post-hoc montrait une amélioration significative de la FEVG et de la survie dans le sous-groupe de patient correctement traité (IAH résiduel sous PPC <15/h) [98]. Il manque à ce jour une étude de grande envergure pour le confirmer. La PPC pourrait donc être une alternative à condition qu'elle supprime efficacement les événements respiratoires nocturnes chez les patients fortement symptomatiques, mais le niveau de preuve repose sur une étude post-hoc avec tous les biais que cela implique [99]. Si cette alternative est choisie, la pression fixe doit être la règle, elle doit être ajustée très progressivement sous surveillance hémodynamique puisque des accidents hémodynamiques graves à l'instauration ont été décrits.

- Quelle prise en charge du SAS central proposer chez les patients avec IC à FEVG préservée ?

L'étude SERV-HF concernait des patients avec FEVG <45% et aucune extrapolation des résultats ne peut être faite en dehors de ces critères.

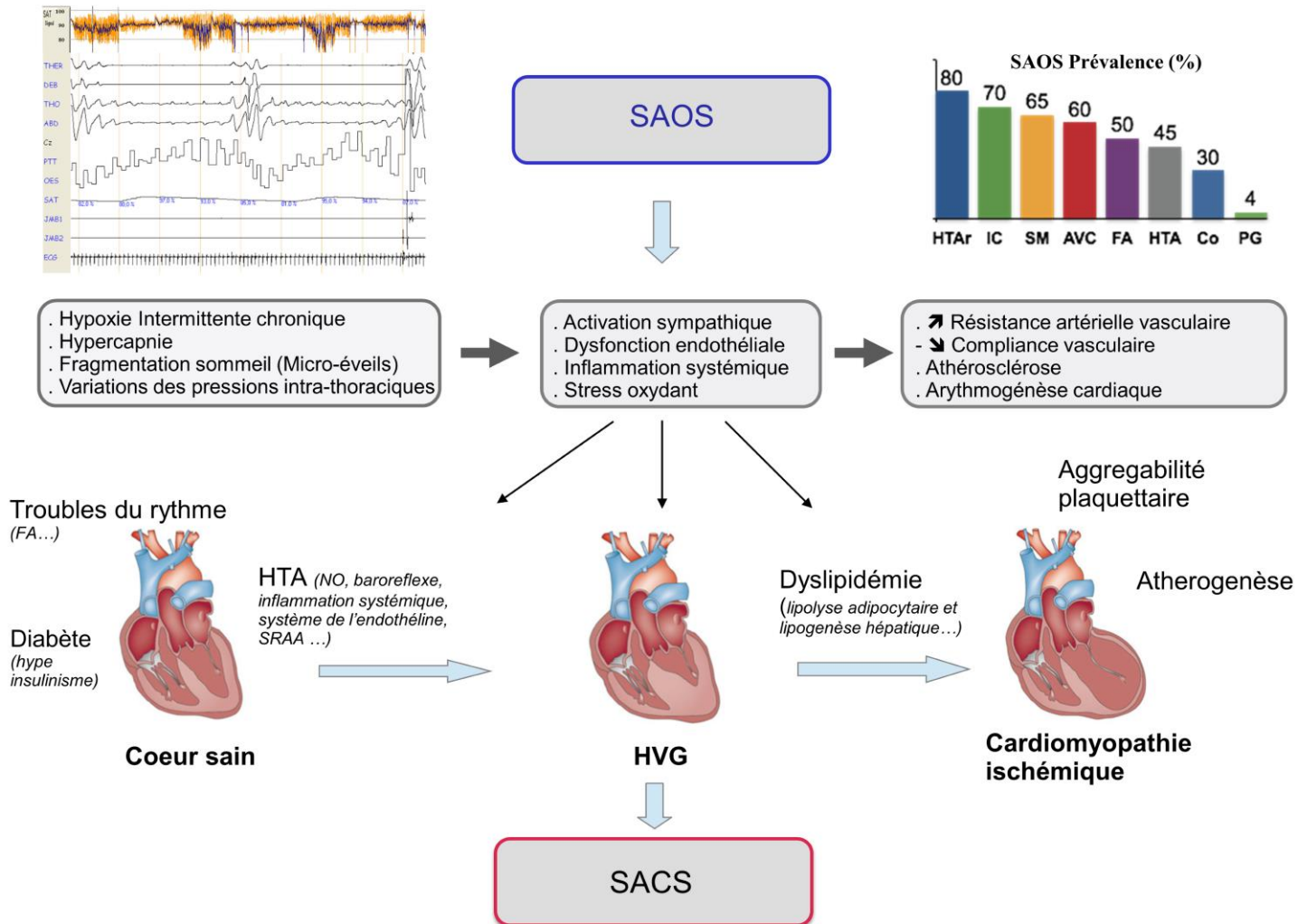
Dans l'IC-FEp, peu d'études sont disponibles. Il existe un seul essai randomisé sur un petit effectif, où la VSA a permis l'amélioration de la dyspnée et de la survie, sans événement indésirable significativement plus élevé [100]. Actuellement ces patients sont appareillés par VSA si l'optimisation du traitement cardiovasculaire est insuffisante. Les données de l'étude de cohorte FACE et du registre FACIL-VAA deux études françaises seront certainement d'intérêt.

C. Conclusion

Il existe un continuum entre la présence d'un SASO comme facteur associé aggravant la dysfonction myocardique et le SASO comme facteur favorisant la survenue de l'insuffisance cardiaque. Inversement la présence d'une insuffisance cardiaque non équilibrée ou sévère favorise l'instabilité ventilatoire et la présence d'un SASC. Les stimuli physiopathologiques (Hypoxie intermittente, swing de pression intra thoracique, fragmentation sommeil) induits par la répétition des collapsus pharyngés au cours du sommeil participent en se combinant aux autres facteurs de risque, à la dysfonction cardiaque. La prise en charge des patients avec atteinte myocardique nécessite un algorithme de décision et une surveillance probablement spécifique. Alors que les supports pressionnels peuvent être contre indiqués pour le SASC, la discussion thérapeutique avec le cardiologue est au centre de la prise en charge et les alternatives thérapeutiques sont à rechercher.

D. Figures

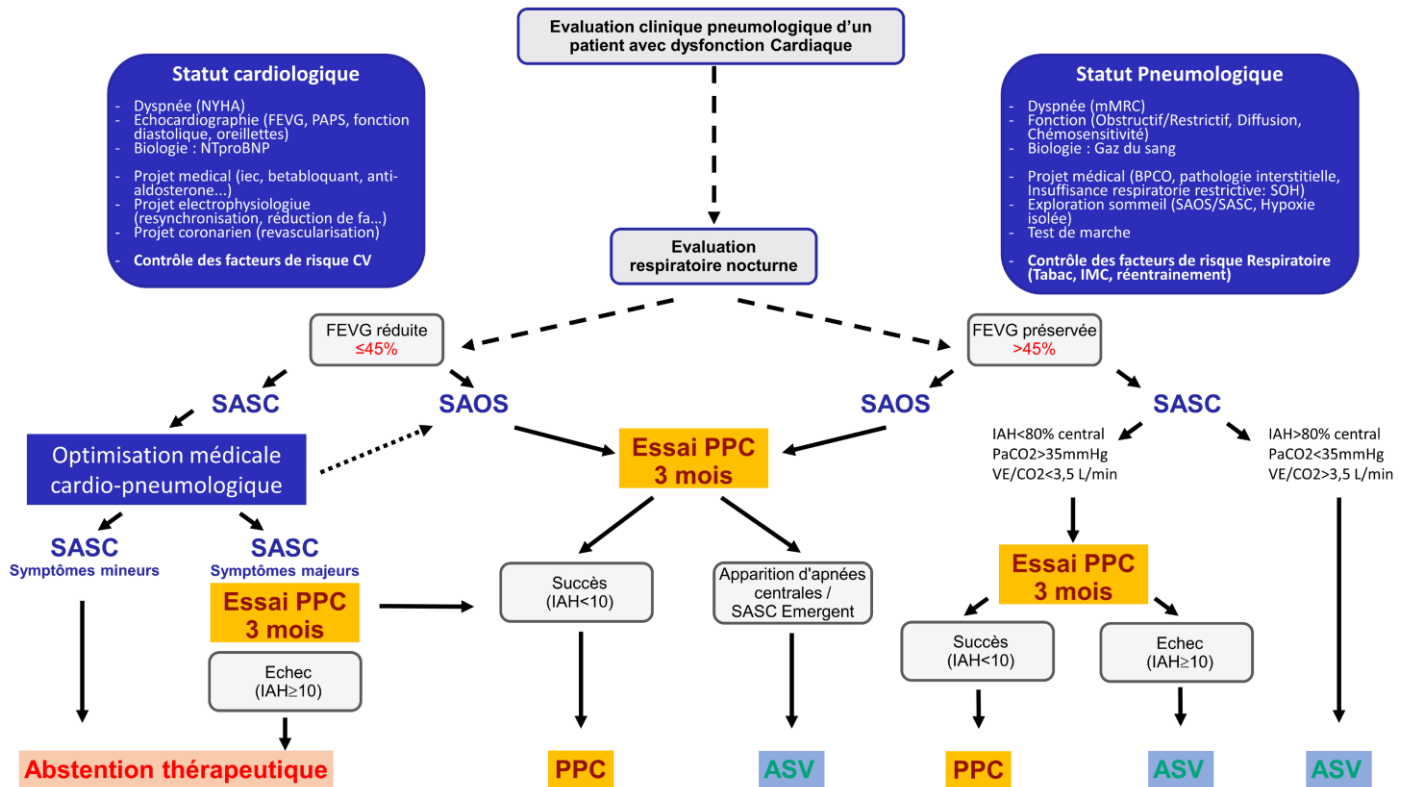
Figure 1 : Physiopathologie de la dysfonction cardiaque dans le syndrome d'apnée du sommeil



Légende de la figure 1 :

HTAr : HTA réfractaire
 SM : syndrome métabolique
 Co : coronaropathies
 PG : population générale
 SRAA : système rénine angiotensine aldostérone
 NO : monoxyde d'azote
 SACS : syndrome d'apnée central du sommeil
 SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil

Figure 2 : Stratégie thérapeutique du syndrome d'apnée du sommeil chez l'insuffisant cardiaque



Légende de la figure 2 :

- SASC : syndrome d'apnée central du sommeil
- SAOS : syndrome d'apnée obstructif du sommeil
- PPC : ventilation en pression continue
- ASV : ventilation servo asservie
- IAH : index d'apnée hypopnée du sommeil
- IMC : index de masse corporel
- VE/CO₂ : réponse ventilatoire au CO₂

E. Références

1. Gabet A, Juilliere Y, Lamarche-Vadel A, Vernay M, Olie V. National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000-2012. *Eur J Heart Fail.* 2015 Jun;17(6):583-90.
2. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015 Sep 17;373(12):1095-105.
3. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15;5(2):136-43.
4. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jan;157(1):144-8.
5. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011 Nov;58(5):811-7.
6. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Topfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail.* 2007 Mar;9(3):251-7.
7. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep.* 1999 Mar 15;22(2):217-23.
8. Pedrosa RP, Drager LF, Genta PR, Amaro AC, Antunes MO, Matsumoto AY, Arteaga E, Mady C, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest.* 2010 May;137(5):1078-84.
9. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000 May 11;342(19):1378-84.
10. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J.* 1999 Jul;14(1):179-84.
11. Oldenburg O. Cheyne-stokes respiration in chronic heart failure. Treatment with adaptive servoventilation therapy. *Circ J.* 2012;76(10):2305-17.
12. Javaheri S, Caref EB, Chen E, Tong KB, Abraham WT. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Feb 15;183(4):539-46.
13. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009 Aug;6(8):e1000132.
14. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005 Mar 16;365(9464):1046-53.
15. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis.* 2013 Aug;229(2):489-95.
16. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012 Sep 01;5(5):720-8.

17. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med.* 2014 Feb;11(2):e1001599.
18. Hedner J, Darpo B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J.* 1995 Feb;8(2):222-9.
19. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995 Oct;96(4):1897-904.
20. Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen J. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep.* 1995 Jun;18(5):377-81.
21. Tamisier R, Pepin JL, Remy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, Levy P. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J.* 2011 Jan;37(1):119-28.
22. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, Lam WK. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Dec;162(6):2166-71.
23. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Carlson J. Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2000 Aug;89(2):493-8.
24. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2002 May 28;105(21):2462-4.
25. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation.* 2003 Mar 4;107(8):1129-34.
26. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, Okada S, Ohta S, Naito H, Adachi M. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Sep 1;172(5):625-30.
27. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, LeJemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2008 Apr 29;117(17):2270-8.
28. Lacedonia D, Tamisier R, Roche F, Monneret D, Baguet JP, Levy P, Pepin JL. Respective effects of OSA treatment and angiotensin receptor blocker on aldosterone in hypertensive OSA patients: a randomized cross-over controlled trial. *Int J Cardiol.* 2014 Dec 15;177(2):629-31.
29. Tamisier R, Tan CO, Pepin JL, Levy P, Taylor JA. Blood Pressure Increases in OSA due to Maintained Neurovascular Sympathetic Transduction: Impact of CPAP. *Sleep.* 2015;38(12):1973-80.
30. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000 Jul;279(1):H234-7.
31. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJ, Fraga RF, Jun JC, Negrao CE, Krieger EM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS ONE.* 2010;5(8):e12065.
32. Bonsignore MR, Esquinas C, Barcelo A, Sanchez-de-la-Torre M, Paterno A, Duran-Cantolla J, Marin JM, Barbe F. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2012 May;39(5):1136-43.
33. Kanagy NL, Walker BR, Nelin LD. Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension.* 2001 Feb;37(2 Part 2):511-5.

34. Ryan S, Ward S, Heneghan C, McNicholas WT. Predictors of decreased spontaneous baroreflex sensitivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2007 Apr;131(4):1100-7.
35. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, Ormezzano O, Mallion JM, Pepin JL. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens*. 2005 Mar;23(3):521-7.
36. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax*. 2000 Sep;55(9):736-40.
37. Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2008 Jun;31(6):795-800.
38. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 06;58(11):1165-73.
39. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000 Feb 19;320(7233):479-82.
40. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension*. 2014 Feb;63(2):203-9.
41. Dematteis M, Julien C, Guillermet C, Sturm N, Lantuejoul S, Mallaret M, Levy P, Gozal E. Intermittent Hypoxia Induces Early Functional Cardiovascular Remodeling in Mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 January 15, 2008;177(2):227-35.
42. Tzima E, Irani-Tehrani M, Kiosses WB, Dejana E, Schultz DA, Engelhardt B, Cao G, DeLisser H, Schwartz MA. A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress. *Nature*. 2005 Sep 15;437(7057):426-31.
43. Oga T, Chin K, Tabuchi A, Kawato M, Morimoto T, Takahashi K, Handa T, Takahashi K, Taniguchi R, Kondo H, Mishima M, Kita T, Horiuchi H. Effects of obstructive sleep apnea with intermittent hypoxia on platelet aggregability. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(6):862-9.
44. Terada S, Koyama T, Watanabe H, Makabe S, Igarashi G, Seki K, Ito H. Abnormal coagulation and platelet profile in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Cardiol*. 2011 Feb 03;146(3):423-5.
45. Monneret D, Pepin J-L, Godin-Ribuot D, Ducros V, Baguet J-P, Levy P, Faure P. Association of urinary 15-F_{2t}-isoprostane level with oxygen desaturation and carotid intima-media thickness in nonobese sleep apnea patients. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;48(4):619-25.
46. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, Smith PL, Rodriguez A, Polotsky VY. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jun 15;175(12):1290-7.
47. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, Pepin JL. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3407-12.
48. Minoguchi K, Yokoe T, Tanaka A, Ohta S, Hirano T, Yoshino G, O'Donnell CP, Adachi M. Association between lipid peroxidation and inflammation in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2006 August 1, 2006;28(2):378-85.
49. Itzhaki S, Lavie L, Pillar G, Tal G, Lavie P. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea measured by peripheral arterial tone response in the finger to reactive hyperemia. *Sleep*. 2005 May 1;28(5):594-600.
50. Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, Obadan N, Kitsios GD, Chung M, Balk EM. Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. *Syst Rev*. 2012;1:20.

51. Butt M, Khair OA, Dwivedi G, Shantsila A, Shantsila E, Lip GY. Myocardial perfusion by myocardial contrast echocardiography and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2011 Sep;58(3):417-24.
52. Ramond A, Godin-Ribuot D, Ribuot C, Totoston P, Koritchneva I, Cachot S, Levy P, Joyeux-Faure M. Oxidative stress mediates cardiac infarction aggravation induced by intermittent hypoxia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013 Jun;27(3):252-61.
53. Barbe F, Sanchez-de-la-Torre A, Abad J, Duran-Cantolla J, Mediano O, Amilibia J, Masdeu MJ, Flores M, Barcelo A, de la Pena M, Aldoma A, Woner F, Valls J, Castella G, Sanchez-de-la-Torre M, Spanish Sleep N. Effect of obstructive sleep apnoea on severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome. *Eur Respir J*. 2015 Feb;45(2):419-27.
54. Joyeux-Faure M, Stanke-Labesque F, Lefebvre B, Beguin P, Godin-Ribuot D, Ribuot C, Launois SH, Bessard G, Levy P. Chronic intermittent hypoxia increases infarction in the isolated rat heart. *J Appl Physiol (1985)*. 2005 May;98(5):1691-6.
55. Park AM, Nagase H, Kumar SV, Suzuki YJ. Effects of intermittent hypoxia on the heart. *Antioxid Redox Signal*. 2007 Jun;9(6):723-9.
56. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D, Framingham Heart S. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2003 Jan 07;138(1):10-6.
57. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*. 2000 Feb;35(2):580-6.
58. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens*. 1990 Oct;8(10):941-6.
59. Kraiczi H, Peker Y, Caidahl K, Samuelsson A, Hedner J. Blood pressure, cardiac structure and severity of obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *J Hypertens*. 2001 Nov;19(11):2071-8.
60. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, Mehra R, Roman MJ, Benjamin EJ, Gottlieb DJ. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2008 May 20;117(20):2599-607.
61. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990 Feb;81(2):528-36.
62. Hayashi T, Yamashita C, Matsumoto C, Kwak CJ, Fujii K, Hirata T, Miyamura M, Mori T, Ukimura A, Okada Y, Matsumura Y, Kitaura Y. Role of gp91phox-containing NADPH oxidase in left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxic stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 May;294(5):H2197-203.
63. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007 Feb;131(2):453-9.
64. Becker HF, Koehler U, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax*. 1998 Oct;53 Suppl 3:S29-32.
65. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, Punjabi N, Sanders M, Quan SF, Resnick H, Redline S. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 3;54(19):1797-804.
66. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004 Jul 27;110(4):364-7.
67. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2011 Jul 1;108(1):47-51.

68. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, Kara T, Caples SM, Pressman GS, Vasquez EC, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 29;52(5):343-6.
69. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005 Mar 24;352(12):1206-14.
70. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 13;62(7):610-6.
71. Garrigue S, Pepin JL, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clementy J, Levy P. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation*. 2007 Apr 3;115(13):1703-9.
72. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS, Investigators S, Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016 Sep 08;375(10):919-31.
73. Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, Levy P, Pepin JL. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Dec;9(12):679-88.
74. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdts S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The Impact of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Evidence From a Meta-analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Arch Intern Med*. 2007 April 23, 2007;167(8):757-64.
75. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007 Aug;50(2):417-23.
76. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, Narkiewicz K, Minuz P. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014 Apr;145(4):762-71.
77. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, Lloberes P, Diaz de Atauri MJ, Somoza M, Masa JF, Gonzalez M, Sacristan L, Barbe F, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Manas E, Barreiro B, Mosteiro M, Cebrian JJ, de la Pena M, Garcia-Rio F, Maimo A, Zapater J, Hernandez C, Grau SanMarti N, Montserrat JM. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Dec 11;310(22):2407-15.
78. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, Espinel E, Rios J, Untoria MD, Lloberes P. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2010 Oct;28(10):2161-8.
79. Pedrosa RP, Drager LF, LK GdP, Amaro AC, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Blood Pressure in Patients with Resistant Hypertension: A Randomized Trial. *Chest*. 2013 Apr 18.
80. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marin JM, Garcia-Rio F, Diaz de Atauri J, Teran J, Mayos M, de la Pena M, Monasterio C, del Campo F, Montserrat JM. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 May 23;307(20):2161-8.

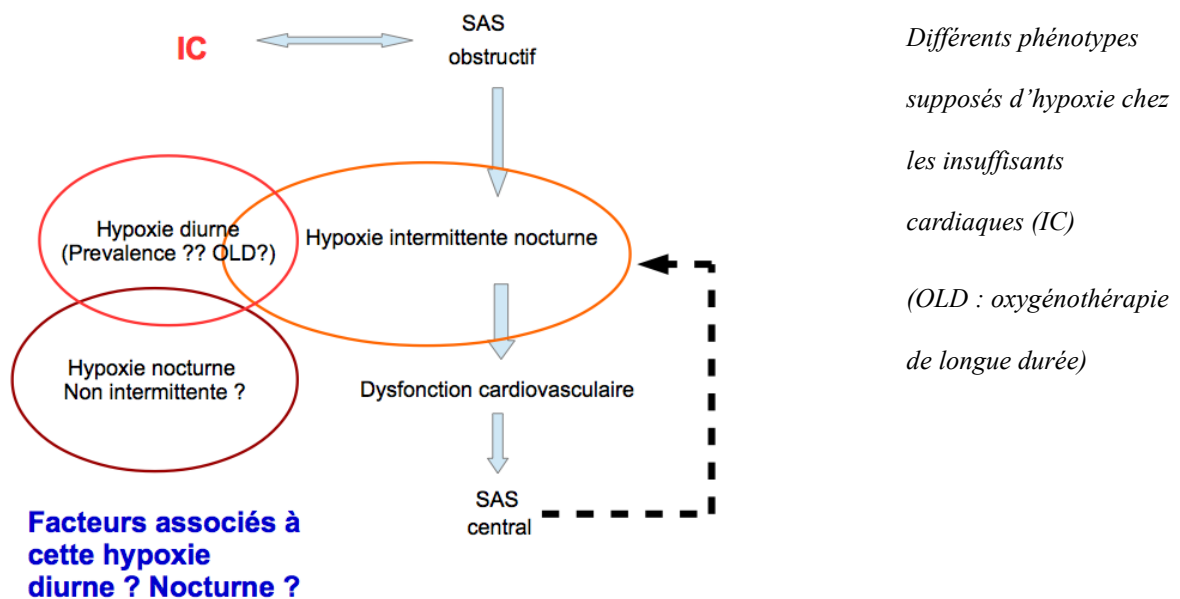
81. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003 Mar 27;348(13):1233-41.
82. Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Momomura S. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest.* 2008 Mar;133(3):690-6.
83. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J.* 2006 Sep;28(3):596-602.
84. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J.* 2004 May;25(9):728-34.
85. Colish J, Walker JR, Elmayergi N, Almutairi S, Alharbi F, Lytwyn M, Francis A, Bohonis S, Zeglinski M, Kirkpatrick ID, Sharma S, Jassal DS. Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest.* 2012 Mar;141(3):674-81.
86. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003 May 27;107(20):2589-94.
87. Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servoventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Aug 15;164(4):614-9.
88. Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, Raffestin B, Escourrou P, Hittinger L, Michel PL, Rouault S, d'Ortho MP. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart.* 2006 Mar;92(3):337-42.
89. Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, Yanagisawa N, Takata Y, Narui K, Yamaguchi T, Yamashina A, Momomura SI. Effect of flow-triggered adaptive servo-ventilation compared with continuous positive airway pressure in patients with chronic heart failure with coexisting obstructive sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Circ Heart Fail.* 2010 Jan;3(1):140-8.
90. Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, Desai AS, Javaheri S, Malhotra A. Adaptive servoventilation for treatment of sleep-disordered breathing in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2012 Nov;142(5):1211-21.
91. Priou P, d'Ortho MP, Damy T, Davy JM, Gagnadoux F, Gentina T, Meurice JC, Pepin JL, Tamisier R, Philippe C. Adaptive servo-ventilation: How does it fit into the treatment of central sleep apnoea syndrome? Expert opinions. *Rev Mal Respir.* 2015 Dec;32(10):1072-81.
92. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, Norra C, Markus KU, Breuer C, Hanrath P, Stellbrink C. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 7;44(1):68-71.
93. Gabor JY, Newman DA, Barnard-Roberts V, Korley V, Mangat I, Dorian P, Hanly PJ. Improvement in Cheyne-Stokes respiration following cardiac resynchronisation therapy. *Eur Respir J.* 2005 Jul;26(1):95-100.
94. Sasayama S, Izumi T, Seino Y, Ueshima K, Asanoi H, Group C-HS. Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and cheyne-stokes respiration. *Circ J.* 2006 Jan;70(1):1-7.
95. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, Kristo DA, Mallea JM, Rowley JA, Zak RS, Tracy SL. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep.* 2012 Jan;35(1):17-40.

96. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):61-6.
97. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS, the CANPAP Investigators. Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005 November 10, 2005;353(19):2025-33.
98. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Ryan C, Tomlinson G, Bradley TD. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation*. 2007 Jun 26;115(25):3173-80.
99. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, Buyse B, De Backer W, Eckert DJ, Grote L, Haggmeyer L, Hedner J, Jennum P, La Rovere MT, Miltz C, McNicholas WT, Montserrat J, Naughton M, Pepin JL, Pevernagie D, Sanner B, Testelmans D, Tonia T, Vrijsen B, Wijkstra P, Levy P. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J*. 2017 Jan;49(1).
100. Yoshihisa A, Suzuki S, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Impact of adaptive servo-ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered breathing. *Eur J Heart Fail*. 2013 May;15(5):543-50.

TRANSITION

L'association entre le SAS et la dysfonction cardiaque est donc étroite et bien documentée dans la littérature. Elle s'explique en grande partie par l'hypoxie chronique intermittente nocturne induite par les épisodes de fermeture/réouverture répétés des voies aériennes au cours du sommeil. Cependant l'hypoxie chez les patient IC ne se limite probablement pas à ce seul phénotype, il existe vraisemblablement une hypoxie diurne et une hypoxie nocturne non intermittente (non liée au SAS) mais à ce jour aucune étude ne s'y est intéressée spécifiquement.

La deuxième partie de ce travail a donc consisté à étudier la prévalence de ces différents phénotypes d'hypoxie chez des ICC, à l'état stable, et d'en déterminer les facteurs responsables, notamment respiratoires. L'objectif étant de pouvoir proposer à chacun une prise en charge pneumologique adaptée : support ventilatoire (PPC, VSA), oxygénothérapie, prise en charge des facteurs favorisants (BPCO, obésité...) etc.



DEUXIEME PARTIE

Prevalence and contributing factors to daytime and/or nocturnal hypoxia in chronic heart failure patients'

**(Prévalence et facteurs associés à l'hypoxie diurne et/ou nocturne chez les
insuffisants cardiaques chroniques)**

La deuxième partie de cette thèse est une étude de cohorte prospective. Elle a été présentée sous forme de poster au congrès « Sleep and breathing » à Marseille en mars 2017 et a été présentée en Poster à l'ATS en mai 2017. L'article sera prochainement soumis à la revue Sleep

A. Introduction

Chronic Heart Failure (CHF) is associated with significant morbidity and mortality despite the optimization of medical treatment and resynchronization. There are about 1 million CHF patients in France while in US 2.4% of the population has CHF, with prevalence increasing with age which represent one of the main health burden in our societies.^{1,2} Many non-cardiovascular comorbidities combined to CHF are associated with a worse prognosis. These include diabetes, anemia and iron deficit, hyperuricemia, cachexia and sarcopenia, kidney dysfunction, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), obesity, and sleep-disordered breathing³. The latter three diseases may cause hypoxia during daytime and sleep which may aggravate CHF function. As an obligate aerobic organ, the myocardial tissue consumes significantly more oxygen than consumed by the brain and skeletal muscle; in addition this demand increases by 6 to 7 times during exercise and acute injuries. Multiples myocardial genes are sensitive through HIF-1 α expression at a physiologic oxygen level (normoxia). Loss of this basal transcription activation is deleterious for myocardial function.⁴ Little is known, however, about the prevalence of hypoxia in symptomatic CHF since there is no available data of systematic screening for hypoxia in a CHF population.

Despite this paucity of data, several health care systems, like Medicare in the US and the French health care system, support the use of long-term oxygen therapy both in Chronic Respiratory Failure (CRF) and in CHF. Although there are clear benefits from long term oxygen therapy for patients with CRF and severe hypoxemia in terms of survival and quality of life improvements⁵, there is no such data for CHF.⁶ The few studies that have indeed investigated the effect of oxygen on dyspnea in heart failure patients did not demonstrate any improvement^{5,7} and no study with enough power has shown its effect on quality of life or survival.⁸

In this report, we prospectively apply an extensive clinical phenotyping in consecutive CHF patients that were systematically sent to our clinic for pulmonary and/or sleep disease screening

associated with their CHF condition. The main objective of this report was to establish an initial prevalence of hypoxia during wakefulness and sleep. The secondary objectives were to report on the factors that are associated and/or may contribute to such hypoxia.

B. Methods

Design overview

This mono-centric prospective observational cohort study was conducted in Grenoble Alps University Hospital and designed to demonstrate the prevalence of hypoxia in stable heart failure during daytime and/or sleep and its contributing factors.

Participants

Between January 2013 and December 2014, 244 consecutive chronic stable heart failure patients from the Heart Failure Cardiology Clinic were addressed to the Sleep Clinic of Grenoble University Hospital and included in the present clinical cohort. The inclusion criteria were: a diagnosis of chronic heart failure for at least 12 weeks without restriction of heart failure etiology; having been clinically stable for at least 4 weeks; have benefited from an optimal cardiologic medical treatment. Both chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and preserved ejection fraction (HFpEF), were selected.

All participants provided signed written informed consent to participate in the cohort. This study was approved by the Ethical National Review Board (CCTIRS n°15.925bis) and received appropriate administrative authorization (CNIL n°1996650V0).

Patients were excluded from the analysis if daytime arterial blood gases analysis or sleep recording (polysomnography or polygraphy) were missing. Thus, 61 patients were excluded and 183 patients were included and analyzed (*Figure 1*).

Procedures

All patients had sleep apnea diagnosed using overnight respiratory polygraphy or polysomnography. For polysomnography, continuous recordings were taken with electrode positions C3/A2 - C4/A1 - Cz/01 of the international 10–20 Electrode Placement System, eye movements, chin electromyogram and ECG with a modified V2 lead. Events were recorded manually according to standard criteria.⁹ Cardio-respiratory polygraphy included at least the following signals: nasal pressure, oral and nasal thermistor, thoracic and abdominal movements, oxygen saturation (SpO₂), three lead electrocardiogram and body position. For polysomnography and polygraphy, airflow was measured with nasal pressure prongs together with the sum of oral and nasal thermistor signals. Respiratory effort was monitored using abdominal and thoracic bands. Oxygen saturation was measured using a pulse oximeter. Apnea was defined as the complete cessation of airflow for at least 10 seconds. Hypopnea was defined as a reduction of at least 50% in the nasal pressure signal or a decrease of between 30% and 50% associated with either oxygen desaturation of $\geq 3\%$ or an EEG arousal, both lasting for at least 10 seconds.⁹ Apneas were classified as obstructive, central or mixed according to the presence or absence of respiratory efforts. The classification of hypopneas as obstructive or central was based on the thoraco-abdominal band signal and the shape of the respiratory nasal pressure curve (flow limited aspect or not). The Apnea Hypopnea Index (AHI) was defined as the number of apneas and hypopneas per hour of sleep (full polysomnography) or per hour of recording (polygraphy without EEG recording). The ratio between central and obstructive events was expressed by the percentage of central events. Nocturnal oxygen status during sleep was derived from PG/PSG (ODI: Oxygen Desaturation Index, TC90: time spent with oxygen saturation below 90%, minimum (min SpO₂) and mean (mean SpO₂) oxygen saturation, Apnea Hypopnea Index).

We prospectively collected anthropometric and clinical data, medications and comorbidities, active smoking status, NYHA class, arterial blood gases (PaO₂, PaCO₂, Bicarbonates, PH),

morning N-terminal pro B-type natriuretic peptide level (NT-proBNP). Transthoracic echocardiography was performed by a trained cardiologist assessing preserves of reduced ejection fraction by visual Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) and estimated pulmonary arterial pressure. Pulmonary function test were performed including spirometry, plethysmography and CO lung diffusion measurement. Quality database control was performed to screen for aberrant values and to individualize outliers and return to the medical records to correct or confirm the veracity of the data when appropriate.

Definition of the thresholds

Hypoxia was defined by a PaO₂ of less than 8.65 kPa (65 mmHg) on daytime arterial blood gases analysis. Nocturnal hypoxia was defined by cumulative time with oxygen saturation (SaO₂) below 90% (TC90) of more than 20 minutes and considered as moderate or severe if TC90 was less or more than 60 minutes respectively. Sleep Apnea Syndrome (SAS) was defined by an IAH and/or ODI \geq 15/h. Sleep disorder breathing included Central Sleep Apnea Syndrome (CSAS) defined by an AHI and/or an ODI \geq 15/h and \geq 80% of central events, Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) by an IAH and/or ODI $>$ 15/h and $<$ 80% of central events, and isolated nocturnal hypoxia by a TC90 $>$ 20 minutes in the absence of SAS.

Statistical analysis

The variables' distribution were assessed for normality by the test of skewness and kurtosis, and for equality of variances by the Levene test. Continuous variables are represented by their mean and standard deviation or by their median and interquartile, and qualitative variables as percentages.

The comparison of respiratory abnormalities in terms of NYHA class were conducted through a Student's t test, or a Mann-Whitney test for quantitative variables (depending on the distribution of the variables). LVEF tertiles and nocturnal hypoxia's severity were compared using an ANOVA 1 factor or Kruskal-Wallis test, depending of the normality of the variables and equality of variances for quantitative variables.

To assess the factors associated with nocturnal hypoxia, multinomial logistic regressions (univariate and multivariate) were performed. The log-linearity of the odds ratio for continuous variables were checked. If the condition was respected the variables were treated as continuous, if not, they were recoded as median or into quartiles based on the information provided. For multivariate models, a backward selection (down) was used. For analyzes in subgroups, we used patients with all data provided.

C. Results

Characteristics of the population

We analyzed 183 stable chronic heart failure patients, 86% were men, with an average age of 67 years (59.27; 75.66) and a mean BMI of 27 kg/m² (23.67; 31.02). They were moderately ill, mainly in class II-III NYHA, 55% and 35% respectively, with a mean visual LVEF of 38% (+/- 10.97) in a stable status with a mean NT-proBNP level of 1411.5 ng/L (616.25; 3209.00). The main HF etiology was ischemic with many associated comorbidities. Type II diabetes was associated in 27.1% of cases and hypertension in 42.86%.

More than a third (35.06%) of CHF patients exhibited COPD Gold criteria, Gold stage 1 and 2 (mean FEV1/CV of 65 % and FEV1 of 76.17+/- 14.86 % of predicted). Only 11% were still active smokers (9% in the subgroup with COPD). (*Table 1 and 2*)

As expected, 85% of patients exhibited SAS with a mean AHI of 33.53. SAS was severe (AHI > 30 /h) in 48.63% of patients and 34% exhibited more than 80% of central events.

Prevalence of diurnal or nocturnal hypoxia

Eight patients (4.37%) exhibited diurnal hypoxia defined in our study by a mean PaO₂ <8.65 kPa (65 mmHg). Using more severe hypoxia criteria, only 1.64% of patients had a PaO₂ < 7.98 kPa (60 mmHg) and 0.55% a PaO₂ <7.32 kPa (55 mmHg).

Conversely, presence of nocturnal hypoxia (TC90 > 20min) prevailed and was found in 82.5 % (n= 151) of patients. This hypoxia was almost always associated with a SAS and only 1.64% of patients, n=3, had nocturnal hypoxia without SAS (*Figure 2*). In this sample, 26.78 % and 21.31 % of patients have severe (median TC90: 122 minutes [87; 251]) and moderate (mean TC90: 35 minutes [27; 43]) nocturnal hypoxia respectively.

Factors associated with Nocturnal hypoxia

In univariate analysis, obesity assessed by BMI was associated with severe hypoxia (p=0.0128) (*Figure 3 A*). As expected, moderate and severe nocturnal hypoxia were significantly associated with AHI (p=0.0001) and ODI (p<0.0001). Similarly, diurnal PaO₂ (p=0.0348) and daytime hemoglobin oxygen saturation (p=0.0001) were correlated too with nocturnal severe hypoxia (*Figure 3 A*). Interestingly, among the different pulmonary function test parameters only total lung diffusion capacity (CO uptake) was significantly (p=0.0066) associated with moderate and severe nocturnal hypoxia (*Figure 3 B*).

Regarding heart failure severity, although, NT-proBNP level (p=0.0434) was associated with moderate and severe hypoxia, echocardiographic ventricular function was not (*Figure 3 A*).

In multivariate analysis, moderate and severe nocturnal hypoxia were associated with SAS severity appreciated by the AHI (p less than 0.001 for both) and low daytime PaO₂ value with severe hypoxia (p=0.0318). Again, FEV₁, VC or LVEF were not associated with nocturnal hypoxia (*Figure 4*).

Subgroups analysis

Likewise we performed a subgroup analysis based on the presence and the type of sleep-disorder breathing (obstructive or central SAS versus no SDB). Central SAS was characterized by a more severe SDB in term of AHI. Moreover, CSAS was associated with higher NT-ProBNP levels and a lower daytime PaCO₂ on arterial blood gases analysis (*Table 3*).

Since, DLCO and NT-proBNP were not assessed in all patients, these factors were not included in the multivariate analysis. However, in the subgroup of patients (n=31) with DLCO, NT-proBNP data, a DLCO <14.76 ml/mmHg/min was significantly associated with severe nocturnal hypoxia (p 0.0122), not to moderate hypoxia.

Since our cohort included patients with reduced and preserved LVEF, we conducted a subgroup analysis on tertiles depending of LVEF. More severe HF-rEF patients, tend to have higher IAH (36/h if LVEF <35% and 23/h if LVEF > 40%) ($p=0.084$), however, this subgroup analysis did not bring more insight (*Table 4*).

Accordingly, we conducted a subgroup analysis depending on age. Older patients were more hypoxic both during daytime and nighttime with a lower PaO₂ and minimal SpO₂ (*Table 5*).

D. Discussion

Hypoxia, which may be a consequence of the impaired CHF hemodynamic on hematosis or of lung diseases, is likely to impact CHF symptomatology during daytime (dyspnea, exercise tolerance) and sleep (periodic breathing, orthopnea) but may also exert important effects on CHF prognosis by increasing sympathetic outflow,¹⁰ and impairing myocardial function.⁴ Despite these potential areas of interest, the actual prevalence of daytime hypoxia and hypoxia during sleep has not yet been thoroughly explored in stable CHF patients.

In this single-center, prospective cohort data of stable CHF patients, we note that daytime hypoxia is relatively rare. Even though we used an extended definition of daytime hypoxia (arterial blood gases $\text{PaO}_2 < 8.65 \text{ kPa}$) only 4.37 % of patients were hypoxic. Therefore, due to this low prevalence, we did not analyze factors that may be associated with daytime hypoxia. Hypoxia occurring during sleep, however, was highly prevalent since it was affecting 82.5 % of patients. This nocturnal hypoxia is mainly a consequence of the presence of sleep disordered breathing since CSAS and OSAS were present in 32.2 and 48.6 % of cases respectively, and AHI was the main contributing factor associated with nocturnal hypoxia. Severe SAS patients, indeed, have respectively a 3.874 and 3.757 risk to present severe and moderate nocturnal hypoxia. Both CHF severity and obesity were contributing factors as could be expected in the occurrence of hypoxia during night. Interestingly, a BMI of more than 26.73 kg/m^2 increases by 2.479 the likelihood of severe nocturnal hypoxia occurrence. When controlling for all variables, only AHI and PaO_2 during daytime were variables that remained significantly associated with nocturnal hypoxia. This underlines again the role that sleep disordered breathing may have in the pathogenesis of nocturnal hypoxia.

Associated comorbidities are highly prevalent in our CHF cohort, with a ratio of 35.06% and 27.1% for COPD and diabetes respectively, which points to the need to screen CHF patients for associated diseases in addition to sleep disordered breathing as recommended³. In the general European population, COPD prevalence is 11.6%.¹¹ The prevalence encountered in the present cohort is three times higher and is similar to what has been reported in the literature among patients with CHF, at rates of 13 to 39%.¹² These COPD patients, however, were not severe with a mean FEV1 of $76.17 \pm 14.86 \%$ of predicted which lead mostly to Gold 1 and 2 patients. This high prevalence of COPD seems not to have any consequence on nocturnal hypoxia. As a general consideration, it would be interesting to link this high prevalence of COPD with CHF mortality given that COPD is known to be the fourth cause of mortality worldwide¹³.

Should the deleterious effects from obstructive or central sleep apnea syndrome in these patients be opposed? The available literature in CHF prognosis and OSAS/CSAS prevalence illustrates that both conditions are making CHF prognosis worse¹⁴. The absence of positive effect on global mortality, however, when treating CSAS using CPAP or ASV^{15, 16} with a possible worsening of cardiovascular morbidity¹⁶ mitigate the impact on CHF morbidity that CSAS may represent. On the other hand, there is to date no large randomized trial that explores this question in CHF patients with OSAS treatment. In the present analysis we set the cut off from CSAS to OSAS using a threshold of 80% of central events (both apneas and hypopneas). We perform the analysis using different cut-offs of 50, 75, 80 and 85% in order to unmask different results that may arise with a different selection of patients. Interestingly these different thresholds have no impact on factors explaining the severity of nocturnal hypoxia. However, the 80% of central respiratory events threshold is associated with a significant higher NT-proBNP, indicating that this threshold may be in accordance with a clinical threshold of CHF severity.

The present data are extracted from a mono centric prospective cohort of stable CHF outpatients from the cardiologic clinic in our university hospital. These selection criteria may have had an impact on the severity of the patients and their comorbidities. Daytime and nocturnal hypoxia may be more prevalent and severe in more advanced staged HF patients.

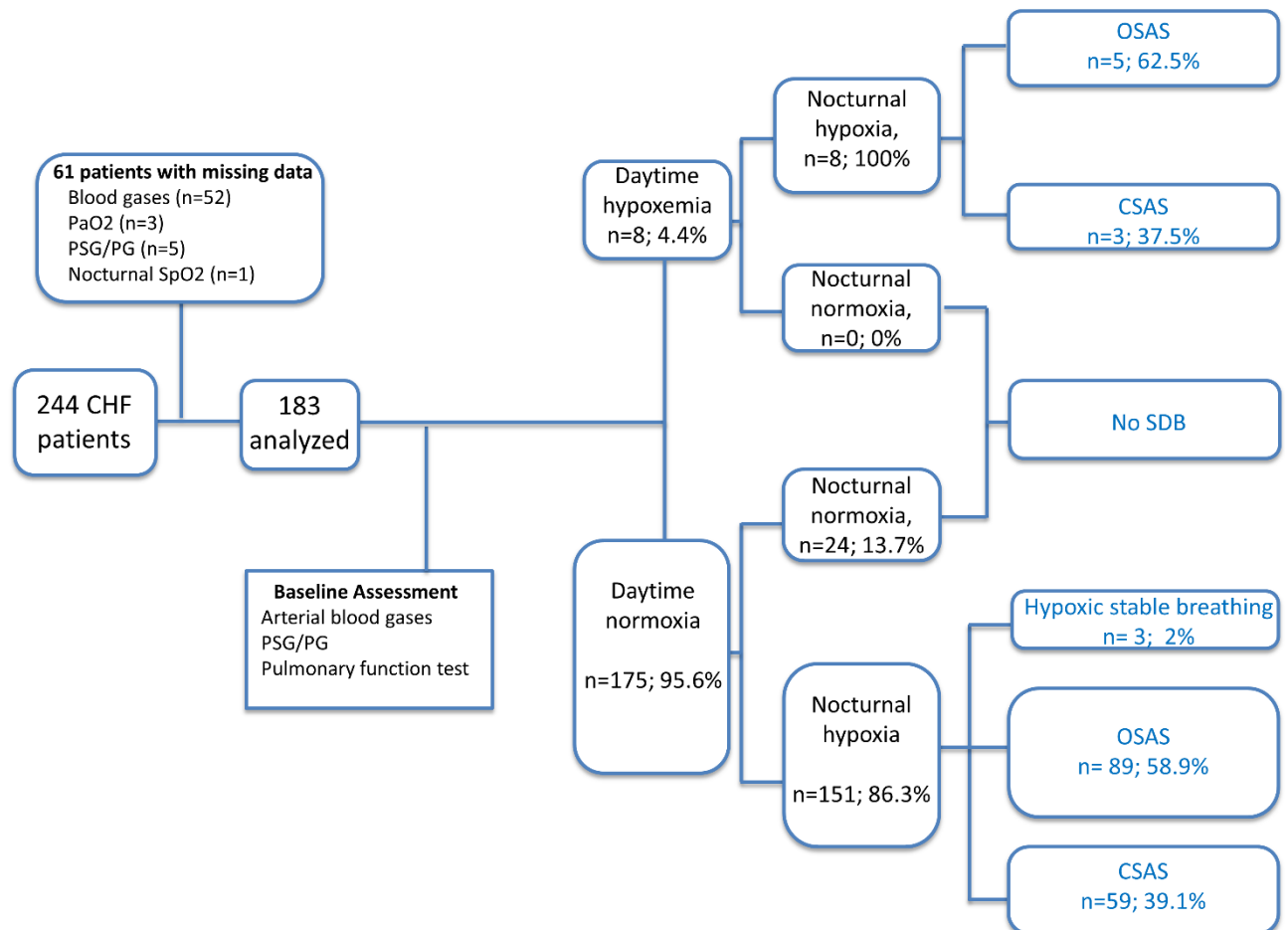
In summary, hypoxia is likely to contribute to CHF pathophysiology and may interact with CHF prognosis. These prospective data provide evidence that daytime hypoxia is anecdotic in mild to moderate stable CHF patients, although, nocturnal hypoxia is highly prevalent and related to the presence of SDB. Further analysis would be interesting in order to illustrate the change of this clinical feature of CHF patients over time and its impact on CHF prognosis.

E. References

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:188-97.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6:606-19.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
4. Huang Y, Hickey RP, Yeh JL, et al. Cardiac myocyte-specific HIF-1alpha deletion alters vascularization, energy availability, calcium flux, and contractility in the normoxic heart. *FASEB J* 2004;18:1138-40.
5. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001744.
6. Clark AL, Johnson MJ, Squire I. Does home oxygen benefit people with chronic heart failure? *BMJ* 2011;342:d234.
7. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:784-93.
8. Clark AL, Johnson M, Fairhurst C, et al. Does home oxygen therapy (HOT) in addition to standard care reduce disease severity and improve symptoms in people with chronic heart failure? A randomised trial of home oxygen therapy for patients with chronic heart failure. *Health Technol Assess* 2015;19:1-120.
9. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2012;8:597-619.
10. Tamišier R, Anand A, Nieto LM, Cunnington D, Weiss JW. Arterial pressure and muscle sympathetic nerve activity are increased after two hours of sustained but not cyclic hypoxia in healthy humans. *J Appl Physiol* 2005;98:343-9.
11. van Durme Y, Verhamme KMC, Stijnen T, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest* 2009;135:368-77.
12. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2281-93.
13. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
14. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2015;36:1463-9.
15. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025-33.
16. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015;373:1095-105.

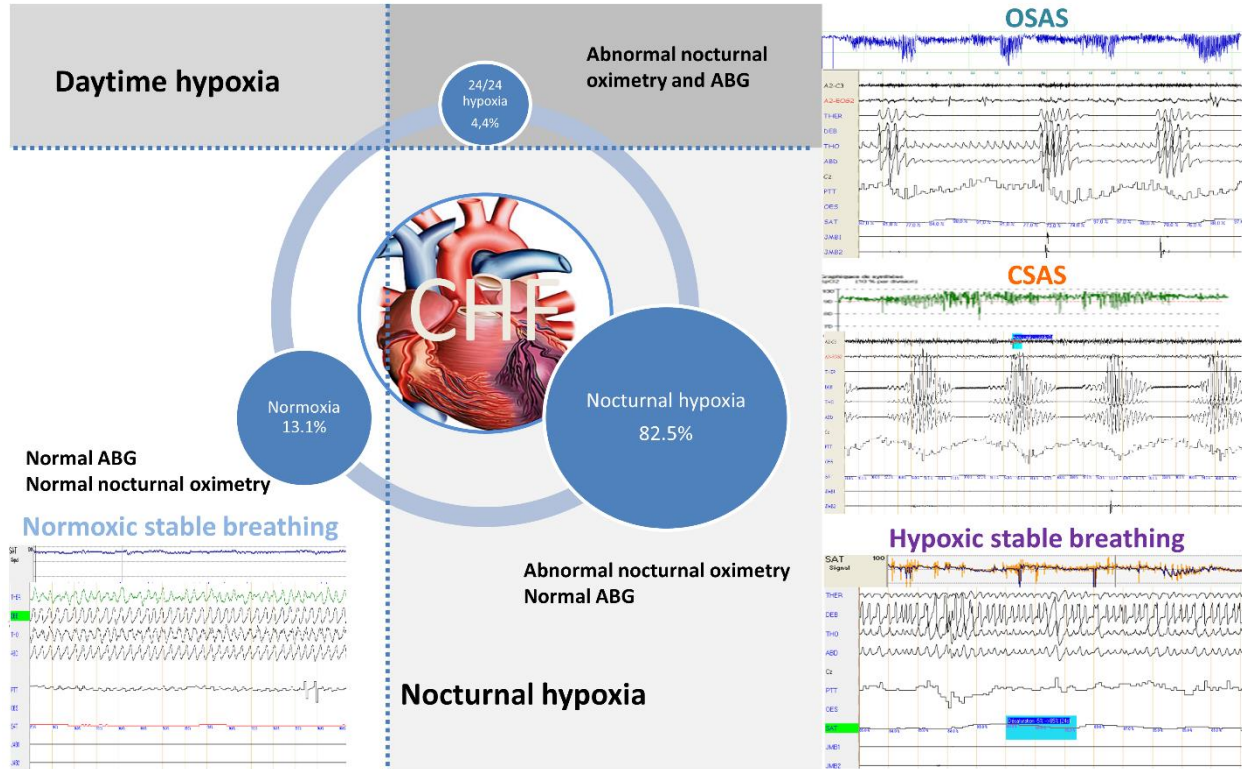
F. Figures and Tables

Figure 1: Flow chart: Daytime hypoxia was define by a PaO2 below 8.65 kPa (65 mmHg). Nocturnal hypoxia was define by a T90 above 20 minutes.



PaO2: Arterial partial pressure of oxygen, TC90: time spent with oxygen saturation under 90%, SpO2: Hemoglobin saturation by pulse oximeter, OSAS: Obstructive sleep apnea syndrome, CSAS: Central sleep apnea syndrome, SDB: Sleep-disorder breathing, PSG: Full polysomnography, PG: Respiratory polygraphy

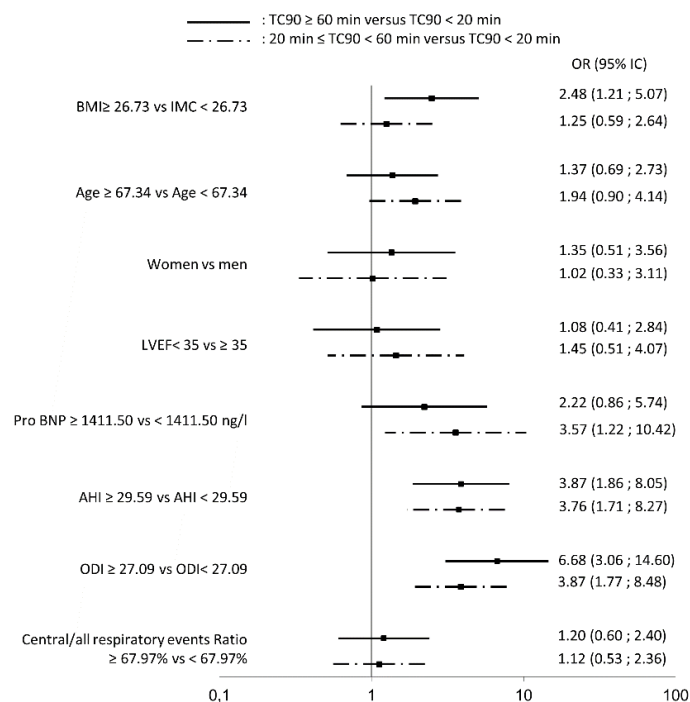
Figure 2: Illustration of the different nocturnal respiratory patterns among CHF patients.



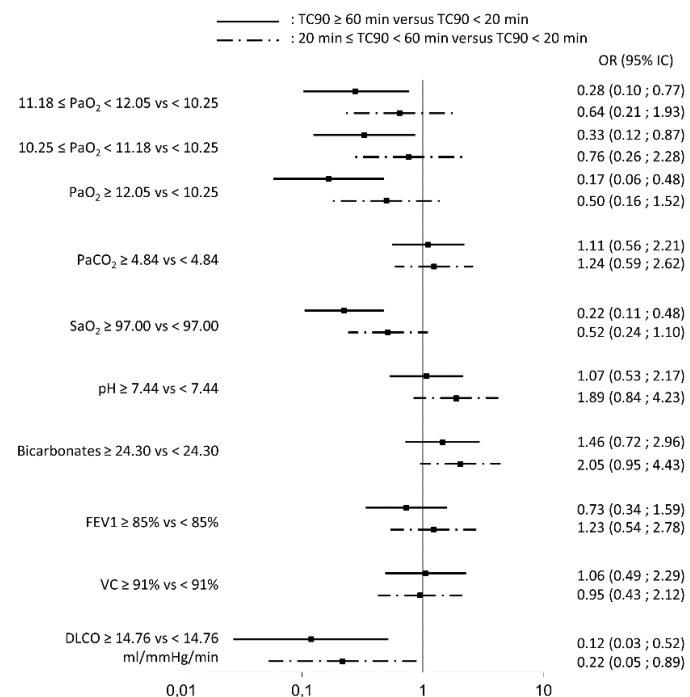
OSAS: Obstructive sleep apnea syndrome, CSAS: Central sleep apnea syndrome, ABG: arterial blood gases

Figure 3: Forest plot, univariate multinomial logistic regressions, total population (n = 183), logarithm scale. A - Anthropometrics, cardiac function and sleep respiratory parameters B - Daytime lung function test parameters.

A

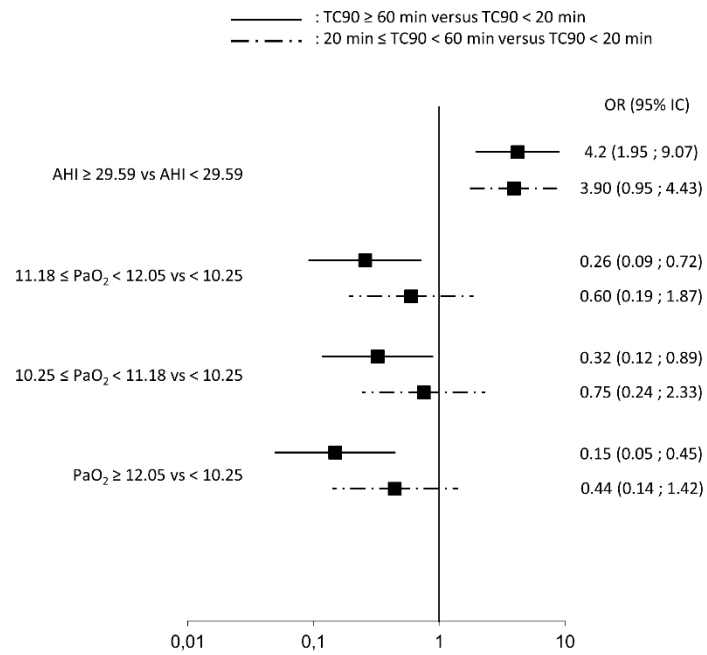


B



FEV1: forced expiratory volume in one second (%), DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (mL/mmHg/min), VC: vital capacity (%), PaO₂: Arterial partial pressure of oxygen (KPa), PaCO₂: Arterial partial pressure of carbon dioxide (KPa), SaO₂: Hemoglobin saturation by cox oximeter (ABG), AHI: apnea hypopnea index (nb/h), ODI: oxygen desaturation index (nb/h), BMI: body mass index (kg/m²), LVEF: Left ventricular ejection fraction (Echocardiographic visual measurement)(%).

Figure 4: Forest plot, multivariate multinomial logistic regressions, total population (n = 183), logarithm scale.



PaO₂: Arterial partial pressure of oxygen (KPa), AHI: apnea hypopnea index (nb/h).

Table 1: Characteristic of global population (n= 183).

	n	Mean ± Standard deviation	Minimum	Maximum
Anthropometric data				
Age, years	183	67.34 [59.27 ; 75.66]	32.01	90.26
Gender, % of men	183	158 (86.3%)		
BMI, kg/m ²	183	26.73 [23.67 ; 31.02]	16.37	58.22
Cardiovascular data				
LVEF, %	112	38.11 ± 10.97	18.00	72.00
Pro BNP, ng/L	98	1411.50 [616.25 ; 3209.00]	16	14501
NYHA class	60			
	I	5 (8.33%)		
	II	33 (55.00%)		
	III	21 (35.00%)		
	IV	1 (1.67%)		
Comorbidity, %				
Coronary disease	152	83 (54.61%)		
Rhythm disorders	152	38 (25.00%)		
Arterial hypertension	154	66 (42.86%)		
Pulmonary hypertension	150	4 (2.67%)		
Stroke	154	20 (12.99%)		
Peripheral arteriopathy	152	12 (7.89%)		
Hypercholesterolemia	153	34 (22.22%)		
Hypertriglyceridemia	153	31 (20.26%)		
Hyperuricemia	151	2 (1.32%)		
Diabetes type 1	154	0 (0.00%)		
Diabetes type 2	155	42 (27.10%)		
COPD	154	54 (35.06%)		
Active smocking	153	17 (11.11%)		

BMI: body mass index, LVEF: Left ventricular ejection fraction (Echocardiographic visual measurement), NYHA: New York heart association, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

Table 2: Respiratory data of global population (n = 183).

	n	Mean ± Standard deviation	Minimum	Maximum
Pulmonary function test				
DLCO, ml/mmHg/min	59	14.76 [11.44 ; 18.36]	3.64	34.33
FEV1, %	151	85.36 ± 17.85	33	125
FVC, %	151	89.58 ± 17.96	40	150
TLC, %	129	100.25 ± 20.07	6	142
IC, %	152	93.52 ± 23.74	44	168
RV, %	129	132.72 ± 51.14	3	526
CV, %	152	90.53 ± 17.46	43	149
FEV1 / CV, %	154	71.53 [66.74 ; 76.83]	47.6	103.8
FEV1 / CV < 70 %	154	54 (35.06%)		
Blood gas				
PaO2, kPa	183	11.18 [10.25 ; 12.05]	7.00	22.64
PaCO2, kPa	183	4.84 [4.56 ; 5.17]	3.09	6.87
pH	182	7.44 [7.42 ; 7.46]	7.24	7.61
SaO2, %	178	97.00 [96.00 ; 97.00]	87.00	99.00
Bicarbonates, mmol/L	175	24.31 ± 2.62	16.60	30.50
Nocturnal respiratory data				
AHI, nb/h	183	29.59 [16.48 ; 48.27]	0.31	140.92
Central/all events ratio, %	183	67.97 [34.78 ; 91.59]	0.00	100.00
ODI, nb/h	183	27.09 [14.09 ; 45.25]	0.58	131.10
TC90, min	183	18 [02 ; 64]	0	506
Mean SpO2	183	93 [92 ; 94]	84	97
minimum SaO2	183	81 [74 ; 85]	56	95

FEV1: forced expiratory volume in one second, FVC: forced vital capacity, FEV1/FVC ratio: percentage of the FVC expired in one second, DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, TLC: total lung capacity, VC: vital capacity, IC: inspiratory capacity, RV: residual volume, PaO2: Arterial partial pressure of oxygen, PaCO2: Arterial partial pressure of carbon dioxide, SaO2: Hemoglobin saturation by cox oximeter (ABG), AHI: apnea hypopnea index, ODI: oxygen desaturation index, TC90: time spent with oxygen saturation under 90%, SpO2: Hemoglobin saturation by pulse oximeter.

Table 3: Arterial blood gases, nocturnal respiratory phenotype and NT-proBNP according to the presence of Sleep-disorder breathing (n = 183).

N=183	No SAS n=27	OSAS n=94	CSAS n=62	p-value
Arterial blood gases				
PaO ₂ , mmHg	83.86 [79.88 ; 88.96]	84.16 [76.36 ; 90.68]	83.78 [76.36 ; 91.28]	0.9979
PaCO ₂ , mmHg	37.58 [35.78 ; 40.43]*	36.90 [34.95 ; 39.08]\$	35.03 [31.80 ; 37.28]*\$	<0.0001
pH	7.43 [7.41 ; 7.45]*	7.44 [7.42 ; 7.46]	7.45 [7.43 ; 7.48]*	0.0052
SaO ₂ , %	97.00 [96.00 ; 97.00]	97.00 [95.70 ; 97.00]	96.85 [96.00 ; 97.98]	0.9450
Bicarbonates, mmol/L	24.47 ± 2.45	24.55 ± 2.57	23.87 ± 2.77	0.2876
Nocturnal respiratory data				
AHI, nb/h	6.73 [4.21 ; 9.94]*\$	28.97 [19.09 ; 45.27]\$\$	40.84 [27.97 ; 57.50]*##	<0.0001
ODI, nb/h	5.62 [2.41 ; 9.57]*\$	27.96 [19.24 ; 45.49]\$\$	37.21 [20.90 ; 52.86]*	<0.0001
TC90, min	2.00 [0.00 ; 10.00]*\$	23.50 [4.75 ; 78.50]\$\$	30.00 [3.75 ; 81.75]*	<0.0001
Mean SpO ₂ , %	94.00 [93.00 ; 95.00] *	92.00 [91.00 ; 94.00]*	93.00 [92.00 ; 94.00]	0.0145
Min. SpO ₂ , %	87.00 [84.00 ; 89.00]*\$	79.00 [72.75 ; 84.00]\$\$	80.00 [72.75 ; 84.00]*	<0.0001
NT-ProBNP, ng/L	782.0 [368.0 ; 2008.0]*	828.0 [500.8 ; 2257.5]\$\$	2296.0 [994.5 ; 4733.5]*\$	0.0016

PaO₂: Arterial partial pressure of oxygen, PaCO₂: Arterial partial pressure of carbon dioxide, SaO₂: Hemoglobin saturation by cox oximeter (ABG), AHI: apnea hypopnea index, ODI: oxygen desaturation index, TC90: time spent with oxygen saturation under 90%, SpO₂: Hemoglobin saturation by pulse oximeter, NT-proBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide.

\$. *, #: Symbols linking significant associations on a single line

Table 4: Respiratory and NT-proBNP parameters according to LVEF quartiles.

N=112	LVEF < 35% n=34	35% ≤ LVEF < 40 % n=39	LVEF ≥ 40 % n=39	p-value
Arterial blood gases				
PaO ₂ , KPa	11.18 [10.18 ; 12.01]	10.67 [10.14 ; 11.67]	11.22 [10.30 ; 12.09]	0.3070
PaCO ₂ , KPa	4.95 [4.60 ; 5.23]	4.78 [4.50 ; 4.98]	4.98 [4.53 ; 5.24]	0.1435
pH	7.45 [7.43 ; 7.47]	7.44 [7.42 ; 7.46]	7.44 [7.42 ; 7.46]	0.5246
SaO ₂ , %	97.00 [95.90 ; 97.00]	96.10 [96.00 ; 97.00]	97.00 [96.00 ; 97.13]	0.2492
Bicarbonates, mmol/L	25.10 [23.50 ; 26.30]	23.70 [23.00 ; 24.70]	24.40 [22.60 ; 26.33]	0.1949
Nocturnal respiratory data				
AHI, nb/h	36.07 [15.59 ; 60.95]	31.26 [15.97 ; 47.62]	23.44 [8.41 ; 42.17]	0.0836
Central/all resp. event, %	72.39 [26.50 ; 91.80]	82.01 [50.97 ; 95.24]	66.61 [29.74 ; 82.43]	0.1342
ODI, nb/h	29.01 [12.19 ; 65.03]	24.90 [14.47 ; 45.12]	23.00 [9.73 ; 36.79]	0.2963
TC90, min	22.50 [1.00 ; 62.25]	33.50 [3.00 ; 83.25]	11.50 [2.25 ; 49.50]	0.7492
Mean SpO ₂ , %	93.00 [92.00 ; 94.00]	92.00 [91.00 ; 95.00]	93.00 [92.00 ; 94.00]	0.8695
Min. SpO ₂ , %	83.00 [72.75 ; 87.00]	80.50 [76.00 ; 84.25]	83.00 [75.25 ; 85.00]	0.6678
NT-ProBNP , ng/L	1911.0 [541.5 ; 5115.5]	1647.0 [694.0 ; 3249.0]	894.0 [688.8 ; 2531.3]	0.5293

PaO₂: Arterial partial pressure of oxygen, PaCO₂: Arterial partial pressure of carbon dioxide, SaO₂: Hemoglobin saturation by cox oximeter (ABG), AHI: apnea hypopnea index, ODI: oxygen desaturation index, TC90: time spent with oxygen saturation under 90%, SpO₂: Hemoglobin saturation by pulse oximeter, NT-proBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide.

Table 5: Respiratory and NT-proBNP parameters according to age quartiles.

N=183	Age ≤ 59.27 (n=45)	59.27 < Age ≤ 67.34 (n=45)	67.34 < Age < 75.66 (n=47)	Age ≥ 75.66 (n=46)	P-value
Arterial blood gases					
PaO ₂ , KPa	11.58 [10.75 ; 12.91] *\$	11.32 [10.68 ; 11.96]	10.87 [9.76 ; 12.03]*	10.89 [9.76 ; 11.80]\$	0.0093
PaCO ₂ , KPa	4.87 [4.60 ; 5.16]	4.85 [4.67 ; 5.25]	4.86 [4.48 ; 5.18]	4.79 [4.50 ; 5.09]	0.7468
pH	7.44 [7.42 ; 7.46]	7.43 [7.41 ; 7.46]*	7.44 [7.43 ; 7.46]	7.45 [7.43 ; 7.48] *	0.0197
SaO ₂ , %	97.00 [96.00 ; 98.00] *\$	97.00 [96.00 ; 97.00]	96.00 [94.98 ; 97.00] *	96.10 [95.50 ; 97.00] \$	0.0029
Bicarbonates, mmol/L	23.91 ± 2.66	23.96 ± 2.51	24.29 ± 2.47	25.08 ± 2.76	0.1304
Sleep respiratory parameters					
AHI, nb/h	25.33 [12.02 ; 44.33]	27.35 [11.96 ; 49.24]	28.31 [19.09 ; 49.68]	36.41 [23.74 ; 49.06]	0.2780
Central events ratio, %	67.21 [39.06 ; 87.47]	67.68 [20.35 ; 95.13]	65.34 [34.78 ; 89.95]	78.96 [46.20 ; 92.94]	0.6979
ODI, nb/h	24.18 [10.04 ; 43.94]	21.99 [11.60 ; 36.90]	30.14 [15.11 ; 45.25]	36.42 [21.72 ; 52.86]	0.0541
TC90, min	12.00 [0.50 ; 69.00]	13.00 [1.00 ; 63.50]	29.00 [4.00 ; 93.00]	21.00 [6.25 ; 50.75]	0.3779
Mean SpO ₂	93.00 [91.00 ; 95.00]	93.00 [92.00 ; 94.50]	92.00 [91.00 ; 94.00]	93.00 [92.00 ; 94.00]	0.6408
Min SpO ₂	83.00 [77.00 ; 87.00] *	82.00 [77.50 ; 86.00]	79.00 [70.00 ; 84.00] *	77.00 [72.75 ; 85.00]	0.0277
Biology					
NT- Pro BNP, ng/L	646.50 [414.50 ; 1330.75]*	1428.00 [623.00 ; 3317.00]	1911.00 [564.00 ; 3405.00]*	1944.50 [929.25 ; 6469.75]	0.0205

PaO₂: Arterial partial pressure of oxygen, PaCO₂: Arterial partial pressure of carbon dioxide, SaO₂: Arterial hemoglobin saturation on oxygen, AHI: Apnea hypopnea index, ODI: oxygen desaturation index, TC90: time spent with oxygen saturation under 90%, SpO₂: Hemoglobin saturation by pulse oximeter.
*\$. *, # : Symbols linking significant associations on a single line*

RESUMES

Prévalence et facteurs associés à l'hypoxie diurne et/ou nocturne chez les patients insuffisants cardiaques chroniques

Introduction : Au cours de ces dernières années, les avancées médicamenteuses et électrophysiologiques ont permis une meilleure prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (ICC). Malgré cela, nombre d'entre eux restent symptomatiques avec une dyspnée et une qualité de vie altérée. L'oxygénothérapie est souvent prescrite chez les plus sévères. Il n'existe à ce jour aucune étude s'étant spécifiquement intéressée à la prévalence de l'hypoxie à travers le nycthémère de ces patients, ainsi qu'aux facteurs y étant associés.

Objectifs de l'étude: Primaire : Déterminer la prévalence de l'hypoxie diurne et/ou nocturne chez les patients atteints d'ICC. Secondaire : Déterminer les facteurs associés à cette hypoxie diurne ou nocturne.

Méthode : 183 insuffisants cardiaques chroniques stables, pris en charge à l'Hôpital Universitaire de Grenoble, optimisés sur le plan médical, ont été inclus dans cette cohorte prospective. Ils ont systématiquement bénéficié d'un enregistrement cardio-respiratoire du sommeil par polysomnographie ou une polygraphie standard, une évaluation fonctionnelle respiratoire complète et des gaz du sang artériels.

Résultats: La population comprenait 86,3% d'hommes, avec un âge moyen de 67 ans [59,27; 75,66], un IMC de 27 kg / m² [23,67; 31,02] en moyenne. Ils étaient classés en stade II-III de la NYHA majoritairement, avec une FEVG moyenne de 38%. La première cause retrouvée de dysfonction cardiaque était la cardiomyopathie ischémique (55,61% des patients). Ils présentaient des comorbidités multiples avec notamment un trouble ventilatoire obstructif présent chez 35,06% d'entre eux. Seulement 8 patients sur 183 (4,37%) avaient une hypoxie diurne, peu sévère (PaO₂ moyen 61,95 mmHg), et toujours associée à une hypoxie nocturne, avec un SAS (syndrome d'apnée du sommeil) retrouvé chez 100% d'entre eux.

L'hypoxie nocturne (T90 > 20min) a été observée chez 87% de l'ensemble des patients (n = 159/183) et s'expliquait par la présence d'un SAS chez tous sauf 3 (seulement 1,67% avaient une hypoxie nocturne sans SAS associé). Un SAS a été trouvé chez 85% des patients (n = 156/183), avec un IAH moyen de 33,53 / h. Le SAS était sévère (IAH > 30 / h) dans 48,63% des cas et à prédominance central dans 40% des cas. Les patients avec SAS central étaient plus sévères que les obstructifs, avec un IAH plus élevé, ainsi qu'avec un taux de NT-proBNP plus important et une PaCO₂ plus faible. L'hypoxie nocturne n'était pas plus marquée pour autant dans le SAS central. En analyse univariée, l'hypoxie nocturne était associée à un IMC et un niveau NT-proBNP plus élevé et une DLCO plus faible. Dans l'analyse multivariée, seule la sévérité du SAS (p < 0,0001) et le niveau de PaO₂ diurne étaient significativement corrélés avec l'hypoxie nocturne. Les données fonctionnelle respiratoires (FEV₁, CVL) ou échographiques (FEVG) n'étaient pas associés à l'hypoxie nocturne.

Conclusion: Chez les patients ICC stables, l'hypoxie diurne est rare mais toujours associée à une hypoxie nocturne. L'hypoxie nocturne est au contraire très fréquente, expliquée par la présence d'un SAS dans la grande majorité des cas. Peu ont une hypoxie sans SAS. Ces phénotypes distincts, sont importants pour mieux cibler, dans cette population, les patients susceptibles de bénéficier d'une oxygénothérapie et de thérapies spécialisées.

Prevalence and contributing factors to daytime and/or nocturnal hypoxia in chronic heart failure patients

Introduction: Over the last years, clinical optimization of chronic heart failure (CHF) patients has been improved by medications and implantable devices. Despite these, many CHF patients remain symptomatic with dyspnea and poor quality of life. Oxygen-therapy is often prescribed in the most severe CHF patients although, to date, no evidence exists regarding the prevalence of different patterns of hypoxia throughout the 24 hours and their underlying mechanisms.

Study Objectives: Primary: Determine the prevalence of diurnal or nocturnal hypoxia in a prospective cohort of CHF patients. Secondary. Determine the factors associated with daytime or nocturnal hypoxia.

Methods: 183 stable CHF patients from Grenoble University Hospital, with optimized medical treatment, were enrolled in this prospective cohort. They have systematically benefited from a cardiorespiratory sleep recording or a standard polysomnography, a complete pulmonary function test assessment and arterial blood gases. 86.3% of the patients were men with a mean age of 67 years [59.27; 75.66], and BMI of 27 kg/m² [23.67; 31.02]. They were mainly in class II-III NYHA, with a mean LVEF of 38%. CHF etiology was ischemic cardiomyopathy in 55.61% of the patients. Patients exhibited multiple comorbidities and airflow obstruction was present in 35.06% of cases. Only 8 patients among the total population (n=183) (4.37%) were hypoxic during daytime (not severe with mean PaO₂ 61.95 mmHg) and always associated with nocturnal hypoxia with a SAS in 100% of cases.

Nocturnal hypoxia (T90 > 20min) was found in 87% of total patients (n=159/183) and was explained by the presence of sleep apnea syndrome (SAS) in all but 3 patients (only 1, 67% had nocturnal hypoxia without SAS). SAS was found in 85% (n=156) of the total population, with a mean AHI of 33.53/h. SAS was severe (AHI > 30/h) in 48.63% of them and 40% were predominantly central. Central SAS patients were more severe than obstructive SAS, with higher AHI, lower PaCO₂, and higher Pro BNP level. However, nocturnal hypoxia was not more pronounced in the central SAS.

In univariate analysis, nocturnal hypoxia was associated with higher BMI and BNP level and Lower DLCO level. In multivariate analysis, only SAS severity (p<0.0001) and level of diurnal PaO₂ were significantly correlated with nocturnal hypoxia. FEV₁, CVL or LVEF were not associated to nocturnal hypoxia.

Conclusion: In stable CHF patients, daytime hypoxia is relatively rare but always associated with a worsening of hypoxia during sleep due to the presence of SAS. Nocturnal hypoxia is highly prevalent and highly associated with the presence of SAS. These distinct phenotypes are important to better design long term oxygen therapy studies and dedicated therapies for this population.

CONCLUSION DE LA THESE

THESE SOUTENUE PAR : BOCQUILLON Victor

TITRE : **Prévalence et facteurs associés à l'hypoxie diurne et/ou nocturne chez les patients insuffisants cardiaques chroniques**

CONCLUSION

L'hypoxie chez les insuffisants cardiaques (IC) est principalement nocturne, hautement prévalente, puisque qu'elle concerne plus de 80% des patients. Elle est en grande partie expliquée par une hypoxie intermittente liée à un syndrome d'apnée du sommeil (SAS) obstructif ou central. Elle génère un surcroit de mortalité et une dysfonction cardiovasculaire délétère, maintenant bien décrite dans la littérature. Le SAS obstructif est accessible à un traitement spécifique, efficace sur les symptômes, la qualité de vie, mais reste à démontrer qu'une telle prise en charge permette de corriger le sur-risque de morbi-mortalité cardiovasculaire. Cela nécessiterait probablement une prise en charge précoce et sur un grand nombre d'années de traitement, ce qui n'a pas pu être mis en évidence à ce jour, faute d'études de cette ampleur. L'attitude à adopter dans le SAS central est moins consensuelle avec encore beaucoup d'incertitudes.

Ces patients IC ont également de nombreuses comorbidités et présentent un trouble ventilatoire obstructif dans plus d'un tiers des cas, pour lequel une prise en charge pneumologique précoce et adaptée pourrait permettre une amélioration des symptômes (dyspnée) et une meilleure qualité de vie.

Moins de 5% des patients IC ont une hypoxie diurne avec une $PaO_2 < 65$ mmHg, et l'hypoxie diurne sévère (< 55 mmHg) reste rare (0,55% des IC). L'oxygénothérapie de longue durée (OLD) est un traitement coûteux, validé uniquement dans l'insuffisance respiratoire chronique avec hypoxie diurne sévère ($PaO_2 < 55$ mmHg), sur la qualité de vie et la survie. Aucune preuve de son efficacité n'existe à ce jour sur la dyspnée, la qualité de vie, la fréquence de survenue d'évènements cliniques ou la survie des IC. Il est donc peu probable qu'une telle thérapie ait sa place dans l'arsenal thérapeutique de ces patients. L'oxygénothérapie nocturne dans une population d'IC sur-sélectionnés (avec SAS central et FEVG altérée $< 45\%$) n'a pas démontré son efficacité, l'effet est modeste sur l'IAH et cette thérapie n'a donc pas lieu d'être proposée comme alternative à la ventilation servo-assistée. Enfin, une minorité (1,64%) présente une hypoxie nocturne non intermittente et non liée à un SAS, qu'il convient également d'explorer afin d'en déterminer les mécanismes.

La recherche de comorbidités associées et l'évaluation conjointe cardio-pneumologique de ces patients chroniques est essentielle, elle nécessite la mise en place de filières de soins communes de prise en charge.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 30/08/2017

LE DOYEN

J.P. ROMANET

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR C. PISON

C.H.U. de Grenoble
Pôle Thorax & Vaisseaux
Clinique de Pneumologie
Pr C. PISON
RPPS 10002985652

REMERCIEMENTS

A ma famille,

Mes parents qui m'ont permis de faire ces études et nous ont inculqué le goût de l'effort et du travail, merci. A mes frères et sœurs et la famille qui s'agrandit, que d'études longues dans cette famille mais on en voit enfin le bout ! Merci Pierre pour cette relecture en anglais, qui d'autre que toi pouvait faire mieux ?

A mes amis du début d'internat,

Toto, Anaïs, Quentin, Nico, Tatïe, Eve, Aude, FX, Charly, Raphi, Margaux, Benja, Pyj, Kim, Cédric, mes copains depuis le 1er semestre. Impossible de citer toutes ces soirées, tous ces callag', toutes ces bières, tous ces mois de colloque chez Riton et Monique, toutes ces vacances, tout ce ski, tous ces trails avec ou sans hélico, tous ces bons moments passés ensemble. Ce n'est pas fini !

A mes co-internes de 1er semestre,

Aurélië et Margaux, sans aucun doute le semestre le plus difficile, mais on a tenu !

A ceux qui sont arrivés un tout petit peu après, mais finalement tout aussi importants,

*Flo et Julie, si généreux et bons vivants, au slip blanc taille XXXXXXL de Flo
Léa et la grosse du fond, si drôle,
Julia, si indécise mais tellement motivée, une belle amitié,
Thomas el dilatador, tant de bonne humeur que ça en devient fatiguant,
Nico, son Kangoo Blanc (et tous ceux qui ont un problème social),
Nico d'Ornellas, et ses vichy dissimulés,
Marie la Soularde, si pétillante, si parisienne, si petite aussi,
Marie et Moumoun, une nonchalance tellement parfaite,
Céline Dudu, la bonne poire, la seule qui pourrait dire en 2017« pierre qui roule n'amasse pas mousse », tu as survécu à la colloque de Corenc, merci de me prêter scrot' encore un peu de temps en temps,
Joj qui a choisi non seulement Anaïs mais aussi la salade et le footing à 6h du mat', dimanche et jours fériés inclus.*

A Benja et son 2ème teton,

*Un petit Picoux si parfait qu'il mérite un paragraphe à part,
A ton amitié inconditionnelle, à ton rire si communicatif, à ces soirées pleines de photos dosiers qui ne sortiront qu'à notre mort ...normalement... de toute façon on était saoul.
On boit juste une bière ce soir ? Ok, mais juste une alors !*

A tous ces mangeurs de quignons de Pneumologues,

MV, Marie, Cécile, LMG, Jojo, Pauline, Elo, Léo, Julian, Margaux, Loïc, Hub', Arnaud, Mathilde, Margaux, Toto, Helo, Mika, Flo, Malik, Justin, Geoffroy. Plus que des co-internes, des amis, la meilleure ambiance du CHU sans aucun doute. Tellement content d'avoir fait partie de VOTRE sélection post l'ECN 2013. Le lancer de saucisses a encore de beaux jours devant lui.

*A **LMG**, le père spirituel de la pneumo grenobloise, le plus fêtard de nous tous, dommage que les plus jeunes te voient maintenant comme un ringard de CCA, le même sort m'attend dans 2 mois,*

*A **Jojo** avec qui j'aurais aimé travailler comme co-Assistant,*

*A **Julian et Léo** qui m'ont particulièrement soutenu dans mes tous débuts en HDJ, et même après, vraiment merci. A la résistance de Ruliane à l'alcool (1pinte, 2 p... à non il est déjà bourré) et aux chaussures incroyables de Léo,*

*A **Margaux** ma co-interne préférée, un lien ad vitam nous uni,*

*A l'**infâme Meynet** avec qui nous allons infiltrer Annecy, content de travailler encore ensemble et de partager encore plein de choses, au « petit Nico » que tu portes, dieux qu'il va être vif et épuisant,*

*A **Loïc et Hubert**, les mecs les plus musclés du CHU, à nos semestres ensemble et journées gueules de bois passées inaperçues au 4eA, à ces mois de colloques avec Hubert et à mes complexes dès que je vois Loïc. Aux tacos Lyonnais. A vous de transmettre le flambeau aux nouveaux petits,*

*A **Cécile**, une assistantes au top qui n'a rien à envier à personne,*

*A **Marie**, merci pour tes moult conseils, tu m'as aidé pour cette thèse mais aussi dans mes choix d'avenir professionnels, et ce n'est pas rien,*

*A **Maude et Dodo**, les meilleures pharmaciennes du monde,*

A nos CPLF oh combien inoubliables et au prochain en janvier 2018, je réserve déjà ma place dans le airBnB,

*A **K-Marco et Céline Dion**,*

*A **Francky et Nico Coste** qui malgré eux sont un peu pneumologues,*

Milles merci, vous êtes tous exceptionnels, vraiment !

A l'infectiologie,

***Charlotte et Mylène, Xavier, Martin, Romain, Floriane**, et les autres, 6 mois formateurs mais intenses, ça méritait de se connaître dans d'autres circonstances.*

A tous ceux et toutes celles qui m'ont formé,

***Manue** sans qui la pneumo n'aurait jamais été la même, on te doit tous nos premiers pas en pneumologie (premières trach', premières VNI, premières polygraphies etc), à nos fibros en urgence à 4h du matin, merci pour tout ce que tu m'as appris,*

*A toutes les autres **infirmières**, qui ont été tout aussi importantes,*

*A **Patricia, Lydia, François Arbib** pour l'art de la fibro, j'aurais aimé continuer avec vous,*

*Aux **filles des EFR** et leurs GDS, à **Rita** pour sa patience et sa bienveillance, aux techniciennes du sommeil et **Corinne** pour leur apprentissage des PSG,*

*A Seb Quetant dont tous les pneumos sont un peu amoureux, merci d'être dispo tout le temps et merci d'être beaucoup trop fort ! Et parfois beaucoup trop saoul aussi! On te doit beaucoup dans notre apprentissage, vraiment merci,
A Boubou, Christelle, Amandine, Anne Claire, Linda et Mickael pour tout ce que vous m'avez enseigné, j'aurais encore besoin de vos expertises à Annecy.
Au Pr Moro, notre coordonnateur de DES, merci de votre soutien durant ces 4 années.*

A la colloque compulsivo-indécise,

*Flo et Julia, des bons moments passés à essayer de ne pas grandir, aux ventriglisses et soirées peintures, à nos qualités de peintres sur toile vierge, à l'amour du vélo de Flo et des chocapics de Julia et à tous ces bon moments passés ensemble pendant 6 mois, à nos films sous ma couette, aux crises maniaques de Julia (stop ! c'est bon, je rigole !) et aux crises maniaques de Flo (...euh...enfin ...que le vendredi soir en fait)
A Julie qui a su se retenir de javelliser tout l'appartement.*

A mes co-internes de pneumo d'Annecy,

Quentin et Pauline, vous commencez tout juste et moi je fini. Vous êtes parfait ! Oubliez la Josamycine et prenez plutôt un verre qu'on s'ambiance un peu, Truchot est encore beaucoup trop chaud ce soir ... si vous voulez je vous prends comme interne à un prochain semestre.

Aux Annéciens hivers 2017,

Spécialistes du ventriglisse, une belle équipe. Excellent ce semestre !

A l'équipe de Pneumo d'Annecy,

Stéphane, Marion, Chantal, Toufik, Dorine, Michele et tous les autres, qui me font confiance pour la suite et avec qui je suis ravi de travailler, une nouvelle aventure commence.

A l'équipe de Réa d'Annecy,

A notre future collaboration inter-service (« on a limité le cancéreux de la pneumo mais dans l'action on l'a quand même équipé-intubé-massé-dialysé-choqué -mis en DV. Font chier à nous forcer la main ces pneumologues !»),

Arnaud qui nous trouve encore vraiment super ce soir,

Sam et son poney,

Adeline et ses chaussettes Mickey,

Amaury et nos premiers KTa et VVC : « Il en est où Victor? » « Je crois qu'il est en train de faire de l'acupuncture avec son KTa »,

Guillaume et ses Trails arasants.

Une bonne équipe pour terminer l'internat, le chien a bien ramassé ce semestre, vous êtes mes derniers CO-internes...

A Grenoble, le ski et sa région,

On ne m'avait pas menti, du sport et des soirées inoubliables, un bon choix ! Comment ai-je pu hésiter ?

Aux Moulinois,

Bien sûr, plus de 10 ans d'amitié, de soirées et WE ensemble, on va se le faire ce WE à Grenoble promis,

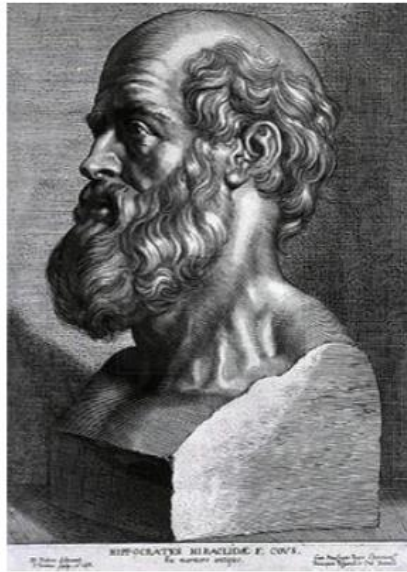
Aux Clermontois,

*Avec qui j'ai commencé la médecine, **les Vincents, Clarisse, Chloé, Loïc, Charlotte, Géraud, Carole** et tant d'autres, la semaine annuelle de ski est déjà réservée !*

A tous ceux que j'oublie.

A la fête de ce soir, inoubliable j'en suis certain !

Merci,
Victor



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 donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais 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.