



HAL
open science

Étude 3a – Anesthésie Apnées Arythmies: évolution de la sévérité du syndrome d’apnées obstructives du sommeil et de son impact sur les évènements cardiaques rythmiques après chirurgie sous anesthésie générale

Ludovic Seguin

► To cite this version:

Ludovic Seguin. Étude 3a – Anesthésie Apnées Arythmies: évolution de la sévérité du syndrome d’apnées obstructives du sommeil et de son impact sur les évènements cardiaques rythmiques après chirurgie sous anesthésie générale. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03087242

HAL Id: dumas-03087242

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03087242>

Submitted on 23 Dec 2020

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 : 2018

**ETUDE 3A – ANESTHESIE APNEES ARYTHMIES : EVOLUTION DE LA
SEVERITE DU SYNDROME D’APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL ET DE
SON IMPACT SUR LES EVENEMENTS CARDIAQUES RYTHMIQUES APRES
CHIRURGIE SOUS ANESTHESIE GENERALE**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L’OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D’ÉTAT

Ludovic SEGUIN

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE Le : 07/09/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Professeur PAYEN Jean-François

Membres :

Professeur TAMISIER Renaud (directeur de thèse)

Professeur ALBALADEJO Pierre

Docteur DOUTRELEAU Stéphane

L’UFR 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.

Liste des enseignants



Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|--------|-------------------------------|---|
| PU-PH | ALBALADEJO Pierre | Anesthésiologie réanimation |
| PU-PH | APEL Florent | Ophthalmologie |
| PU-PH | ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine | Chirurgie générale |
| PU-PH | BAILLET Athan | Rhumatologie |
| PU-PH | BARONE-ROCHETTE Gilles | Cardiologie |
| 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 | BONNETIERE 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 |
| 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 |
| 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 | CHIRICA Mircea | Chirurgie générale |
| PU-PH | CINQUIN Philippe | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | CLAVARINO Giovanna | Immunologie |
| PU-PH | COHEN Olivier | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | COURVOISIER Aurélien | Chirurgie infantile |
| 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 |
| MCU-PH | KASTLER Adrian | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | KRACK Paul | Neurologie |
| PU-PH | KRAINIK Alexandre | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | LABARERE José | Epidémiologie ; Eco. de la Santé |
| MCU-PH | LABLANCHE Sandrine | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| 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 PISSART Audrey | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | LECCIA Marie-Thérèse | Dermato-vénérologie |
| PU-PH | LEROUX Dominique | Génétique |
| PU-PH | LEROY Vincent | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| PU-PH | LEVY Patrick | Physiologie |
| PU-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 | PASSAGGIA Jean-Guy | Anatomie |
| PU-PH | PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie réanimation |
| MCU-PH | PAYSANT François | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | PELLETIER Laurent | Biologie cellulaire |
| PU-PH | PELLOUX Hervé | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | PEPIN Jean-Louis | Physiologie |
| PU-PH | PERENNOU Dominique | Médecine physique et de réadaptation |
| PU-PH | PERNOD Gilles | Médecine vasculaire |
| PU-PH | PIOLAT Christian | Chirurgie infantile |
| PU-PH | PISON Christophe | Pneumologie |

| | | |
|--------|------------------------|---|
| PU-PH | PLANTAZ Dominique | Pédiatrie |
| PU-PH | 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

Remerciements

Aux membres du Jury, pour avoir accepté de juger ce travail.

Au président du jury, Monsieur le Professeur Jean-François PAYEN, merci pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury, pour votre encadrement durant tout l'internat et les visites hebdomadaires en réanimation, pour la disponibilité et la confiance que vous m'avez accordé tout au long de cette étude.

Au directeur de thèse, Monsieur le Professeur Renaud TAMISIER, merci pour ta disponibilité, ta patience, de m'avoir encadré tout au long de ce travail, d'avoir répondu à toutes mes questions sans exception (il y en avait beaucoup) et d'avoir permis la réalisation de cette thèse jusqu'au jour J.

A Monsieur le Professeur Pierre ALBALADEJO, merci pour votre présence dans ce jury et pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail, je tenais aussi à vous remercier personnellement de m'avoir accepté comme interne au sein de la « confrérie » des anesthésistes-réanimateurs après un droit au remord tardif.

Au Docteur Stéphane DOUTRELEAU, merci pour ta disponibilité et ta bonne humeur, et surtout un grand merci pour tout le temps que tu as consacré sur la partie rythmologique (« Analyse holter-ECG versus trAil en montAgne : étude 3A ? »). Désolé pour ce travail fastidieux, j'aurais préféré qu'il en soit autrement.

A toute l'équipe du laboratoire de recherches des EFR et de physiologie respiratoire du CHU de Grenoble, notamment un énorme MERCI à Mélanie L sans qui cette étude n'aurait jamais pu aboutir, autant pour l'inclusion et le suivi des patients que pour la gestion des données, merci de m'avoir aidé jusqu'à la fin (et de m'avoir rappelé tout au long de l'étude que j'étais blond), voilà ça y est à partir de maintenant on est divorcé pour de vrai !! Merci également à Andry, Marie et Steffy pour votre aide ponctuelle dans le projet et un grand merci à Meriem pour la partie « analyses statistique », pour ces grands tableaux de résultats et pour tes explications précieuses dans le domaine (logarithmique ?!!) ...

Aux anesthésistes qui m'ont aidé pour les inclusions en consultation (et qui m'ont épargné quelques repos de garde à l'hôpital) et à ceux qui se sont manifestés (parfois) lors des journées passées dans le service « digidune ».

A tous les chirurgiens qui se sont intéressés à l'étude et qui m'ont demandé ce que je faisais encore dans leur service à 22h un dimanche soir...

A tous les patients qui ont accepté de participer à l'étude (et surtout ceux qui sont parvenus à porter l'appareillage les 3 nuits comme c'était prévu !!)

A l'ensemble des médecins que j'ai croisé sur mon parcours durant ces 12 années d'études, qui ont participé à ma formation et qui m'ont transmis leur savoir. Un grand Merci à tous ceux qui m'ont particulièrement soutenu à la fin de l'internat et avec qui j'ai partagé de super bons moments.

A toutes les équipes médicales et paramédicales de Grenoble, de Chambéry, d'Annecy et de Voiron, dans les services de médecine, de réanimation ou au bloc opératoire, en tant qu'externe ou en tant qu'interne. Que de souvenirs inoubliables et de moments forts agréables qui font que ce travail d'équipes reste unique et exceptionnel au quotidien.

A tous les co-internes du PAR : tout d'abord, la Team de la Réa CVT avec Pierro Fricaute, Zunarelli BG et Batoux coquin pour ces séances de « biblio » inoubliables au 9^{ème} (mais où est donc passé mon garde de boue de b...) et à Katell qui m'a étonnamment donné goût à l'échographie cardiaque... A la Team Clémence Fauch' et Quentin Jeg' pour ce stage d'anesth pas comme les autres à Chambé-Beach-City... A Félix le chat, Sarah ChapChap, Pierre Fricaute et Sarah A pour ce semestre en RPC (donnez-moi plus de gaaaaazzzzz)... A Bérénise, Anaise, Sarah A, Pipou Luigio del Bianco et la bonne Dièg pour ce stage de réa à Chambé qui restera dans les annales (surtout cette soirée de stage mythique dont on n'a pas vraiment de souvenirs... encore désolé pour ta colloque Bérénise)... A Sam le pompier pour avoir vendu du rêve aux petits n'enfants de l'HCE (la kétamine ça aide...) et qu'on ait pu partager cette passion commune pour les steak frites de l'internat entre deux consult' (des frites, des frites, des frites !!!), à Mélanie A pour ces textos de 12 pages en repos de garde (tu bats des records, même si je pense que tu n'aurais pas fait le poids contre Sam lors du concours « du plus grand mangeur de frites »)... A Julie, pour ton soutien et nos débrief' d'anesthésie devant un café au thoracique et à toute l'équipe du PU-DCA que je remercie pour cette super ambiance de « travail »... A tous les internes ou jeunes chefs qui ont marqué mon parcours (Flora, Audrey, Cécile, Rom, Alex, Simon, Arnaud, Manu(e), Thomas, Adrien, Jordy, Caro, Chacha, Jean No, Lara, Lucie, Delphine, Marine, Paulo, Stéphan, Marco, Yvo, Béné et tant d'autres...).

Une dédicace spéciale à Sarah A avec qui j'ai partagé la moitié de mon internat (c'est comme une petite colloc', mais à l'hôpital), franchement c'est toujours autant un plaisir de travailler avec toi (même si j'aurais bien aimé que tu manges plus souvent des frites avec moi, car la salade c'est pour les lapins !!).

Aux tous mes amis Grenoblois, des liens forts (depuis une décennie...) qui traversent des années toujours plus intelligentes les unes que les autres !!

A toute l'équipe Mool Free (Tibo & Maité, les Krousti-Bat, les Flo&Flo, Teutelle & Seb, tonton YoYo & Marjo, Kékile & Xav' & triple Patte, Cloch' & Nico, et également tous les baby's de la team) pour ces week-ends au reposoir « chemises à carreaux on coupe du bois comme des vrais mecs », pour ces soirées « humour & jeux de société » où les créateurs de limite-limite n'ont qu'à bien se tenir, pour ces cures thermales à base de « brome » dans le pays Basque et pour ces séjours dans la Drôme où une simple baignoire peut se transformer en un centre de PMA (procréation multiple avancée). Encore une chose : vraiment désolé les gars mais tous ces enfants « blonds » je ne pourrais pas les reconnaître, donc vous allez devoir vous en occuper (c'est que du bonheur) !!!

A toute la Fine équipe (Nicomique...mique-mique, la grosse Jess et le gros Martin, Papass & Phiphou, Cuoq-cokin, YoYo&Marjo, Krousti-Bat, Moumoune, Ciol, Rulia « tcho pas tard ») qui comme son nom l'indique reste subtile en toutes circonstances, ne changez rien, vous êtes géniaux !!! (et 20 euros, c'est 20 euros...). Merci à Diég et Isa, Marie-Pég, FloFlo, Champiotte & Boulzie pour toutes ces sorties au Hasard et ces soirées barbeuk-piscine. Merci à Papass et la Dièg pour ces révisions en D4 hors du commun !!

A la Team Gang of Bang, Saucisse Party et « Laponie » (Ciol cokin & Amélie, Papass-Phiphou, Jess & Martin) sponsorisée par le magazine « Têtu », parce que ces voyages chez les inuits nous auront appris une chose : un petit déjeuner sans Zlùkàtynii, bin c'est pas vraiment un petit déj (sauf s'il y a des saucisses finlandaises cuisinées par Ciol en petits collants moulants et qu'on fait quarante bornes de skis de fond ensuite) !!!

A toute la colloc' de Meylan (la Dièg, Marie-Pég, Noémie, Coline, FloFlo, Jenny) : des week-ends, des repas et des soirées génialissimes qui ont marqué le début de l'internat !!

A tous les « ex-Grenoblois » partis dans des contrées plus ou moins lointaines mais qui m'ont apporté énormément (Fafa L, Alex Z, Mout, Minouche, Fafa q, Gohu & Jojo...), vraiment vous êtes top et j'aimerais vous voir plus souvent++.

A toute la team du Handball Club d'Eybens, pour ces entraînements « loisirs » hors du commun et ces matchs mouvementés à l'extérieur (Soda, on aurait peut-être dû faire du Ping-Pong ?!). Plus qu'une équipe de Hand, un véritable « Brain Storming » hebdomadaire à base de bières « bio » 1664 et de jambon de Bayonne (d'ailleurs Jacquot, c'est quand déjà la fête du jambon ?!). Merci aussi à toute l'équipe de Handball de l'UjF qui a bercé mes 1^{ères} années d'étude (Fanfouet, Max, Clém et la Truite notre gardien alcoolique anonyme).

Aux Amis d'enfance (BenJ, Harpik & Brenou), la Team des 4 doigts de la main, un quatuor de champions qui n'a peur de rien et toujours prêt à tout pour repousser les limites du réel (of Best XXL Big Fat). Les mecs, on a grandi ensemble, on va vieillir ensemble+++ , parce que cette fois... C'EST PAS PAREIL !!!! (J'aurais vraiment adoré mettre en fond un petit remix de « Get Low » au moment où vous lirez ce chapitre mais je crois que ce n'est pas vraiment possible le jour d'une soutenance...). Merci aussi à tous les « Head Shoooot » qui ont bercé notre enfance. Dédicace spéciale à TouToune et Hélène de la « Sarthre » (désolé, je n'arrive toujours pas à comprendre ce que c'est ?!), franchement vous êtes des filles hors-normes (déjà pour arriver à nous supporter rien qu'une soirée !!). Merci à Alex Crok' (car t'es génial mec, voilà tout).

Aux Annéciens/Ancileviens que j'affectionne tout particulièrement et avec qui je garde des souvenirs impérissables (toute la famille Chapon, Baudot le rusto, Benj la buche, Caro, Octave, Gouich, Noam, pâté maison). Merci également au club CSAV Handball d'Annecy et à toutes les « lumières » de la classe Sport-étude Handball avec qui j'ai passé 3 ans de pure bonheur (c'est grâce à vous aussi tout ça).

A toute ma belle-famille, Sophie et Serge, Lancelot, Kelly-PéA, Gwenn et Simon, Nolwenn et Clovis, que j'affectionne énormément et qui ont été d'un soutien précieux++ (merci NoNo et Lilou pour les photos artistiques des poules de Messimy pendant que je sombrais sur mon ordi) !! J'ai vraiment hâte d'avoir plus de temps à vous consacrer tous.

A toute ma famille, les Seguin de Clermont (Tata Christine & Tonton Patrick, Pauline & Lionel Mathieu, Céline et leur enfants), à Tata Monique, Jean-paul & Stéphane, à la famille Roulet de la Yote (Tata Laurence, Antho & Sylvia, Sandra & Thomas et les petites, Alex, Maeva et Tante Arlette) que je remercie tout particulièrement (je compte bien profiter plus souvent de vous tous également) !!

Un énorme MERCI à mes parents Christine & Olivier, mon frère et ma belle-sœur Seb & Jenny, qui n'ont jamais cessé de croire en moi et sans qui je ne serais pas arrivé jusque-là, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, merci pour votre amour, votre attention, votre générosité, votre ouverture d'esprit et votre soutien constant. Merci aussi à mes grands-parents sans qui je ne serais pas là.

Un MERCI pas comme les autres, à ma Stridou. Merci pour ta patience, merci pour ta compréhension, merci pour tout ce que tu m'as apporté depuis qu'on s'est rencontré, merci pour tous ces moments magiques qu'on a partagés tous les deux. Merci de m'avoir soutenu depuis le début et jusqu'à la dernière seconde, vraiment merci du fond cœur. Merci d'être mon rayon de soleil, ma raison d'exister. Merci pour ton amour et merci pour cette belle aventure à deux qui ne fait que commencer.

Voilà, MERCI à TOUS et merci en plus à ceux qui ont fait le déplacement pour l'évènement. Merci aussi à tous ceux que j'ai pu oublier dans mes remerciements (et désolé...).

Table des matières

| | |
|---|----|
| Liste des enseignants | 2 |
| Remerciements | 6 |
| Abréviations | 12 |
| Résumé | 13 |
| I. Introduction..... | 14 |
| A. Epidémiologie..... | 14 |
| B. Définition du SAOS | 14 |
| C. Méthodes de dépistage..... | 15 |
| D. Comorbidités liées au SAOS | 17 |
| E. SAOS et arythmies cardiaques | 19 |
| F. SAOS et Anesthésie | 22 |
| G. SAOS et contexte chirurgical | 26 |
| H. Justification..... | 28 |
| I. Objectifs de l'étude | 30 |
| II. Matériel et méthodes | 32 |
| A. Plan expérimental | 32 |
| 1. Organisation générale de l'étude | 32 |
| 2. Déroulement de l'étude..... | 32 |
| 3. Procédure de dépistage en consultation | 35 |
| B. Critères de jugement..... | 36 |
| C. Caractéristiques de la population | 37 |
| 1. Calcul du nombre de sujets nécessaires | 37 |
| 2. Source de recrutement des patients | 37 |
| 3. Critères d'inclusion | 37 |
| 4. Critères de non inclusion | 38 |
| D. Données techniques sur le matériel utilisé..... | 38 |
| E. Analyse des tracés cardio-respiratoires | 40 |
| 1. Lecture des polygraphies ventilatoires | 40 |
| 2. Lecture des enregistrements Holter-ECG | 40 |
| 3. Méthode de mise en insu | 41 |
| F. Définition des variables mesurées et méthodes de mesure..... | 41 |
| G. Analyses statistiques | 42 |
| H. Recueil et gestion des données..... | 44 |
| I. Contrôle et assurance qualité | 44 |

| | | |
|------|---|----|
| J. | Considérations éthiques et réglementaires | 44 |
| III. | Résultats | 46 |
| A. | Recrutement des patients 3A..... | 46 |
| B. | Inclusion et suivi post-opératoire | 47 |
| C. | Caractéristiques de la population | 49 |
| D. | Critère de jugement principal | 55 |
| E. | Critères de jugement secondaires..... | 57 |
| IV. | Discussion | 61 |
| V. | Conclusion | 69 |
| | Références..... | 71 |
| | Annexes | 81 |
| | Serment d’Hippocrate | 84 |

Abréviations

AG : Anesthésie Générale

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ASA : American Society of Anesthesiologists

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BAV : Bloc Atrioventriculaire

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes

ECG : Electrocardiogramme

EFCR : Explorations Fonctionnelles Cardio-Respiratoires

ESV : Extrasystoles Ventriculaires

FA : Fibrillation Auriculaire

HF : « High Frequency »

HTA : Hypertension Artérielle

IAH : Index Apnées plus Hypopnées

IMC : Indice de Masse Corporelle

IDO : Index de Désaturation en Oxygène

LF : « Low Frequency »

VAS : Voies Aériennes Supérieures

PPC : Pression Positive Continue

SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil

SpO2 : Saturation Pulsée en Oxygène

SDNN : « Standard Deviation Normal to Normal intervals »

SNA : Système Nerveux Autonome

TSV : Tachycardie Supra-Ventriculaire

TV : Tachycardie Ventriculaire

VLF : « Very Low Frequency »

USI : Unité de Soins Intensifs

Résumé

La méconnaissance de diagnostic du Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil (SAOS) est associée à une augmentation des complications post-opératoires, notamment au niveau cardio-respiratoire. L'aggravation post-opératoire du SAOS en majorant les épisodes hypoxiques nocturnes pourrait favoriser le développement de troubles cardiaques rythmiques et la survenue des complications cardiaques post-opératoires. Nous proposons de mettre en place une stratégie de screening en consultation d'anesthésie afin de dépister et d'évaluer l'aggravation du SAOS en post-opératoire et ses conséquences sur de possibles troubles du rythme cardiaque infracliniques après chirurgie sous anesthésie générale (AG). L'objectif principal était d'étudier l'évolution de la sévérité du SAOS et de son impact sur les événements cardiaques rythmiques après chirurgie sous AG.

Cette étude prospective observationnelle s'est déroulée au CHU Grenoble-Alpes de juin 2015 à Août 2018. Tout patient se présentant en consultation d'anesthésie, âgé de 40 ans ou plus, avec questionnaire STOP-BANG ≥ 3 et devant bénéficier d'une chirurgie non-cardiaque sous AG avec hospitalisation ≥ 2 jours en post-opératoire était éligible au dépistage par polygraphie ventilatoire couplée à un holter-ECG. Les patients « SAOS » ont été définis par un IDO > 10 et/ou un IAH > 15 et « non SAOS » par IDO < 10 et IAH ≤ 15 . Les patients dépistés « SAOS sévère » (IDO $> 40/h$) étaient exclus et suivis hors protocole avec mise en place d'une PPC en péri-opératoire. L'hypothèse principale était une influence de l'hypoxie sur l'activité électrique cardiaque dans le SAOS et l'aggravation de celle-ci en post-opératoire. Le critère de jugement principal était l'évolution des troubles du rythme cardiaque infracliniques en lien avec les épisodes de désaturation en oxygène lors de la 3^{ème} nuit (N3) post-opératoire par rapport à la nuit pré-opératoire (N0) dans l'ensemble de la population, dans le groupe SAOS et dans le groupe Non SAOS.

1104 patients ont été abordés dans le service de consultation centralisée d'anesthésie du CHUGA de juin 2015 à janvier 2018. Au total, 120 patients inclus ont bénéficié du dépistage pré-opératoire N0 et 29 patients (24%) ont été exclus en per-protocole, dont 13 patients (11%) dépistés SAOS sévère. 62 patients constituaient le groupe « SAOS » et 29 patients le groupe « Non SAOS » en pré-opératoire. Après suivi post-opératoire en N3, 39 patients dans le groupe « SAOS » et 12 patients dans le groupe « non SAOS » participaient à l'analyse du critère principal. Nous avons retrouvé une augmentation significative des anomalies cardiaques rythmiques infracliniques associés aux épisodes de désaturation en oxygène lors de la 3^{ème} nuit N3 post-opératoire par rapport au dépistage N0 pré-opératoire dans l'ensemble de la population (1 [0 ; 4] vs 0 [0 ; 2], $p=0,04$) et dans le groupe SAOS (1 [0 ; 4] vs 1 [0 ; 2], $p=0,02$) par rapport au groupe non SAOS (0 [0 ; 2,5] vs 0 [0 ; 5,5], $p=0,84$). Nous n'avons pas mis en évidence d'aggravation du SAOS en post-opératoire, mais un déséquilibre du système nerveux autonome cardiaque dans ce contexte chirurgical.

Les anomalies cardiaques rythmiques infracliniques associées aux épisodes de désaturation en oxygène se majorent essentiellement chez les patients avec SAOS léger à modéré après chirurgie sous AG, sans aggravation du SAOS constatée en post-opératoire mais possiblement en lien avec une dysrégulation de la balance sympatho-vagale cardiaque.

Mots clés : SAOS, Anesthésie, Arythmies cardiaques, hypoxie, complications post-opératoires, système nerveux autonome cardiaque, balance sympatho-vagale.

I. Introduction

A. Epidémiologie

Le Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil (SAOS) est le plus fréquent des troubles respiratoires nocturnes. Sa prévalence est élevée dans la population générale d'âge moyen (40-70 ans) puisque 9-14% des hommes et 7-10% des femmes ont un SAOS avec un index apnées-hypopnées supérieur à 15 par heure de sommeil (1). Le SAOS augmente avec l'âge et progresse dans le temps, sans augmentation de la sévérité des symptômes (2), avec l'obésité qui est un facteur aggravant (3). Son incidence est également élevée chez les patients rencontrés en milieu chirurgical de l'ordre de 7 à 10% (4,5).

Comme ce trouble se produit au cours du sommeil, beaucoup de patients ne perçoivent pas leur pathologie. Cependant, du fait de l'information grandissante de cette affection auprès des médecins et du public, beaucoup de patients SAOS sont dépistés, bien qu'il persiste entre 30 et 80% des patients dont le SAOS est méconnu (6). Par contre en pratique courante l'observance thérapeutique est bonne puisque 70 à 80% des patients ont une utilisation nocturne de la pression positive continue (PPC) de plus de 3 h (7).

A ce jour, le SAOS est reconnu comme enjeu de santé publique mondial et donne lieu à une littérature très abondante impliquant neurologues, pneumologues, cardiologues, chirurgiens ORL, spécialistes du sommeil, physiologistes et médecins anesthésiste-réanimateur. En effet, il est d'un intérêt particulier pour ces derniers, car les patients présentant un SAOS sont particulièrement à risque au cours de la période péri-opératoire (8).

B. Définition du SAOS

Les troubles respiratoires nocturnes regroupent le syndrome d'obésité-hypoventilation, le syndrome d'apnée centrale du sommeil et le SAOS. Ce dernier se caractérise par des épisodes répétés d'obstruction partielle ou totale de la filière pharyngée durant le sommeil provoquant une diminution partielle ou un blocage complet du flux inspiratoire appelés respectivement hypopnées et apnées. Ces épisodes sont responsables d'une hypoxie intermittente et d'une augmentation de l'effort respiratoire avec activation du système nerveux autonome cardiovasculaire, micro-éveils et fragmentation du sommeil (9,10).

Selon les recommandations de « l'American Academy of Sleep Medicine » de 2012 (11), le diagnostic de SAOS est confirmé par la mesure de l'index apnée plus hypopnée (IAH), c'est-à-dire le nombre d'épisodes d'apnée et/ou hypopnée par heure. Sur un enregistrement nocturne par polygraphie ventilatoire ou polysomnographie (incluant l'analyse du sommeil), une apnée est définie par une interruption d'au moins 90% du débit inspiratoire de base pendant au moins 10 secondes, et une hypopnée par une diminution d'au moins 30% pendant plus de 10 secondes associée à une désaturation artérielle d'au moins 3% et/ou un micro-éveil. Le nombre moyen par heure des épisodes de désaturation définit l'index de désaturation en oxygène (IDO), marqueur additionnel de la sévérité du SAOS.

Historiquement, pour des raisons de technologie initialement moins sensible que celle utilisée de nos jours, le diagnostic de SAOS était retenu lors la survenue de plus de 5 apnées et/ou hypopnées par heure de sommeil. Actuellement, le diagnostic de SAOS est plutôt retenu pour un IAH supérieur à 15, en association avec des symptômes cliniques. Ainsi, une somnolence diurne excessive doit être accompagnée de 2 autres critères cliniques : ronflement quotidien sévère, céphalées matinales, vigilance réduite, troubles de la libido, HTA ou nycturie (9,11).

Dans 80% des cas, les apnées et les hypopnées sont d'origine obstructive, par collapsus complet ou incomplet du pharynx au cours du sommeil, d'où le terme de SAOS. Une apnée peut être centrale, dans des cas particuliers, avec disparition des mouvements thoraco-abdominaux, ou mixte (centrale puis obstructive). En pratique clinique, le SAOS est léger pour un IAH compris entre 15 et 25, modéré si IAH entre 25 et 35, et sévère si IAH supérieur à 35.

C. Méthodes de dépistage

Dépister le SAOS en consultation d'anesthésie commence par un interrogatoire précis : une somnolence diurne, une ronchopathie importante, ancienne et quotidienne, des arrêts respiratoires nocturnes avec reprise bruyante de la respiration, un sommeil agité avec mouvements de jambes, des réveils brusques avec sensation d'étouffement, des céphalées matinales, des épisodes de nycturie, des troubles de la mémoire, de l'humeur et/ou de la libido sont très évocateurs de SAOS. L'examen clinique pourra mettre en évidence une hypertension artérielle (HTA), des antécédents cardiovasculaires (AVC, coronaropathies, arythmies, insuffisance cardiaque), un diabète, un syndrome métabolique ou une obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) dans 70% des cas, et des anomalies morphologiques bucco-faciales (12).

Cela étant, l'interrogatoire et l'examen clinique sont insuffisants puisque 50 à 90% des patients avec SAOS modéré à sévère ne sont pas diagnostiqués lors de la consultation pré-anesthésique (13).

La plupart de ces éléments cliniques ont été repris dans les questionnaires de dépistage du SAOS, en particulier le questionnaire de Berlin, le STOP-BANG et l'ASA Checklist, dont les performances diagnostiques ont été étudiées et validées en contexte chirurgical (14–16).

Le questionnaire STOP-BANG (« STOP : Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure – BANG : Bmi>35kg/m², Age>50ans, Neck circumference>40cm, male Gender ») est particulièrement adapté pour la consultation d'anesthésie. Il comprend un total de 8 items dichotomiques (Yes/No). Chaque réponse positive correspond à 1 point, pour un total compris entre 0 et 8 (**Figure 1**). Ce questionnaire peut être rempli facilement et rapidement par le patient en 1 à 2 minutes, avec un taux de réussite globale avoisinant les 100% (17,18). La facilité d'utilisation de ce questionnaire en a fait un outil de dépistage largement répandu et validé dans plusieurs catégories de population d'après une méta-analyse récente (16), notamment en contexte chirurgical, en pathologies du sommeil et en population générale.

STOP-Bang Questionnaire

1. Snoring: Do you snore loudly (loud enough to be heard through closed doors)?
Yes No
2. Tired: Do you often feel tired, fatigued, or sleepy during daytime?
Yes No
3. Observed: Has anyone observed you stop breathing during your sleep?
Yes No
4. Blood Pressure: Do you have or are you being treated for high blood pressure?
Yes No
5. BMI: BMI more than 35 kg/m²?
Yes No
6. Age: Age over 50 years old?
Yes No
7. Neck circumference: Neck circumference greater than 40 cm?
Yes No
8. Gender: Male?
Yes No

High risk of OSA: Yes to 3 or more questions

Low risk of OSA: Yes to less than 3 questions

Figure 1 : Questionnaire STOP-BANG (d'après Chung & al, Anesthesiology 2008)

Ce questionnaire est doté d'une bonne sensibilité quand au moins 3 réponses sur les 8 items cliniques proposés sont positives : 84% pour dépister tout patient SAOS, 93% pour dépister les patients atteints de SAOS modérés à sévères et 100% pour les patients SAOS sévères, avec des spécificités respectives de 56%, 43% et 37%. Cependant, la valeur prédictive positive de ce score reste médiocre (51%) pour dépister les patients SAOS modérés à sévères (17). Ce questionnaire dépiste surtout les SAOS sévères et la probabilité de dépister ces patients augmente de façon linéaire avec le score de STOP-BANG (19).

Evoqué sur des critères cliniques, le SAOS doit être confirmé si possible avant l'intervention, tout en appréciant la balance bénéfique du dépistage et risques liés au report de la chirurgie. Selon le contexte, il pourra être effectué : une polygraphie ventilatoire (mesure des débits par canule nasale et thermistance, ampliation thoracique et abdominale) avec enregistrement des conséquences des apnées (SpO₂, fréquence cardiaque, CO₂ transcutané) et utilisation de capteurs de mouvements (position, mouvements de jambes) ou une polysomnographie qui enregistre en plus les paramètres du sommeil (EEG, EMG, électro-oculogramme) (11). Cette dernière reste la méthode diagnostique de référence mais doit être réalisée en milieu spécialisé. En effet, cette technique est onéreuse, les délais sont souvent longs et nécessitent l'expertise d'un médecin-spécialiste du sommeil, ce qui est compatible avec la prise en charge du SAOS, mais peu avec une chirurgie programmée (20).

Enfin, l'appréciation de la gravité du SAOS repose sur un faisceau d'arguments : valeur de l'IAH et de l'IDO, hypoxie nocturne (temps passé avec une SpO₂<90%, SpO₂ moyenne ou SpO₂ la plus basse), importance de l'hyper-somnolence et des troubles neuropsychiques, HTA difficile à contrôler, notion d'accidents de la route.

D. Comorbidités liées au SAOS

Le SAOS est associé à de multiples comorbidités en lien avec sa physiopathologie qui vont augmenter la morbi-mortalité à long-terme (21–23) : diabète, obésité, syndrome métabolique, résistance au traitement de l'HTA, athérosclérose, insuffisance cardiaque et rénale, coronaropathies, ischémie myocardique, arythmies cardiaques, hypertension artérielle pulmonaire et AVC ischémique (9,24–26). Ces patients présentent des comorbidités cardio-vasculaires, neurologiques et métaboliques intriquées (**Figure2**).

Nous savons que le risque cardio-vasculaire global est augmenté par trois chez les patients atteints de SAOS (9,22). Ceci est la conséquence d'anomalies du système nerveux autonome (SNA) au niveau cardiovasculaire avec principalement une augmentation de l'activité sympathique du fait de l'hypoxie intermittente (27) et d'une dysrégulation métabolique, notamment glycémique (26,28). Ce syndrome est également responsable de troubles neuropsychiques (troubles de la vigilance et de l'attention, troubles mnésiques) pouvant majorer le risque d'accident de la voie publique et de symptômes dépressifs, de troubles de la libido avec possible dysfonction érectile altérant la qualité de vie globale (29).

Différents phénomènes physiopathologiques liés aux épisodes d'apnées répétées (hypoxie et hypercapnie chronique, micro-réveils, variation de pression intrathoracique) vont engendrer un remodelage myocardique et des fluctuations du SNA (27,30), ce qui va favoriser inflammation et hypercoagulabilité systémique, stress oxydatif, dysfonctions endothéliale et métabolique (28). Ces mécanismes vont être responsables secondairement de l'apparition des comorbidités cardiaques et neurologiques associées au SAOS (9) (**Figure 2**).

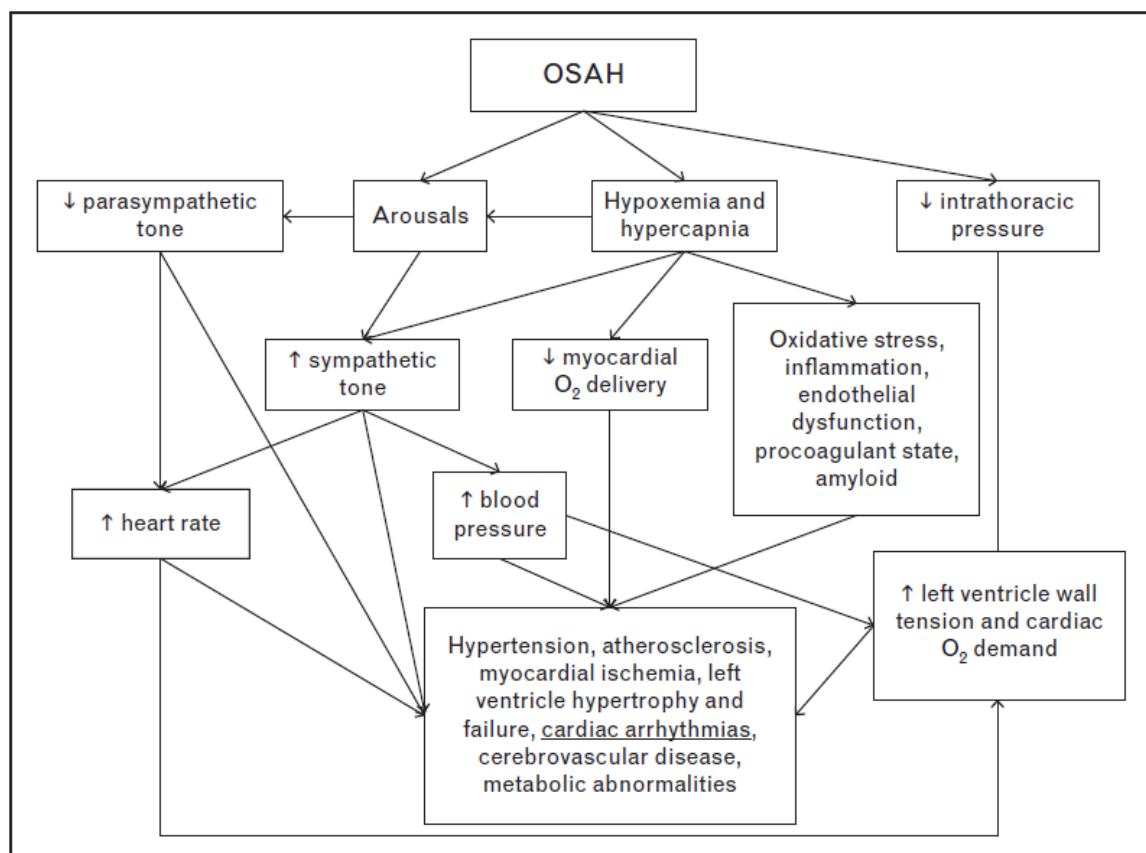


Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques et comorbidités liées au SAOS (Vizzardi & al, JCMHM 2014).
OSAH, Obstructive sleep apnoea-hypopnoea.

E. SAOS et arythmies cardiaques

L'impact du SAOS sur les troubles du rythme et de la conduction cardiaque est désormais bien démontré (24,31–33). Ceci est le résultat principalement de la dysrégulation autonome et de l'hypoxie par action directe. Les arythmies cardiaques les plus couramment retrouvées durant le sommeil incluent la Fibrillation Auriculaire (FA) paroxystique, les Tachycardies Ventriculaires (TV) non soutenues, les Pausés Sinusales, les Blocs Atrioventriculaires (BAV) du second degré et les Extrasystoles Ventriculaires (ESV) (9,34). La prévalence des troubles du rythme cardiaque est élevée chez les patients SAOS sévères. La survenue de ces anomalies électriques rythmiques serait corrélée aux épisodes apnéiques et /ou hypoxiques en lien avec la sévérité du SAOS. L'âge, le sexe masculin et l'IAH seraient des facteurs prédictifs d'arythmies nocturnes (35). Dans les années 70, alors que le seul traitement du SAOS sévère était la trachéostomie, celle-ci avait même démontré son efficacité pour prévenir la majorité de ces événements rythmiques nocturnes (36).

Dans l'étude de Mehra & al (37), les patients SAOS sévères avaient 2 à 4 fois plus de risque de présenter des arythmies cardiaques nocturnes par rapport aux patients non apnéiques. Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'indice de masse corporel (IMC) et la présence d'une coronaropathie, le risque de FA paroxystique était multiplié par 4 (OR 4,02 ; [1,03-15,74] IC95%), de TV non soutenue par 3 (OR 3,40 ; [1,03-11,20] IC95%) et d'ESV multiplié par 2 (OR 1,74 ; [1,11-2,74] IC95%). Une autre étude retrouve des résultats similaires chez des patients atteints de SAOS modéré à sévère avec un risque multiplié par 3 (OR 2,94 ; $p < 0.0001$) de présenter tous types d'arythmies nocturnes (ESV, TSV et TV paroxystiques, troubles conductifs), en lien avec les épisodes respiratoires obstructifs et/ou hypoxiques (38). Ces données suggèrent que les anomalies respiratoires nocturnes pourraient favoriser la survenue des troubles rythmiques cardiaques, ceux-ci se majorant avec la sévérité du SAOS (IAH) et de l'hypoxie (IDO, durée $SpO_2 < 90\%$ et SpO_2 la plus basse) (38,39).

L'allongement de l'intervalle QT et de l'intervalle Tp-e mesuré sur tracé ECG est le reflet d'un remodelage structurel du myocarde (**Figure 3**) : la mesure du ratio « intervalle Tp-e / QTc » qui peut être augmentée chez les patients SAOS modérés à sévères (31) traduit la présence de troubles de la repolarisation ventriculaire et pourrait accroître la survenue des arythmies d'origine ventriculaire (32) et le risque de mort subite (40).

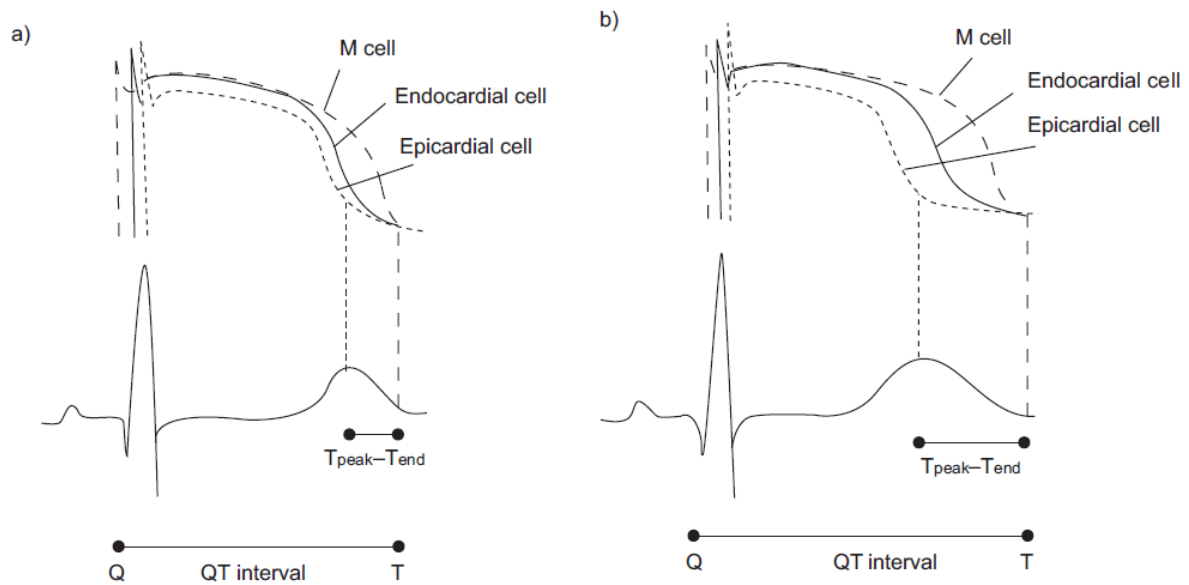


Figure 3 : Mesure de la repolarisation cardiaque : a) myocarde homogène, b) myocarde hétérogène. L'intervalle QT correspond à la somme de la dépolarisation (complexe QRS) et de la repolarisation ventriculaire (segment ST et onde T). L'intervalle « Tpeak-to-end » (Tp-e) représente la repolarisation ventriculaire au niveau épicaudique et endocardique. L'allongement de ces mesures traduit un remodelage structurel et électrique du myocarde, avec un risque augmenté d'arythmies ventriculaires et de mort subite (Rossi, Eur Respir Journal 2013)

Ces anomalies électriques cardiaques suggèrent une vulnérabilité accrue de ces patients notamment pendant les heures de sommeil (41) et pourrait expliquer les résultats des études prospectives de cohorte démontrant une association entre SAOS, mort subite (23,42) et risque accru de mortalité (21,43).

D'une autre façon, le risque cardiovasculaire global et de mort subite peut être renseigné sur un enregistrement holter-ECG par l'analyse de la variabilité de la Fréquence Cardiaque (FC) (44,45). Les deux méthodes les plus communément utilisées pour étudier cette variabilité cardiaque sont : la mesure des intervalles inter-battements par déviation standard de l'intervalle R-R sur toute la période d'enregistrement (variabilité R-R) appelé SDNN (« Standard Deviation Normal to Normal intervals RR ») et la méthode d'analyse spectrale par transformées rapides de Fourier (modèle mathématique permettant de détecter les différentes oscillations d'un rythme). Cette dernière méthode permet d'obtenir une puissance (en msec²) en fonction de la fréquence des oscillations du signal étudié (très basses fréquences « VLF » [0,00–0,04 Hz], basses fréquences « LF » [0,04–0,15 Hz] et hautes fréquences « HF » [0,15–0,40 Hz]) témoin de l'évolution de l'activité sympatho-vagale cardiaque dans le temps.

Les différents paramètres de la variabilité de la FC reflète donc l'activité globale du SNA cardiaque (46,47). Le SDNN est aussi un moyen de stratifier le risque cardiovasculaire : un seuil < 50 ms traduit un risque augmenté de mort subite alors qu'un seuil > 100ms est plutôt témoin de « bonne santé » (47,48). De façon physiologique, il existe une variabilité de la FC mais celle-ci est perturbée chez les patients SAOS, en lien avec les épisodes respiratoires nocturnes (49,50). Ces perturbations traduisent un net déséquilibre de la balance sympatho-vagale, surtout si le SAOS est sévère (par exemple, augmentation des marqueurs sympathiques cardiaques VLF, LF et du ratio LF/HF corrélée à la sévérité du SAOS) (51).

Le lien entre « SAOS et arythmies cardiaques » a fait le sujet de nombreux travaux de recherche, la plupart montrant une association forte entre ces deux pathologies (24,32).

Les études physiopathologiques expliquent cette association par différents mécanismes intriqués (52) : dans un premier temps, l'hypoxie intermittente, l'hypercapnie chronique, les micro-réveils et les variations de pression intrathoracique engendrés par les épisodes d'apnées répétées vont être à l'origine de fluctuation du SNA (déséquilibre de la balance sympatho-vagale, avec activation du système sympathique) et d'un stress oxydatif qui vont favoriser secondairement l'inflammation de bas grade et un état pro-thrombotique (hypercoagulabilité) au niveau systémique. Le stress oxydatif est également à l'origine d'une dysfonction endothéliale et de dysrégulations métaboliques qui vont auto-entretenir ces mécanismes intermédiaires. En se perpétuant, ceux-ci vont entraîner un remodelage atrioventriculaire (structurel et électrique) associé à une dysfonction diastolique qui vont favoriser l'apparition de troubles arythmogènes myocardiques (**Figure 4**).

Toutes ces perturbations physiopathologiques sont impliquées dans la genèse des comorbidités cardiovasculaires liées au SAOS (HTA, coronaropathies, dysfonctions cardiaques avec hypertrophie et insuffisance ventriculaire), qui elles-mêmes vont favoriser à plus ou moins long terme le développement d'arythmies et de troubles conductifs (53).

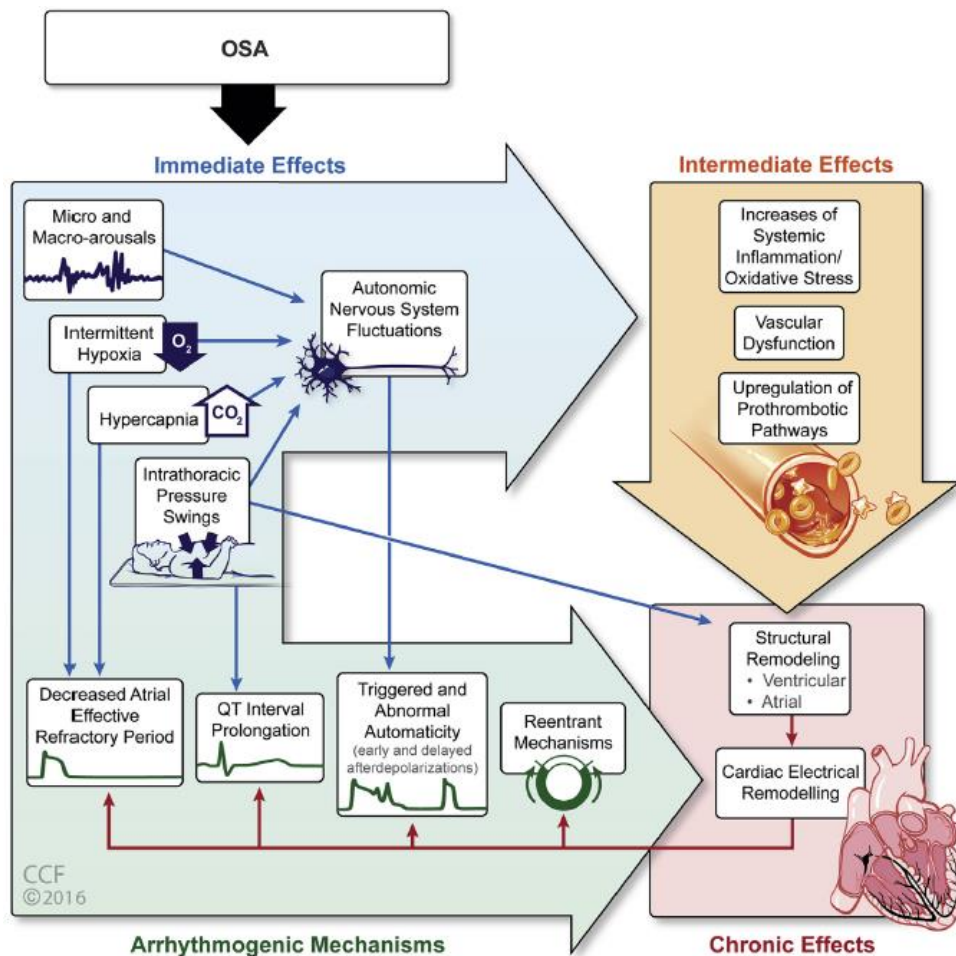


Figure 4 : Mécanismes physiopathologiques engendrés par le SAOS et prédisposants aux arythmies cardiaques (May & al, Chest 2017). OSA, Obstructive Sleep Apnea.

F. SAOS et Anesthésie

Le SAOS constitue un facteur de risque indépendant de complications péri-opératoires. Ce risque est lié à la pathogénie du SAOS favorisant : intubation et/ou ventilation difficile (54,55), complications respiratoires (désaturation et détresse respiratoire aiguë postopératoires, inhalation bronchique, atélectasies, pneumopathies, troubles hypoxiques et hypercapniques, nécessité de ré-intubation ou ventilation non invasive), complications cardiaques (arythmies, arrêt cardiaque, ischémie myocardique), complications neurologiques (délirium), admission non programmée en unité de soins intensifs (USI), allongement de la durée de séjour intra-hospitalier et majoration des dépenses de santé (4,5,8,56–58) (**Figure 5**). Cependant, ni la mortalité post-opératoire précoce à 30 jours, ni la mortalité à 1 an ne semblent être atteintes par l'existence du SAOS (56,59).

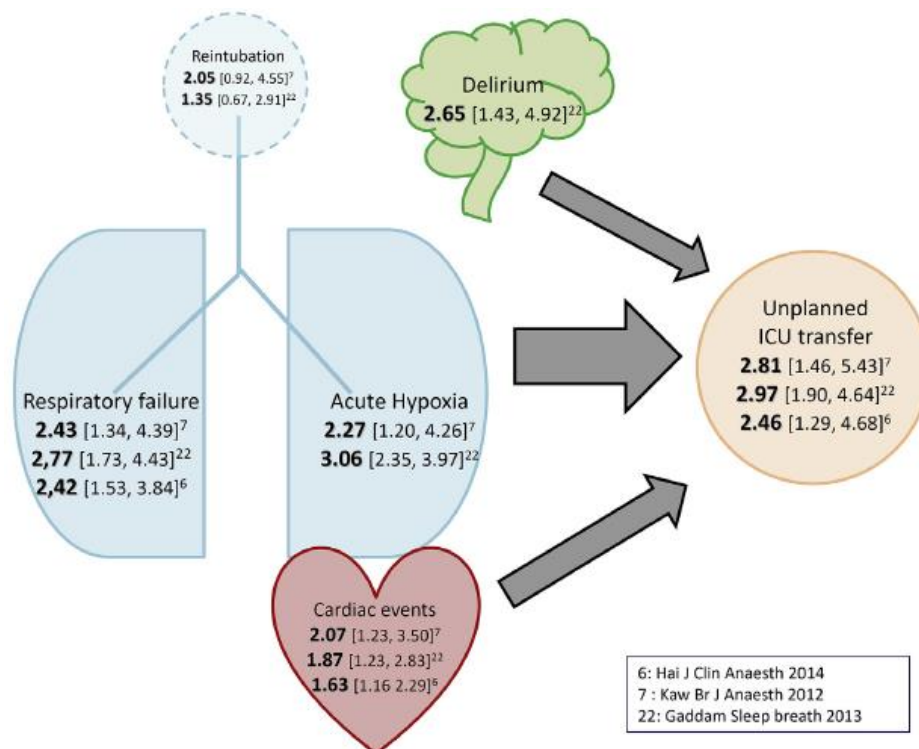


Figure 5 : Principales complications post-opératoires au niveau respiratoire, cardiovasculaire et du système nerveux central chez les patients SAOS contribuant aux transferts imprévus en soins intensifs et à l’allongement de la durée moyenne de séjour (exprimées en Odd Ratios parmi 3 méta-analyses). ICU, Intensive Care Unit. (Tamisier & al, Sleep Medicine Reviews 2018).

L’absence du diagnostic de SAOS expose ces patients à un risque majoré de complications post-opératoires par rapport aux patients ayant un SAOS connu, en particulier concernant les complications cardiovasculaires graves (OR 2,20 [1,16 ; 4,17], P = 0,009) (58).

Le risque d’obstruction des VAS par perte du tonus musculaire et collapsus pharyngé est le mécanisme de la majorité des épisodes hypoxiques en post-opératoire immédiat. L’hypoxie nocturne (temps passé avec une SpO₂ <90%) en phase de sommeil paradoxal signe la fragilité de la mécanique ventilatoire, laquelle peut s’aggraver en péri-opératoire. A l’exception de la kétamine et de la dexmédétomidine, toutes les drogues utilisées pour l’AG (hypnotiques, morphiniques, curares) bloquent le tonus des muscles des VAS et exercent un effet dépresseur respiratoire chez tous les patients, mais d’autant plus en présence d’un SAOS (57). Ce risque d’obstruction pharyngé pourrait être expliqué par une « hyper-sensibilité » des patients SAOS aux opioïdes, en particulier au niveau des VAS (60). La physiopathologie de cette sensibilité accrue aux morphiniques impliquerait la réaction inflammatoire post-chirurgicale comme facteur aggravant les troubles respiratoires nocturnes en post-opératoire (61).

La connaissance préalable du SAOS permet de limiter les complications péri-opératoires des patients SAOS puisqu'un parcours de soins spécifique associé à un protocole d'anesthésie est alors mis en place (58). Cela permet d'adapter la stratégie de prise en charge, en particulier par la mise en place d'une thérapie par PPC en post-opératoire immédiat ou de la réinitier si le patient n'est pas adhérent à sa thérapeutique à domicile. Dans cette étude cas-témoins en chirurgie orthopédique (62), le diagnostic préalable de SAOS et la reprise précoce de la PPC étaient deux facteurs associés à la réduction des principales complications post-opératoires : détresse respiratoire, ischémie myocardique, troubles du rythme et admissions non programmées en réanimation. Dans l'étude de Mutter & al de 2014, le SAOS a été identifié comme un facteur de risque de complications respiratoires (OR 2,08 [1,35 ; 3,19], P < 0,001) que le SAOS soit connu ou non en période pré-opératoire (58).

Il a également été mis en évidence une diminution des événements indésirables post-opératoires, notamment respiratoires, chez les patients SAOS appareillés durant la période péri-opératoire (63). Une méta-analyse récente a montré une réduction significative de l'IAH post-opératoire et de la durée moyenne de séjour après mise en place d'une PPC en pré-opératoire (64). Contrairement à ce qui est présenté en Amérique du nord où l'adhésion du patient à ce nouveau traitement est faible (seulement 33% utilisent la PPC plus de 4h/nuit) (65), l'utilisation de la PPC en France est mieux admise dépassant les 70% de plus de 4h/nuit dans la plupart des centres (7). Quel que soit l'observance des patients, le traitement du SAOS par PPC permet de normaliser l'IAH post-opératoire (66).

En anesthésie, la priorité chez les patients SAOS doit rester la sécurité des VAS, la prévention de l'intubation et/ou ventilation difficiles et d'éviter les épisodes de dépression respiratoire favorisés par l'utilisation des opioïdes. Les conférences de consensus (SFAR, SPLF) et les recommandations actuelles de l'« American Society of Anesthesiologists (ASA) » de 2014 préconisent le dépistage du SAOS en pré-opératoire et de reporter possiblement la chirurgie si un traitement par PPC doit être instauré, ceci en concertation avec le médecin-spécialiste du sommeil et le chirurgien afin de discuter la balance bénéfique du dépistage et les risques liés au report de la chirurgie (67). En effet, il peut y avoir des conséquences pour le patient (anxiété, retard au traitement de sa pathologie) et pour la structure hospitalière (d'ordre économique et/ou organisationnel).

Pour les patients dépistés en consultation d'anesthésie chez qui la PPC est indiquée, la correction des troubles neuropsychiques est souvent rapide et un acte chirurgical peut être envisagé après une préparation d'une quinzaine de jours environ. En période post-opératoire immédiate, il est recommandé de reprendre rapidement le traitement par PPC après l'extubation des patients SAOS déjà appareillés et d'initier ce traitement chez les patients à risque de SAOS (mais non dépistés en pré-opératoire) s'il survient des épisodes d'obstruction des VAS et/ou hypoxiques sévères ne répondant pas à l'oxygénothérapie conventionnelle en salle de surveillance post-interventionnelle. De plus, comme ces patients sont considérés à haut risque de complications cardiovasculaires, le choix d'une technique d'anesthésie loco-régionale (ALR) avec ou sans sédation devrait être prise en considération autant que faire se peut (67).

Le dépistage, le suivi et la prise en charge du SAOS restent essentiels pendant cette période à risque, de la consultation d'anesthésie à la sortie du patient de l'hôpital après sa chirurgie. Il est important de souligner le rôle central du médecin Anesthésiste-Réanimateur dans ce parcours de soins « complexe » (8,67), en étroite collaboration avec le médecin traitant, le chirurgien référent et le médecin-spécialiste du sommeil, permettant le diagnostic du SAOS, sa prise en charge optimale et la prévention des complications à plus ou moins long terme. Cette prise en charge globale est bénéfique pour le patient aussi bien que pour les ressources de santé (68–70). Le médecin anesthésiste, par sa position « centrale » dans le dépistage et le traitement de cette pathologie apporte donc une contribution majeure au système de soins et à l'amélioration de la sécurité de ces patients en contexte chirurgical.

Les recommandations de la « Society of Anesthesia and Sleep Medicine » de 2016 accordent un intérêt particulier à distinguer trois situations en contexte pré-opératoire : les patients SAOS diagnostiqués et traités par PPC, ceux SAOS diagnostiqués mais partiellement ou non observants à leur traitement et les patients suspects de SAOS mais non diagnostiqués. Cette distinction devrait permettre d'optimiser le management péri-opératoire de ces patients en fonction de chaque situation. Enfin, les experts précisent que la sévérité du SAOS peut varier selon la période péri-opératoire (positionnement du patient, œdème du visage et des VAS, variation des fluides, thérapies médicamenteuses per-opératoires et fonction respiratoire préalable) et que le dispositif par PPC est à ré-adapter régulièrement (71).

La gestion péri-opératoire des patients SAOS comprend des modalités particulières afin de limiter au maximum le risque de complications (67,71) : anticiper les possibles difficultés d'intubation et/ou de ventilation (pré-oxygénation, matériel prêt), extubation trachéale sur table en présence de 2 membres de l'équipe d'anesthésie, sans signes de curarisation ou d'imprégnation morphinique et si besoin celle-ci peut être différée après chirurgie lourde et/ou antécédents cardio-respiratoires sévères. Il faut privilégier les techniques d'anesthésies loco-régionales (ALR) et l'analgésie multimodale avec protocoles d'épargne en morphiniques. Il est important de rappeler que la simple mise en place d'une PPC est une mesure efficace pour prévenir les épisodes d'obstruction des VAS en post-opératoire immédiat, y compris chez les patients non appareillés ou non observants. L'admission post-opératoire en USI d'un patient SAOS sera évaluée au cas par cas, selon les antécédents cardiorespiratoires, la sévérité du SAOS, l'importance de la chirurgie et/ou de l'anesthésie (chirurgie des VAS, chirurgie majeure sous AG), la nécessité de fortes doses de morphine ou l'impossibilité d'utiliser la PPC en postopératoire. Une surveillance prolongée en salle de réveil (3 heures) avec reprise de la PPC est possible pour la plupart des patients. Le caractère éligible du patient à l'ambulatoire sera apprécié par le clinicien selon la sévérité du SAOS, les comorbidités, le type de chirurgie, la technique d'anesthésie et l'environnement du patient (67).

G. SAOS et contexte chirurgical

Un article publié par Chung & al dans « Anesthesiology 2014 » analysant la structure du sommeil et les troubles respiratoires nocturnes dans 2 groupes de patients SAOS (n=38) et non SAOS (n=20) retrouvait une aggravation de l'IAH au cours de la première semaine post-opératoire, avec un pic au 3^{ème} jour dans ces deux groupes de patients (augmentation de l'IAH médian pré-opératoire de 18 [10,33] jusqu'à 29 [14,58] à J3 post-opératoire (p<0,001) et de 2 [1,4] jusqu'à 8 [2,18] (p=0,007) respectivement dans le groupe SAOS et non SAOS). Dans le groupe SAOS, les épisodes hypoxiques (IDO et durée SpO₂<90%) s'aggravaient significativement à J3 post-opératoire par rapport aux patients non SAOS, mais s'amélioraient à J1 (possiblement justifié par le nombre important de patients SAOS sous oxygénothérapie en post-opératoire immédiat). Ainsi, une augmentation de l'IAH de 61% et de l'IDO de 66% avec des pics de désaturation majeurs avaient été constatés lors de cette 3^{ème} nuit post-opératoire (72).

La structure du sommeil était également perturbée en post-opératoire et se caractérisait par une disparition du sommeil paradoxal à la phase initiale (J1) suivi d'une majoration avec « effet rebond » à J3. Un retour à l'état de base de ces perturbations était observé vers le 7^{ème} jour post-opératoire (72). Ce rebond post-opératoire du sommeil paradoxal pourrait contribuer au développement des troubles respiratoires nocturnes et majorer les épisodes hypoxiques par hypoventilation alvéolaire (73). A partir de cette même cohorte de patients, l'équipe de Chung & al a démontré dans une seconde étude que l'aggravation de l'IAH en post-opératoire était significativement corrélée à l'âge, l'IAH pré-opératoire, une chirurgie majeure et à la dose de morphine cumulée à 72h après l'intervention (74). Cette aggravation s'observait aussi bien chez les patients SAOS que chez les sujets indemnes (environ 25% des patients non-apnéiques en pré-opératoire développent un SAOS modéré à sévère en post-opératoire) (75).

Les troubles respiratoires nocturnes sont fréquents en période péri-opératoire et les causes d'aggravation du SAOS sont véritablement d'origine multifactorielle (76,77) incluant :

- Répercussions liées au « stress chirurgical » selon le site opératoire, le type, la durée et le risque lié à la chirurgie, la réponse inflammatoire systémique, l'hyperalgésie secondaire et le recours aux morphiniques (76).
- Facteurs liés à l'anesthésie : prémédications, causes médicamenteuses par action des agents sédatifs, anesthésiques, analgésiques et myorelaxants (78), remplissage vasculaire excessif et rétention hydrosodée (79), positionnement en décubitus dorsal (74), intubation et/ou ventilation difficile (77).
- Comorbidités liées aux patients (antécédents, âge, tabagisme), au SAOS (obésité, syndrome métabolique, sensibilité accrue aux morphiniques) (9,26) et aux complications péri-opératoires (8).
- Prédispositions anatomiques invoquées dans la genèse du collapsus pharyngé : rétro/micrognathie, hypertrophie des parties molles, cou court et épais, macroglossie, hypoplasie maxillaire, séquelles post-traumatiques des VAS (12,79).
- Facteurs psychologiques et environnementaux (stress, ambiance, protocoles de surveillance infirmiers, bruits, lumières et mouvements inhérents aux soins) (76).
- Troubles du sommeil préalables (SAOS), inversion du cycle nyctéméral, augmentation du sommeil diurne et altération des phases de sommeil paradoxales avec « effet rebond » en post-opératoire (72,74).

En contexte chirurgical, tous ces facteurs vont contribuer à aggraver les troubles respiratoires par le biais d'un collapsus des VAS secondaire à la perte de tonus des muscles diaphragmatiques et dilatateurs du pharynx, pouvant nécessiter dans les situations extrêmes une ventilation mécanique en USI qui va auto-entretenir ces troubles et apporter une morbidité propre supplémentaire (**Figure 6**).

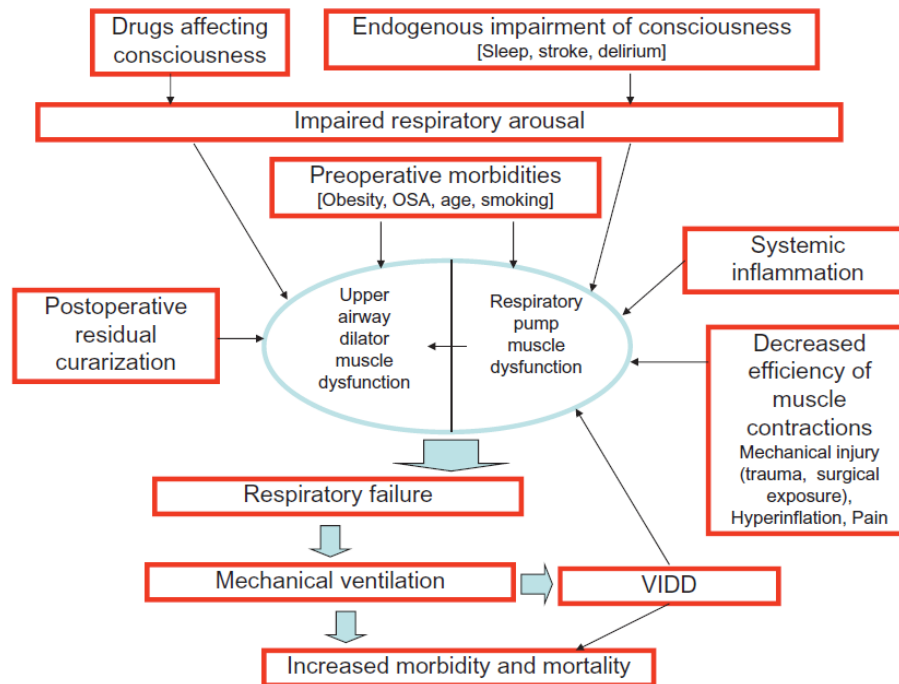


Figure 6 : Facteurs d'aggravation des troubles respiratoires en période post-opératoire, incluant le SAOS (Sasaki & al, Anesthesiology 2013). VIDD, ventilator-induced diaphragmatic dysfunction.

H. Justification

Le SAOS est donc une pathologie sous-diagnostiquée en contexte chirurgical (13) et ces patients possèdent un risque cardio-vasculaire global augmenté (9,22). En plus d'être à haut risque de complications cardio-respiratoires en post-opératoire (8,56), ces patients présentent un risque accru de développer des troubles du rythme et de la conduction cardiaque de manière générale (32,52). Nous venons de voir aussi que les troubles respiratoires nocturnes s'aggravent en contexte chirurgical, d'autant plus chez les patients SAOS que chez les sujets non SAOS (72,74). Ceci pose la question des conséquences de cette aggravation et de la nécessité de dépister ces patients à haut risque de complications.

Les complications péri-opératoires, notamment cardiaques, des patients SAOS pourraient être liées au risque cardio-vasculaire global élevé associé à ce syndrome, mais aussi secondaire à une augmentation de la charge de travail myocardique et à un déséquilibre de la balance sympatho-vagale dans ce contexte chirurgical, ce qui pourrait majorer la survenue de troubles du rythme cardiaque aigus, en particulier la FA (8).

L'aggravation post-opératoire du SAOS est potentiellement déterminante dans ces complications, en relation étroite avec la prise en charge anesthésique et chirurgicale, les doses de morphine cumulées, l'IAH pré-opératoire (74), les épisodes hypoxiques nocturnes et l'inflammation systémique (80,81). Mais qu'en est-il de la physiopathologie fine des complications cardiaques observées ? Peut-on retrouver des anomalies cardiaques rythmiques et/ou conductives infracliniques en lien avec les épisodes hypoxiques dans ce contexte péri-opératoire ?

L'originalité de ce travail est basée sur le lien entre SAOS et troubles du rythme cardiaque infracliniques, l'aggravation post-opératoire du SAOS en majorant les épisodes hypoxiques nocturnes pourrait favoriser le développement des anomalies électriques rythmiques et la survenue des complications cardiaques en post-opératoire.

Le lien de causalité entre SAOS et complications cardiaques post-opératoires est difficile à établir, d'autant plus que l'exacerbation du SAOS les jours suivant la chirurgie majore les épisodes hypoxiques sévères, ce qui pourrait favoriser l'apparition de complications cardio-respiratoires aiguës chez des patients SAOS possédant déjà des comorbidités cardiovasculaires majeures (80,81). Malgré ces facteurs confondants, les complications cardiovasculaires représentent un risque réel pour le patient SAOS et ce risque doit être pris en considération afin d'instaurer les thérapies appropriées. Il est important de garder à l'esprit qu'aucune étude interventionnelle à l'heure actuelle n'a clairement démontré de bénéfice avec le traitement par PPC pour diminuer ce risque en période péri-opératoire (8). Cependant, nous comprenons aisément la nécessité de traiter ces épisodes apnéiques et hypoxiques par la mise en place d'une PPC et/ou d'une oxygénothérapie en post-opératoire afin de limiter ce risque majeur de complications (64,82).

L'étude 3A que nous proposons aidera à répondre à certaines interrogations sur les concepts physiopathologiques. En effet, nous cherchons à établir un lien entre les désaturations nocturnes des patients SAOS et des événements cardiaques rythmiques post-opératoires.

Nous cherchons donc à répondre à la question suivante : existe-t-il une traduction clinique (anomalies rythmiques ou conductives infracliniques) en rapport avec les épisodes hypoxiques dans le cadre d'un SAOS (méconnu et non traité) en contexte chirurgical ? Secondairement, existe-il également une aggravation de la sévérité des anomalies cardiaques rythmiques parallèle à celle du SAOS en post-opératoire ?

Notre étude s'inscrit dans la thématique de celle publiée dans « Anesthesiology 2014 » par l'équipe de Chung & al (72). Cette étude permettra dans un premier temps de rechercher une implication éventuelle des anomalies respiratoires nocturnes liées au SAOS sur le comportement électrique cardiaque en contexte chirurgical et secondairement d'établir un lien entre l'aggravation post-opératoire du SAOS et la survenue de complications cardiaques rythmiques. En parallèle, nous évaluerons l'aggravation du SAOS et des troubles rythmiques en post-opératoire ainsi que l'impact de la prise en charge péri-opératoire.

I. Objectifs de l'étude

Objectif principal

- Etudier l'évolution de la sévérité du SAOS et de son impact sur les événements cardiaques rythmiques après chirurgie sous anesthésie générale.

Hypothèse principale

L'hypothèse principale est qu'il existe une influence de l'hypoxie sur l'activité électrique cardiaque dans le SAOS et que celle-ci s'aggrave en post opératoire. Nous voulons étudier le lien entre les épisodes de désaturation nocturne et les troubles du rythme cardiaque infracliniques après chirurgie sous anesthésie générale : nous nous attendons à retrouver une augmentation des anomalies rythmiques cardiaques infracliniques associées aux épisodes de désaturation en post-opératoire chez les patients atteints de SAOS (non sévère) par rapport aux sujets sains (non SAOS).

Objectifs secondaires

- Evaluer les anomalies cardiaques rythmiques infracliniques associées aux anomalies respiratoires nocturnes après chirurgie sous AG.
- Evaluer l'aggravation du SAOS et des troubles du rythme en post-opératoire.
- Evaluer l'impact de la prise en charge péri-opératoire (anesthésique et chirurgicale) sur ces anomalies rythmiques associées aux évènements respiratoires nocturnes.
- Evaluer la variabilité de la fréquence cardiaque et l'activité globale du système nerveux autonome dans ce contexte chirurgical.
- Répertorier les différentes complications cardio-respiratoires post-opératoires.
- Analyser la prévalence du SAOS et de sa sévérité en consultation d'anesthésie.

II. Matériel et méthodes

A. Plan expérimental

1. Organisation générale de l'étude

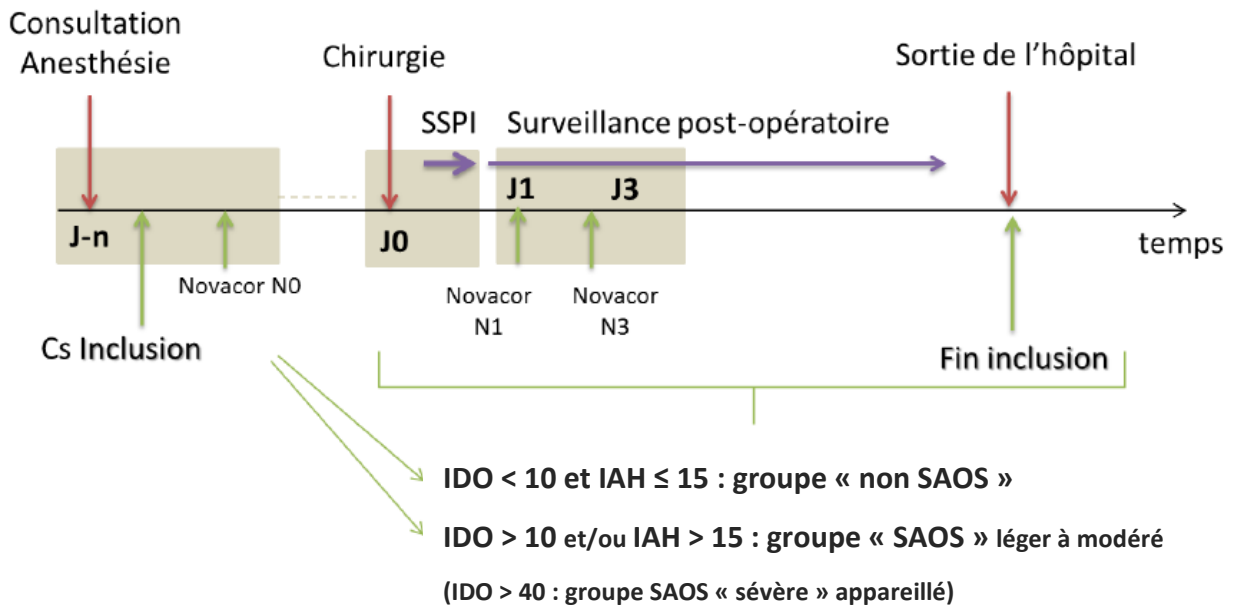


Figure 7 : schéma récapitulatif des différentes étapes expérimentales de l'étude 3A

2. Déroulement de l'étude

Le descriptif des différentes étapes expérimentales de l'étude est résumé dans le **Tableau 1**.

Lieux de l'étude

Cette étude s'est déroulée au CHU de Grenoble-Alpes (CHUGA) dans les services du Pôle d'Anesthésie-Réanimation (Consultations centralisées d'anesthésie), du Pôle Thorax et Vaisseaux (service des Explorations Fonctionnelles Cardio-Respiratoires, EFCR), du Pôle Locomoteur, Rééducation et Physiologie et des Pôles de chirurgie digestive, urologique, vasculaire et orthopédique.

Consultation pré-anesthésique

L'étude 3A a été proposée aux patients de 40 ans et plus, venant pour une consultation d'anesthésie dans les services de chirurgie vasculaire, orthopédique, urologique et digestive.

Le médecin anesthésiste-réanimateur présent lors de la consultation proposait au patient de participer au protocole 3A puis un questionnaire de pré-inclusion (**Annexe 1**) était complété par un des collaborateurs scientifiques de l'étude en présence du patient afin de s'assurer des critères d'inclusion et de non inclusion (**Figure 7**).

Après vérification des critères d'éligibilités, le patient était dirigé dans le service des EFCR auprès de l'un des investigateurs de l'étude pour la visite de pré-inclusion : le médecin investigateur informait le patient et répondait à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes et les risques prévisibles de la recherche. Il précisait également les droits du patient dans le cadre d'une recherche biomédicale et vérifiait les critères d'éligibilité. Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement, ainsi qu'un questionnaire de pré-sélection étaient alors remis au sujet par le médecin investigateur.

Après cette séance d'information, le patient disposait d'un délai de réflexion s'il le souhaitait. Le médecin investigateur était responsable de l'obtention du consentement éclairé et écrit du patient. Le formulaire de consentement devait être signé conjointement entre le médecin et le patient avant de réaliser l'inclusion et le suivi post-opératoire.

Inclusion et suivi post-opératoire

Après signature du consentement, le patient était inclus dans l'étude 3A et il devait remplir un questionnaire informatisé afin de recueillir les informations médicales. Il était ensuite adressé auprès d'un attaché de recherche clinique (ARC) pour la mise en place d'un appareil Holter-ECG couplé à un polygraphe respiratoire (système Vista-O²®) comportant trois voies d'acquisitions (oxymétrie, flux nasal et mouvements thoraciques) le jour de la consultation. Il devait porter cet appareil à son domicile (dépistage ambulatoire) la nuit suivant la consultation pré-anesthésique (nuit N0), ce qui permettait de dépister et quantifier un éventuel trouble respiratoire nocturne (SAOS) et/ou des anomalies cardiaques rythmiques (**Figure 7**). En effet, ce système permettait la mise en relation des deux types d'évènements cardiaques et respiratoires.

Constitution des groupes et suivi post-opératoire

Selon les résultats du screening respiratoire N0, deux groupes étaient constitués (**Figure 7**) :

- IDO < 10 et IAH ≤ 15 : **groupe « Non SAOS »**
- IDO > 10 et/ou IAH > 15 : **groupe « SAOS »** léger et modéré
- IDO > 40 : patient « SAOS sévère » (nécessitant un traitement et suivi hors-protocole)

Pour le suivi post-opératoire, le patient était de nouveau appareillé par le système Vista-O²® la 1^{ère} nuit (N1) et la 3^{ème} nuit (N3) post-opératoire. Le N1 était réalisé en hospitalisation et le N3 en hospitalisation ou à domicile en fonction de la sortie du patient du service de chirurgie. Les patients étaient suivis au maximum 15 jours après l'intervention chirurgicale et/ou jusqu'à leur sortie du CHUGA après réalisation de la 3^{ème} nuit (N3) post-opératoire (**Figure 7**).

Tous les patients qui n'avaient pas respecté le protocole de l'étude 3A étaient exclus du protocole. Les patients « SAOS sévères » étaient exclus de l'étude après le dépistage N0 et suivaient une prise en charge hors protocole (**Figure 8**) permettant la mise en place d'une PPC en per-opératoire et de réaliser les explorations respiratoires à distance de la chirurgie, ceci en accord avec les recommandations actuelles (SFAR, SPLF).

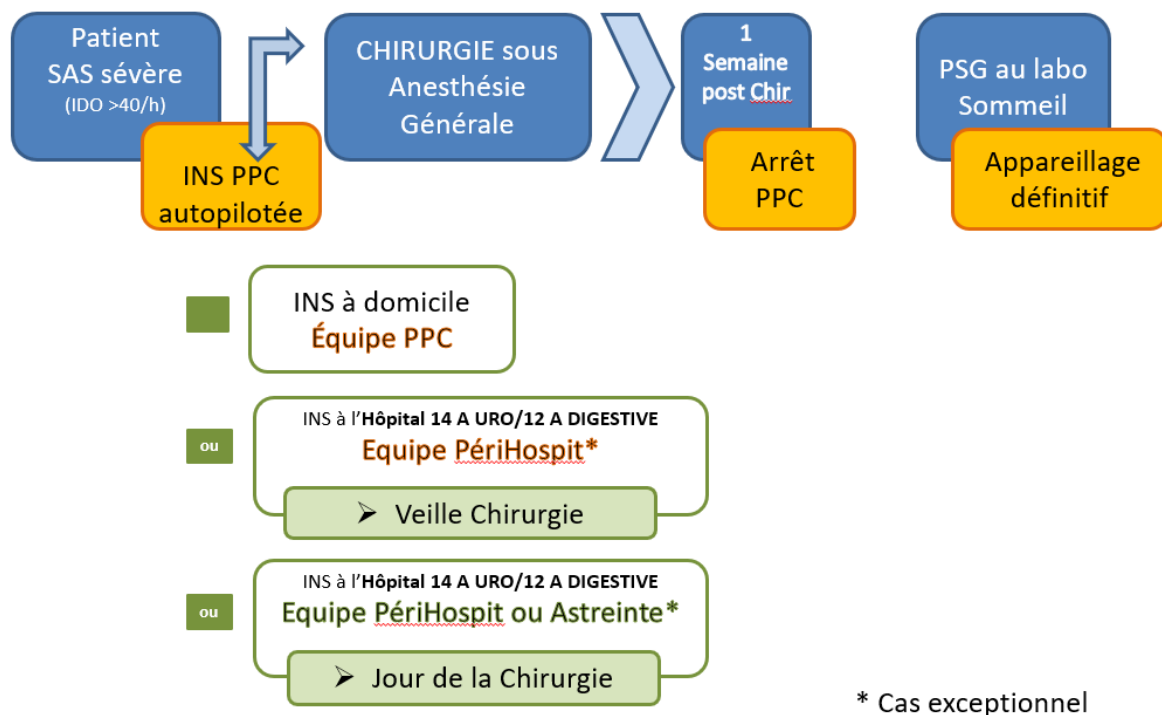


Figure 8 : Circuit du patient « SAOS sévère » après dépistage pré-opératoire (N0)

| | J-n/N0 | J0 | J1 | N1 | J3 | N3 | Sortie |
|-------------------------|--------|----|----|----|----|----|--------|
| Consultation anesthésie | x | | | | | | |
| STOP-BANG | x | | | | | | |
| Visite pré-inclusion | x | | | | | | |
| Inclusion | x | | | | | | |
| Pose du Novacor® | x | | x | | x | | |
| Chirurgie | | x | | | | | |
| Réception Novacor® | | x | | x | | x | |
| Données Médicales* | x | | x | x | x | x | x |

*Antécédents, traitements, anesthésie, chirurgie, complications

Service de CCA

Service d'EFCR

Service d'hospitalisation

A domicile

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des différentes étapes expérimentales de l'étude 3A

Balance bénéfique / risque

Il s'agissait d'une étude observationnelle. Celle-ci ne comportait pas de risque particulier pour le patient car celui-ci gardait son parcours de soins habituel avec une mesure supplémentaire de dépistage. Il n'existait pas d'effet indésirable dans cette étude puisque nous n'intervenions pas dans la prise en charge. Le seul inconvénient était l'ajout de trois examens de dépistage non invasifs et d'un questionnaire clinique impliquant un temps supplémentaire pour les patients et un dérangement en post-opératoire.

3. Procédure de dépistage en consultation

Actuellement, seuls les patients suspects de SAOS sévères et/ou présentant des comorbidités associées bénéficient d'une recherche diagnostique après la consultation d'anesthésie. Ceci nécessite souvent un report d'intervention du fait des délais des examens complémentaires. Or, beaucoup de patients SAOS ne sont pas dépistés par la simple visite chez un médecin (par exemple, le questionnaire STOP-BANG dépiste surtout les patients SAOS sévères).

Nous avons choisi d'utiliser le questionnaire STOP-BANG comme outil de dépistage du SAOS en consultation d'anesthésie car il est simple d'utilisation, rapidement réalisable et largement validé en contexte chirurgical. Nous voulons tester une large population de patients à risque de SAOS afin de dépister des patients ayant un SAOS méconnu (non appareillé) à travers la consultation d'anesthésie et des sujets non SAOS.

B. Critères de jugement

Critère de jugement principal

- Evolution des troubles du rythme cardiaque infracliniques associés aux épisodes de désaturation en oxygène lors de la 3^{ème} nuit (N3) post-opératoire par rapport à la nuit pré-opératoire (N0) dans l'ensemble de la population et dans le groupe SAOS par rapport au groupe Non SAOS.

Critères de jugement secondaires

- Evolution des troubles du rythme cardiaque infracliniques en lien avec les événements respiratoires nocturnes lors de la 3^{ème} nuit (N3) post-opératoire par rapport à la nuit pré-opératoire (N0) dans l'ensemble de la population et dans le groupe SAOS par rapport au groupe Non SAOS.
- Evolution des troubles du rythme cardiaque infracliniques lors de la 3^{ème} nuit (N3) post-opératoire par rapport à la nuit pré-opératoire (N0) dans l'ensemble de la population et dans le groupe SAOS par rapport au groupe Non SAOS.
- Evolution des anomalies respiratoires nocturnes (IAH, IDO, Saturation pulsée en oxygène (SpO2) moyenne, temps passé < 90% de SpO2) lors de la 3^{ème} nuit (N3) post-opératoire par rapport à la nuit pré-opératoire (N0) dans l'ensemble de la population et dans le groupe SAOS par rapport au groupe Non SAOS.
- Analyse des marqueurs de la variabilité de la FC permettant l'évaluation de l'activité du SNA globale, le contrôle sympathique et parasympathique cardiaque.
- Impact de la prise en charge anesthésique (drogues utilisées, anesthésies loco-régionales (ALR) associées à l'AG, IOT difficile, remplissage vasculaire, analgésie post-opératoire) et chirurgicale (types de chirurgie, techniques et risque chirurgical) dans la survenue des troubles rythmiques associés aux événements respiratoires nocturnes.
- Complications cardio-respiratoires post-opératoires jusqu'à la sortie de l'hôpital.
- Analyse de la prévalence du SAOS et de sa sévérité en consultation d'anesthésie dans la population étudiée.

C. Caractéristiques de la population

1. Calcul du nombre de sujets nécessaires

Les patients SAOS ont par définition un IAH supérieur à 15. Nous avons considéré une aggravation estimée de l'IDO de 60% chez les patients SAOS comme retrouvé dans l'étude de Chung & al, « Anesthesiology 2014 ». Il était nécessaire de recruter des sujets sains (groupe contrôle) et des patients SAOS. Notre hypothèse principale était de mettre en évidence une augmentation des anomalies rythmiques infracliniques en lien avec les événements respiratoires nocturnes (IDO, IAH) en post-opératoire chez les patients SAOS par rapport aux sujets sains (non SAOS). Avec un risque α à 0,05 et une puissance de 90%, le nombre de 100 patients a été obtenu, soit 50 dans le groupe non SAOS et 50 dans le groupe SAOS. En tenant compte des sujets dont les données seraient incomplètes et les sorties de protocole, il a été décidé d'inclure au total 120 patients.

2. Source de recrutement des patients

Consultation centralisée d'anesthésie, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHUGA, Services de chirurgie urologique, digestive, orthopédique et vasculaire.

3. Critères d'inclusion

- Patient âgé de 40 ans ou plus*
- Devant subir une chirurgie digestive, urologique, orthopédique ou vasculaire
- Sous AG
- Avec hospitalisation post-opératoire d'au moins 2 jours* en service conventionnel
- Questionnaire STOP-BANG positif (≥ 3)
- Consentement de participation à l'étude signé
- Patient affilié à la sécurité sociale française

**modification du protocole par amendement (du 22/11/2016) : initialement patient de 45 ans ou plus et hospitalisation d'au moins 3 jours en post-opératoire.*

4. Critères de non inclusion

- Chirurgie oto-rhino-laryngologique et chirurgie bariatrique
- Prise en charge ambulatoire
- Admission programmée en USI ou ventilation mécanique prolongée (>24h) prévisible en post-opératoire
- Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) sévère avec VEMS<50%
- Troubles neurologiques centraux
- SAOS appareillé ou autres troubles respiratoires du sommeil
- Patient ne souhaitant pas ou étant incapable de dormir avec l'appareil Vista-O²®
- Patients vulnérables (articles L1121-5 à 1121-8 du Code de Santé Publique)

D. Données techniques sur le matériel utilisé

Le matériel utilisé est le système Vista-O²®, commercialisé par la société Novacor® (Vista-O²®, Novacor, Rueil Malmaison, France). Cet appareil permet l'enregistrement d'une oxymétrie nocturne (saturation en oxygène de l'hémoglobine par méthode photopléthysmographique) et d'un Holter-ECG (5 voies) en hospitalisation ou à domicile. Il est également pourvu d'une canule nasale afin de mesurer le flux respiratoire permettant une analyse qualitative et quantitative de la ventilation en individualisant les épisodes d'apnées et hypopnées. Un signal d'impédance mesure les mouvements de la poitrine et de l'abdomen et un oxymètre de pouls (système Nonin WristOx²®) permet de mesurer la SpO₂ de manière non-invasive (**Image 1**). Via une connectivité Bluetooth sans fil, les mesures vont être transmises vers le système Vista-O²® en temps réel et être stockées simultanément avec l'ECG et le signal d'impédance.

Un logiciel spécifique « Holtersoft-Ultima® » accompagne cet appareil et permet de détecter les arythmies nocturnes. Il s'agit donc d'un holter-ECG associé à une polygraphie ventilatoire qui enregistre en même temps les événements respiratoires, la SpO₂ et les anomalies électriques cardiaques rythmiques. Une corrélation spécifique est réalisée entre les événements respiratoires et certains événements ECG (troubles du rythme et de la conduction prédéfinis). Il permet aussi de mesurer les paramètres de la variabilité de la FC (intervalle RR, méthode spectrale), l'analyse du QT et du segment ST.

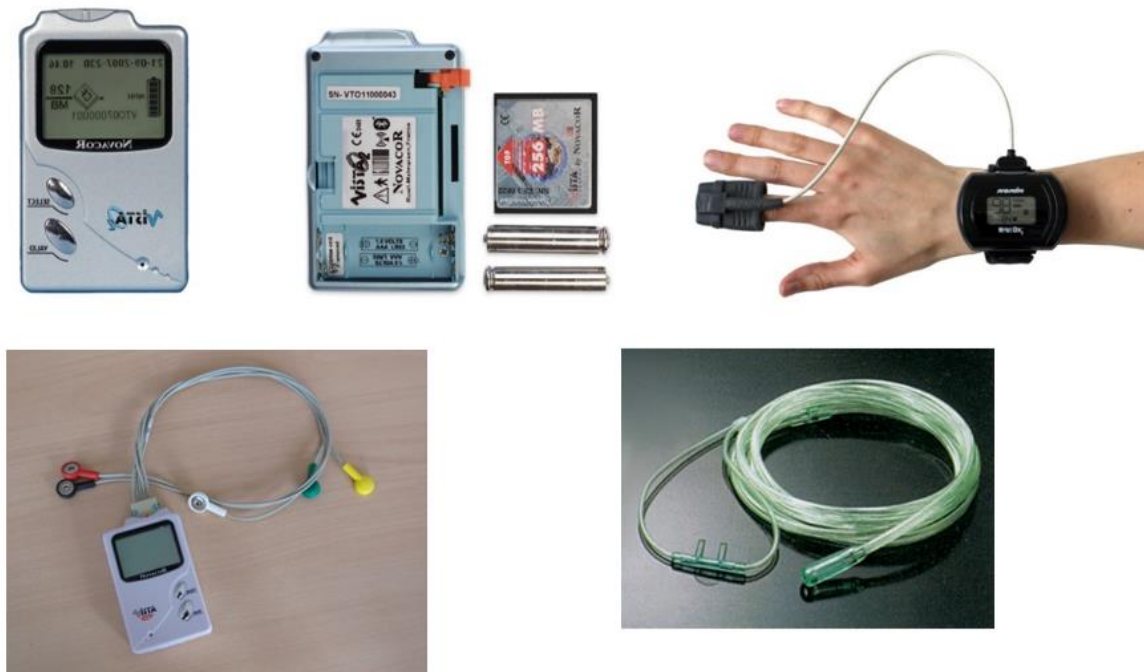


Image 1 : Système Vista-O2® (société Novacor®) en haut à gauche, oxymètre de pouls (système Nonin WristOx2®) en haut à droite, Holter-ECG en bas à gauche et canule nasale en bas à droite

Bien que l'examen de référence pour le diagnostic du SAOS soit la polysomnographie réalisée au laboratoire du sommeil, cet appareil s'inscrit parfaitement dans une politique de dépistage puisqu'il est réalisable quel que soit le lieu d'enregistrement (hospitalisation, domicile), facile à mettre en place par un personnel formé et permet d'avoir les signaux d'analyses (SpO2, flux nasal et mouvement thoracique) les plus importants pour établir un diagnostic.

Les seuils déterminants les patients atteints de SAOS et le classement de la sévérité de ceux-ci sont globalement les mêmes que les seuils d'IAH utilisés en polysomnographie. Il semblerait que l'appareil Vista-O2® sous-estime très légèrement la fréquence des épisodes hypoxiques définis par l'IDO (83,84).

Ainsi, il était proposé au patient de porter cet appareil Vista-O2® la nuit suivant la consultation d'anesthésie (N0) et deux nuits suivant l'opération (N1 et N3) afin de rechercher une implication éventuelle des anomalies respiratoires nocturnes liées au SAOS sur le comportement électrique cardiaque après chirurgie sous anesthésie générale.

E. Analyse des tracés cardio-respiratoires

1. Lecture des polygraphies ventilatoires

L'analyse des polygraphies ventilatoires a été réalisée par un médecin-spécialiste du sommeil (RT) selon les recommandations de « l'American Academy of Sleep Medicine » de 2012 : une apnée était définie par une interruption d'au moins 90% du débit inspiratoire de base pendant au moins 10 secondes et une hypopnée par une diminution de ce débit d'au moins 30% pendant plus de 10 secondes, associée à une désaturation artérielle d'au moins 3%. Le diagnostic de SAOS était confirmé par la valeur de l'IAH et de l'IDO : les patients inclus étaient répartis en deux groupes SAOS et Non SAOS après dépistage NO selon les critères définis dans la partie « déroulement de l'étude, constitution des groupes » (**Figure 7**).

2. Lecture des enregistrements Holter-ECG

Le logiciel Holtersoft-Ultima® permet donc de détecter certains événements cardiaques rythmiques associés ou non aux épisodes apnéiques ou hypoxiques. L'analyse des holter-ECG a été réalisée par un médecin-spécialiste cardiologue (SD). Sur toute la durée de l'enregistrement rythmologique, une 1ère analyse « automatique » était réalisée pour tous les tracés et permettait de classer les ondes « QRS » en 3 familles : N (normal), V (ventriculaire) ou A (artéfacts). Le réglage standard de détection « automatisée » pour chaque événement cardiaque rythmique était le suivant :

- Pause sinusale (seuil de durée R-R \geq 2,5 secondes)
- Bradycardie sinusale (seuil de FC $<$ 40 bpm)
- ESSV ou ESV en Bigéminisme (oui / non)
- FA paroxystique (oui/non)
- TSV et TV paroxystiques (seuil de FC $>$ 120 bpm)
- Variabilité de la FC et marqueurs de l'équilibre vago-sympathique cardiaque nocturne (variabilité globale R-R mesurée par le SDNN, autres paramètres du SNA cardiaque : LF, HF, VLF et ratio LH/HF).

Une 2ème lecture permettait de valider « manuellement » toutes ces différentes familles de QRS, de reclasser certains événements cardiaques ou artéfacts dans la bonne famille et d'assurer un contrôle ultime dans l'analyse des tracés rythmologiques.

3. Méthode de mise en insu

La lecture des tracés polygraphiques post-opératoire (N1+N3) a été réalisée en aveugle du questionnaire STOP-BANG et du dépistage pré-opératoire N0 (groupe SAOS / Non-SAOS).

La lecture de tous les tracés holter-ECG a également été analysée en aveugle du questionnaire STOP-BANG, du dépistage pré-opératoire N0 (groupe SAOS / Non-SAOS) et de chaque nuit réalisée (N0, N1 et N3).

F. Définition des variables mesurées et méthodes de mesure

Evènements de désaturation et évènements respiratoires associés aux anomalies cardiaques

rythmiques infracliniques : Une corrélation spécifique a été recherchée entre les anomalies rythmiques ECG et les évènements de désaturation (appelés « **Evts Desat** ») ou les évènements respiratoires nocturnes (« **Evts Resp** »), dans l'ensemble de la population, les deux groupes de patients (SAOS / non SAOS) et pour chaque nuit pré-opératoire (N0) et post-opératoire (N1+N3). Une recherche de corrélation était évaluée également entre ces paramètres et les données cliniques collectées à la visite initiale ainsi qu'avec les modalités de la prise en charge anesthésique et chirurgicale des patients. Les nuits N1 et N3 ont été comparées avec la nuit N0 pour chaque groupe et entre les groupes. Une comparaison similaire a été réalisée entre les enregistrements de la nuit N1 et N3.

Anomalies respiratoires nocturnes : IAH, IDO, SpO2 moyenne et temps passé avec une SpO2 < 90% (exprimé en % rapporté à la durée d'enregistrement).

Anomalies cardiaques rythmiques infracliniques : Parmi les arythmies cardiaques, ont été recherchées les pauses et bradycardies sinusales, les ESSV et ESV (bigéminisme), la FA paroxystique, les TSV et les TV paroxystiques.

Mesure de la variabilité cardiaque et de l'équilibre sympatho-vagal : variabilité globale de l'intervalle R-R mesurée par le SDNN (en ms) sur toute la période d'enregistrement, mesure de l'équilibre du SNA cardiaque par méthode spectrale (très basses fréquences « VLF » [0,00–0,04 Hz], basses fréquences « LF » [0,04–0,15 Hz] et hautes fréquences « HF » [0,15–0,40 Hz]) permettant de fournir une puissance (en msec²) pour chaque seuil de fréquence (LF, HF, VLF et calcul du ratio LH/HF) en rapport avec l'évolution de l'activité du SNA dans le temps.

De manière générale, HF traduit l'activité du système parasympathique alors que VLF et LF plutôt la prédominance du système sympathique. Le ratio LF/HF permet une approche de l'équilibre sympatho-vagal cardiaque : une diminution de ce ratio témoigne d'une activité parasympathique prédominante et inversement (47).

Prise en charge péri-opératoire : sur le plan chirurgical et anesthésique, ont été recherchés le type de chirurgie (secteur, technique par scopie ou abord direct, risque chirurgical « mineur, intermédiaire ou majeur »), les paramètres anesthésiques (score de STOP-BANG, score de Lee, hypnotiques, morphiniques et curares utilisés, score de Mallampati, score de Cormack et IOT difficile avec utilisation d'un mandrin ou d'un vidéo-laryngoscope, technique d'ALR périphérique/centrale, remplissage vasculaire, protocoles d'analgésies par bolus ou PCA de morphine) et les données médicales rapportées lors de la consultation pré-anesthésique (comorbidités, antécédents et traitements).

Complications cardio-respiratoires post-opératoires : parmi les complications habituelles, ont été recherchées les complications cardio-respiratoires suivantes (jusqu'à la sortie du patient de l'hôpital) : oxygénothérapie, désaturation, hypoxémie, hypercapnie, détresse respiratoire aiguë, pneumopathie, ré-intubation, infarctus du myocarde, troubles du rythme (symptomatiques), douleur thoracique, œdème aigu pulmonaire, insuffisance cardiaque, délirium ou agitation et admission en USI non programmée.

Prévalence du SAOS : calcul de la prévalence du SAOS « toute sévérité confondue » (IAH>15), du SAOS « léger à modéré » et du SAOS « sévère » dans la population étudiée en consultation d'anesthésie.

G. Analyses statistiques

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

Les variables qualitatives ont été présentées en effectif et pourcentage et les variables quantitatives en médiane et intervalle interquartile. Pour la comparaison des deux groupes (SAOS / Non SAOS), nous avons utilisé le test du khi deux ou Fisher exact pour les variables qualitatives et un test de Mann and Whitney ou de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives.

Pour l'analyse de notre critère de jugement principal, nous avons utilisé un test non paramétrique de Wilcoxon pour données appariées (test des rangs signés). Pour l'analyse des critères de jugement secondaires, nous avons utilisé des tests de comparaison pour données appariées : test de McNemar pour les variables qualitatives et un test des rangs signés de Wilcoxon pour les variables quantitatives. (Remarque : il n'a pas été possible d'utiliser la variable « TSV paroxystique » dans l'analyse secondaire à cause du nombre élevé de données manquantes).

Pour l'analyse multivariée de notre critère principal, nous avons utilisé une régression logistique pas à pas afin de déterminer les facteurs de risque qui étaient associés aux troubles du rythme cardiaque infracliniques en lien avec les épisodes de désaturation (« Evts Desat »). Nous avons testé la colinéarité entre chaque variable et nous avons gardé les variables explicatives les moins colinéaires entre elles (âge, sexe, IMC, périmètre cervical, IDO nuit N0, remplissage vasculaire, évènements cardiovasculaires, dyslipidémie, diabète, dysthyroïdie, obésité, BPCO, asthme, affections de la prostate, affections digestives, affections vésico-rénales, IRC, cirrhose, RGO, chirurgie digestive, chirurgie urologique, cancers, dépression, discopathies, MTVE, autres maladies, ASA, Mallampati, risque chirurgical, IOT difficile, technique anesthésique, morphine, oxygénothérapie N0, oxygénothérapie N3, SAOS et IDO). Les variables d'intérêt (« outcomes ») ont été définies comme l'augmentation de plus 10 points entre la nuit N0 et la nuit N3. Nous avons utilisé le même modèle de régression logistique pour les critères de jugement secondaires significatifs lors la première analyse.

La prévalence du SAOS dans la population a été calculée, ainsi qu'un intervalle de confiance à 95% selon la formule de Wilson avec correction de continuité.

Les tests statistiques ont été interprétés avec un risque de première espèce α fixé à 5% en situation bilatérale. Les données manquantes ont été imputées.

Conformément aux recommandations CONSORT41 (Consolidated Standards of Reporting Trials), un diagramme de flux a été réalisé pour le recrutement et le suivi de l'ensemble des patients lors de l'étude.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

H. Recueil et gestion des données

Toutes les données médicales et paramédicales concernant les variables mesurées dans notre étude ont été recueillies au moment du suivi post-opératoire (N1 et N3), ainsi que dans le dossier médical du patient et la pancarte de surveillances infirmières et ont été rassemblées sous la forme d'un cahier d'observation électronique (e-CRF) individuel et anonyme, appliqué au protocole et consultable par le promoteur. Les cahiers ont été saisis par les collaborateurs et les investigateurs via un site internet à l'aide d'un formulaire spécifique et sécurisé déjà utilisé dans le laboratoire. Cette procédure a permis un contrôle qualité des données en temps réel. Le cahier « e-CRF » permettait également un suivi très précis des inclusions et une amélioration de la qualité des données.

A noter qu'il n'a pas été réalisé de prélèvements sanguins spécifiques supplémentaires à la prise en charge clinique dans cette étude.

I. Contrôle et assurance qualité

Un attaché de recherche clinique (ARC) mandaté par le promoteur a visité de façon régulière le centre investigateur, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de la recherche selon le rythme des inclusions et en fin d'étude. Les éléments à revoir lors de ces visites ont été définis à la visite de pré-procédure en collaboration avec l'équipe investigatrice. Un monitoring des données a été effectué par un ARC concernant l'ensemble des consentements et des données, les critères d'inclusion, de non inclusion et les événements indésirables. Le monitoring des données a été réalisé sur l'ensemble des cahiers d'observation. Un compte rendu écrit de monitoring a été rédigé par l'ARC et conservé dans le dossier d'étude.

J. Considérations éthiques et réglementaires

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

Le promoteur et l'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1er mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration

d'Helsinki (Cf version intégrale <http://www.wma.net>). La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) (**Annexe 2**) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Le CHU de Grenoble, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès de la SHAM (numéro de contrat : 135751) conformément aux dispositions de l'article L1121-10 du code de la santé publique. Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé à l'UF 2365 - service EFCR, dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiées par la loi 2004-801 du 6 août 2004. Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>

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

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

III. Résultats

A. Recrutement des patients 3A

1104 patients ont été abordés en vue de leur participation à l'étude 3A dans le service de consultations centralisées d'anesthésie du CHUGA de juin 2015 à janvier 2018. 482 patients étaient non éligibles : 13 pour chirurgie bariatrique, 5 pour bilan d'opérabilité en cours, 7 pour chirurgie incertaine, 204 prises en charge ambulatoire, 24 pour âge < 40 ans, 2 pour barrière linguistique, 66 pour USI post-opératoire, 75 pour rachianesthésie (RA), 33 pour troubles neurologiques centraux (10 AVC, 3 parkinsons, 5 lésions médullaires, 2 tumeurs cérébrales, 6 démences, 2 scléroses en plaque et 5 « autres »), 9 pour troubles respiratoires sévères (6 sous oxygénothérapie longue durée, 3 BPCO sévères), 42 pour SAOS déjà appareillé et 2 patients déjà inclus dans un protocole. Parmi les 622 patients éligibles, 307 patients ont refusé de participer à notre étude. Il a été réalisé 315 questionnaires STOP-BANG durant cette période permettant d'inclure au total les 120 patients de l'étude (**Figure 9a**).

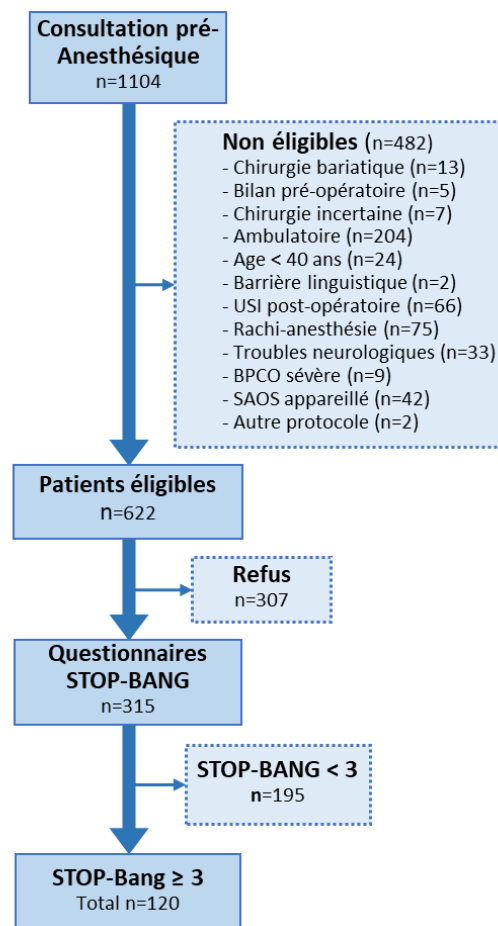


Figure 9a : Flow chart du recrutement des patients en consultations centralisées d'anesthésie

B. Inclusion et suivi post-opératoire

Comme il était prévu dans l'étude, 120 patients ont été inclus du 10 juin 2015 au 31 janvier 2018 et ces patients ont été suivis jusqu'en juin 2018 (**Figure 9b**). La durée de l'étude a été de 3 ans pour l'inclusion et le suivi post-opératoire des patients. L'analyse statistique des données a été effectuée le 24 août 2018.

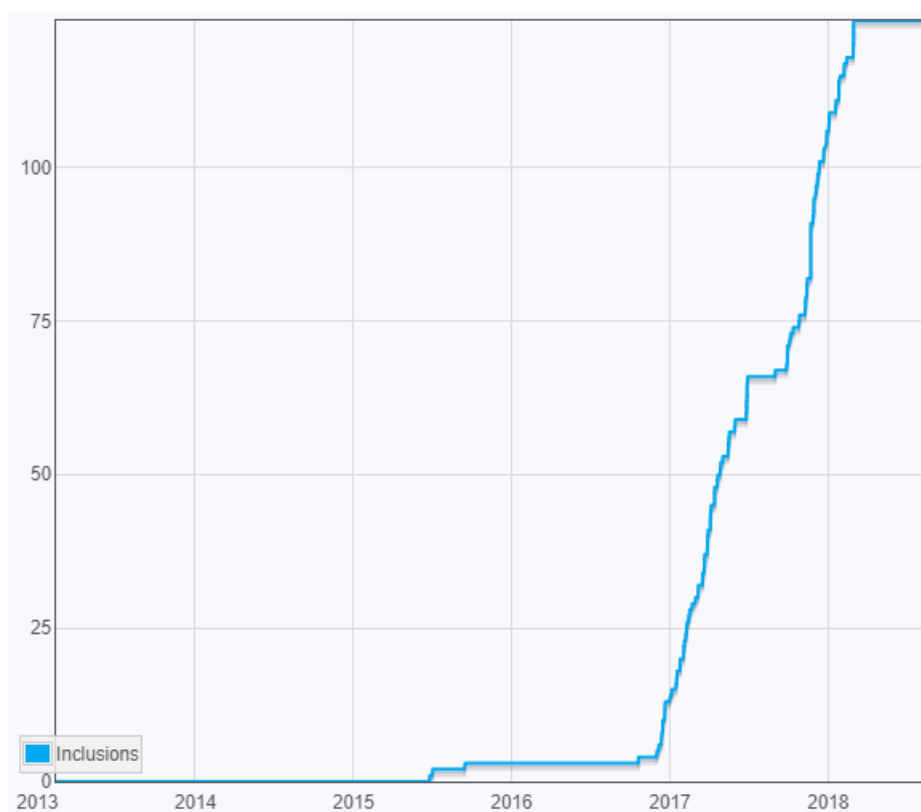


Figure 9b : Progression des inclusions sur la durée de l'étude.

Tous les patients inclus ont réalisé le dépistage pré-opératoire N0, parmi eux 6 patients avaient un screening respiratoire N0 non valide (dysfonction de matériel, artéfacts majeurs, ablation accidentelle ou volontaire du Vista-O²® par le patient). Par ailleurs, 23 patients ne poursuivaient pas l'étude au-delà du dépistage N0 : 13 patients (11%) devant la présence d'un SAOS sévères et pour 10 patients suite à une modification de leur prise en charge médicale (4 patients pour changement de protocole anesthésique (RA) et 6 patients pour annulation de la chirurgie prévue). Au total, 29 patients (24%) ont été exclus de l'étude avant le suivi post-opératoire en N1 et N3 (**Figure 10**).

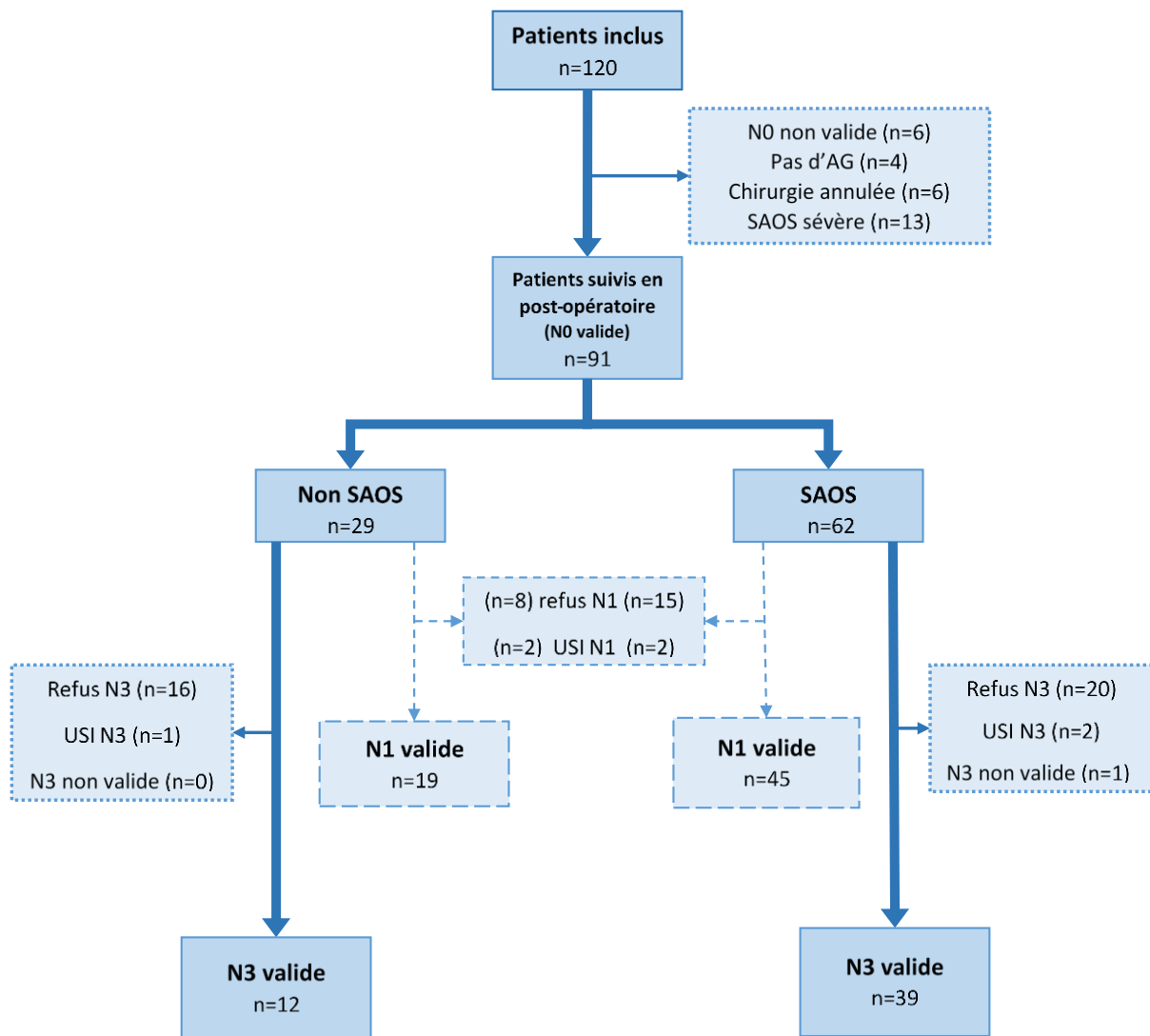


Figure 10 : Flow chart de l'étude 3A (inclusion, groupes SAOS / non SAOS et suivi des patients en N0, N1 et N3).

Sur les 91 patients (76%) suivis en post-opératoire (N0 valide), 29 patients étaient dans le groupe Non SAOS et 62 patients dans le groupe SAOS : 19 patients avaient validé la nuit N1 et 12 patients la nuit N3 dans le groupe Non SAOS et dans le groupe SAOS, 45 patients avaient validé la nuit N1 et 39 patients la nuit N3.

Sur ces 91 patients suivis (N0 valide), 64 patients (70%) avaient réalisé les deux nuits N0 + N1 et 51 patients (56%) avaient réalisé les deux nuits N0 + N3 en post-opératoire (N3 valide) : 12 patients dans le groupe Non SAOS et 39 patients dans le groupe SAOS.

A noter que 45 patients (50%) sur les 91 initialement suivis en post-opératoire (N0 valide) avaient réalisé les 3 nuits consécutives « N0+N1+N3 » comme prévu dans l'étude.

C. Caractéristiques de la population

Pour la population initiale « NO valide »

La population initialement suivie en post-opératoire « NO valide » (n=91) était composée de 71% d'hommes, avec un âge médian de 66 ans [59 ; 72]. Les deux groupes SAOS et Non SAOS se différenciaient sur le sexe ratio (85% d'homme vs 62%), le périmètre cervical (médiane 41 cm [38 ; 43] vs 38 cm [36 ; 41]), le score de STOP-BANG et enfin l'IAH et l'IDO du fait de la définition préalable de nos deux groupes (**Tableaux 2,3 et 4**).

| Population « NO valide » | | n (%) médiane [Q1 ; Q3] | [min ; max] | SAOS (n=62) | Non SAOS (n=29) | P |
|--------------------------|---|----------------------------|---------------|--------------------|--------------------|----------------|
| Age (ans) | | 65.7 [59.4 ; 72.4] | [36.4 ; 86.9] | 65.6 [58.3 ; 74.3] | 65.7 [60.6 ; 71.3] | 0.58 |
| Sexe (Homme) | | 71 (78) | | 53 (85.5) | 18 (62.1) | 0.01 |
| IMC (kg/m ²) | | 26.8 [23.7 ; 29.4] | [18.3 ; 44.9] | 27.3 [23.9 ; 30.1] | 24.9 [23.2 ; 28.7] | 0.08 |
| Périmètre cervical (cm) | | 40.5 [37.5 ; 43] | [31.5 ; 46] | 41 [38.5 ; 43] | 38 [36 ; 41] | 0.01 |
| STOP BANG | 3 | 20 (22) | | 7 (11.3) | 13 (44.8) | <.01 |
| | 4 | 31 (34.1) | | 21 (33.9) | 10 (34.5) | |
| | 5 | 20 (22) | | 18 (29) | 2 (6.9) | |
| | 6 | 16 (17.6) | | 14 (22.6) | 2 (6.9) | |
| | 7 | 3 (3.3) | | 1 (1.6) | 2 (6.9) | |
| | 8 | 1 (1.1) | | 1 (1.6) | 0 (0) | |
| IAH (nb/h) | | 18 [10 ; 28.2] | [2 ; 67] | 24 [17.7 ; 33.4] | 8 [6.2 ; 10] | <.01 |
| ODI (nb/h) | | 11 [6 ; 20] | [0 ; 39] | 15.5 [11 ; 25] | 5 [3 ; 7] | <.01 |

Tableau 2 : Données démographiques de la population initiale « NO valide »

| Population « NO valide » | n (%) médiane [Q1 ; Q3] | SAOS (n=62) | Non SAOS (n=29) | P |
|---|------------------------------------|------------------------|----------------------------|----------|
| <u>Antécédents cardiovasculaires</u> | | | | |
| AVC | 2 (2.2) | 1 (1.6) | 1 (3.4) | 0.54 |
| Coronaropathies / IDM | 10 (11) | 6 (9.7) | 4 (13.8) | 0.72 |
| Myocardopathies | 12 (13.2) | 5 (8.1) | 7 (24.1) | 0.05 |
| Troubles du rythme | 10 (11) | 8 (12.9) | 2 (6.9) | 0.49 |
| HTA | 43 (47.3) | 29 (46.8) | 14 (48.3) | 0.89 |
| AOMI | 1 (1.1) | 1 (1.6) | 0 (0) | 1.00 |
| <u>Antécédents métaboliques</u> | | | | |
| Dyslipidémie | 12 (13.2) | 7 (11.3) | 5 (17.2) | 0.51 |
| Diabètes | 15 (16.5) | 9 (14.5) | 6 (20.7) | 0.55 |
| Dysthyroïdie | 7 (7.7) | 3 (4.8) | 4 (13.8) | 0.20 |
| Obésité | 8 (8.8) | 6 (9.7) | 2 (6.9) | 1.00 |
| <u>Antécédents respiratoires</u> | | | | |
| BPCO (non sévère) | 3 (3.3) | 2 (3.2) | 1 (3.4) | 1.00 |
| Asthme | 2 (2.2) | 1 (1.6) | 1 (3.4) | 0.54 |
| SAOS | 7 (7.7) | 4 (6.5) | 3 (10.3) | 0.68 |
| <u>Antécédents uro-digestifs</u> | | | | |
| Affections de la prostate | 19 (20.9) | 15 (24.2) | 4 (13.8) | 0.41 |
| Affections digestives | 35 (38.5) | 23 (37.1) | 12 (41.4) | 0.70 |
| Affections vésico-rénales | 16 (17.6) | 10 (16.1) | 6 (20.7) | 0.59 |
| Insuffisance rénale | 7 (7.7) | 5 (8.1) | 2 (6.9) | 1.00 |
| <u>Antécédents hépato-gastro</u> | | | | |
| Cirrhoses | 6 (6.6) | 4 (6.5) | 2 (6.9) | 1.00 |
| Hépatites | 3 (3.3) | 2 (3.2) | 1 (3.4) | 1.00 |
| Reflux gastro-œsophagien | 10 (11) | 5 (8.1) | 5 (17.2) | 0.28 |
| <u>Antécédents chirurgicaux</u> | | | | |
| Chirurgies digestives | 20 (22) | 13 (21) | 7 (24.1) | 0.73 |
| Chirurgies urologiques | 6 (6.6) | 3 (4.8) | 3 (10.3) | 0.38 |
| <u>Autres antécédents</u> | | | | |
| Cancers | 28 (30.8) | 22 (35.5) | 6 (20.7) | 0.15 |
| Dépression | 6 (6.6) | 4 (6.5) | 2 (6.9) | 1.00 |
| Discopathies | 9 (9.9) | 6 (9.7) | 3 (10.3) | 1.00 |
| MTVE | 9 (9.9) | 7 (11.3) | 2 (6.9) | 0.71 |
| Autres | 34 (37.4) | 24 (38.7) | 10 (34.5) | 0.70 |

Tableau 3 : Comorbidités de la population initiale « NO valide »

| Population « N0 valide » | | n (%) médiane [Q1 ; Q3] | SAOS (n=62) | Non SAOS (n=29) | P |
|--------------------------|---------------|----------------------------|----------------|--------------------|------|
| ASA score | 1 | 10 (11) | 9 (14.5) | 1 (3.4) | 0.40 |
| | 2 | 47 (51.6) | 30 (48.4) | 17 (58.6) | |
| | 3 | 33 (36.3) | 22 (35.5) | 11 (37.9) | |
| | 4 | 1 (1.1) | 1 (1.6) | 0 (0) | |
| Score de Lee | 0 | 33 (36.3) | 22 (35.5) | 11 (37.9) | 0.41 |
| | 1 | 45 (49.5) | 33 (53.2) | 12 (41.4) | |
| | 2 | 12 (13.2) | 6 (9.7) | 6 (20.7) | |
| | 3 | 1 (1.1) | 1 (1.6) | 0 (0) | |
| Mallampati | 1 | 60 (65.9) | 41 (66.1) | 19 (65.5) | 0.19 |
| | 2 | 25 (27.5) | 15 (24.2) | 10 (34.5) | |
| | 3 | 6 (6.6) | 6 (9.7) | 0 (0) | |
| | 4 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Secteur | Digestif | 46 (50.5) | 32 (51.6) | 14 (48.3) | 0.77 |
| | Urologie | 45 (49.5) | 30 (48.4) | 15 (51.7) | |
| Risque chirurgical | Mineure | 13 (14.3) | 9 (14.5) | 4 (13.8) | 0.58 |
| | Intermédiaire | 67 (73.6) | 47 (75.8) | 20 (69) | |
| | Majeure | 11 (12.1) | 6 (9.7) | 5 (17.2) | |

Tableau 4 : Caractéristiques anesthésiques et chirurgicales de la population initiale « N0 valide »

Pour la population analysée « N3 valide »

Dans la population analysée « N3 valide » (n=51), les deux groupes SAOS et Non SAOS étaient comparables sur l'âge, le sexe, l'IMC, le tour de cou, le score STOP-BANG, tous les antécédents (sauf la dyslipidémie), le score ASA, le score de Mallampati et de Cormack, le secteur, la technique et le risque lié à la chirurgie, la technique anesthésique, le remplissage vasculaire, le protocole de morphine et la présence d'une oxygénothérapie en N1 et N3. On pouvait observer une différence significative entre ces deux groupes pour la dyslipidémie (p=0,02), le score de Lee (p=0,04) et enfin l'IAH et l'IDO pré-opératoire (définissant nos deux groupes comme vu précédemment) (**Tableau 5,6 et 7**).

L'âge médian était de 65 ans [60 ; 72], l'IMC médian de 27 kg/m² [25 ; 29] et le périmètre cervical médian de 41 cm [39 ; 43]. La population était composée de 82% d'hommes.

L'IAH médian de 24 [19 ; 33] dans le groupe SAOS et de 9 [6 ; 10] dans le groupe Non SAOS ($p < 0,01$). L'ODI médian étaient 14 [11 ; 23] et 6 [2 ; 8] respectivement dans ces deux groupes ($p < 0,01$) (**Tableau 5**).

Concernant les comorbidités, 51% des patients présentaient une HTA, 18% un diabète et 31% avaient déjà eu un antécédent de cancers. La dyslipidémie était plus fréquente dans le groupe Non SAOS que dans le groupe SAOS (42% vs 10% ; $p = 0,02$) (**Tableau 6**).

Concernant les caractéristiques chirurgicales, 47% des patients avaient subi une chirurgie digestive et 53% une chirurgie urologique. De même, 47% des patients avaient bénéficié d'une chirurgie par scopie et 53% d'un abord direct. Il y avait 73% des chirurgies qui étaient à risque intermédiaire. Sur le plan anesthésique, 31% des patients avaient eu une AG seule, 24% de la xylocaïne intra-veineuse (IV), 16% une rachianalgésie associée à l'AG, 12% un TAP-block et seulement 2% une Anesthésie Péridurale (APD). Un peu plus de la moitié des patients (53%) avaient reçu de la morphine en post-opératoire. Le remplissage vasculaire médian était de 1,5 litres [1 ; 2] en per-opératoire (**Tableau 7**).

A noter que 42% de ces patients étaient sous oxygénothérapie pendant la 1^{ère} nuit post-opératoire (N1) et 12% lors de la 3^{ème} nuit (N3) (**Tableau 7**).

| Population « N3 valide » | n (%) médiane | | SAOS | Non SAOS | P |
|--------------------------|--------------------|---------------|--------------------|------------------|------|
| | [Q1 ; Q3] | [min ; max] | (n=39) | (n=12) | |
| Age (ans) | 65.4 [60 ; 72.4] | [36.4 ; 86.9] | 64.6 [57.4 ; 72.1] | 69 [64.9 ; 73.9] | 0.20 |
| Sexe (Homme) | 42 (82.4) | | 33 (84.6) | 9 (75) | 0.44 |
| IMC (kg/m ²) | 27.2 [24.8 ; 29.1] | [19.5 ; 44.9] | 27.2 [24.8 ; 29.7] | 27 [24.6 ; 28.2] | 0.59 |
| Périmètre cervical (cm) | 41 [39 ; 43] | [31.5 ; 46] | 41 [39 ; 43] | 41.5 [36.3 ; 44] | 0.87 |
| STOP BANG | 3 | 7 (13.7) | 4 (10.3) | 3 (25) | 0.18 |
| | 4 | 22 (43.1) | 19 (48.7) | 3 (25) | |
| | 5 | 11 (21.6) | 9 (23.1) | 2 (16.7) | |
| | 6 | 8 (15.7) | 6 (15.4) | 2 (16.7) | |
| | 7 | 3 (5.9) | 1 (2.6) | 2 (16.7) | |
| | 8 | 0 | 0 | 0 | |
| IAH (nb/h) | 22 [12 ; 28.7] | [3 ; 67] | 24.1 [18.9 ; 33] | 8.9 [6 ; 10] | <.01 |
| ODI (nb/h) | 12 [6 ; 19] | [0 ; 39] | 14 [11 ; 23] | 6 [2.5 ; 8] | <.01 |

Tableau 5 : Données démographiques de la population analysée « N3 valide »

| Population « N3 valide » | n (%) médiane [Q1 ; Q3] | SAOS (n=39) | Non SAOS (n=12) | P |
|---|------------------------------------|------------------------|----------------------------|-------------|
| <u>Antécédents cardiovasculaires</u> | | | | |
| AVC | 1 (2) | 1 (2.6) | 0 (0) | 1.00 |
| Coronaropathies / IDM | 5 (9.8) | 2 (5.1) | 3 (25) | 0.08 |
| Myocardiopathies | 6 (11.8) | 3 (7.7) | 3 (25) | 0.13 |
| Troubles du rythme | 3 (5.9) | 3 (7.7) | 0 (0) | 1.00 |
| HTA | 26 (51) | 17 (43.6) | 9 (75) | 0.06 |
| AOMI | 0 | 0 | 0 | . |
| <u>Antécédents métaboliques</u> | | | | |
| Dyslipidémie | 9 (17.6) | 4 (10.3) | 5 (41.7) | 0.02 |
| Diabètes | 9 (17.6) | 5 (12.8) | 4 (33.3) | 0.19 |
| Dysthyroïdie | 4 (7.8) | 2 (5.1) | 2 (16.7) | 0.23 |
| Obésité | 5 (9.8) | 4 (10.3) | 1 (8.3) | 1.00 |
| <u>Antécédents respiratoires</u> | | | | |
| BPCO (non sévère) | 1 (2) | 1 (2.6) | 0 (0) | 1.00 |
| Asthme | 1 (2) | 1 (2.6) | 0 (0) | 1.00 |
| SAOS | 4 (7.8) | 3 (7.7) | 1 (8.3) | 1.00 |
| <u>Antécédents uro-digestifs</u> | | | | |
| Affections de la prostate | 12 (23.5) | 9 (23.1) | 3 (25) | 1.00 |
| Affections digestives | 18 (35.3) | 14 (35.9) | 4 (33.3) | 1.00 |
| Affections vésico-rénales | 12 (23.5) | 8 (20.5) | 4 (33.3) | 0.44 |
| Insuffisance rénale | 5 (9.8) | 4 (10.3) | 1 (8.3) | 1.00 |
| <u>Antécédents hépato-gastro</u> | | | | |
| Cirrhoses | 3 (5.9) | 2 (5.1) | 1 (8.3) | 0.56 |
| Hépatites | 2 (3.9) | 2 (5.1) | 0 (0) | 1.00 |
| Reflux gastro-œsophagien | 6 (11.8) | 3 (7.7) | 3 (25) | 0.13 |
| <u>Antécédents chirurgicaux</u> | | | | |
| Chirurgie digestive | 11 (21.6) | 9 (23.1) | 2 (16.7) | 1.00 |
| Chirurgie urologique | 4 (7.8) | 3 (7.7) | 1 (8.3) | 1.00 |
| <u>Autres antécédents</u> | | | | |
| Cancers | 16 (31.4) | 14 (35.9) | 2 (16.7) | 0.30 |
| Dépression | 3 (5.9) | 3 (7.7) | 0 (0) | 1.00 |
| Discopathies | 6 (11.8) | 5 (12.8) | 1 (8.3) | 1.00 |
| MTVE | 4 (7.8) | 4 (10.3) | 0 (0) | 0.56 |
| Autres | 16 (31.4) | 12 (30.8) | 4 (33.3) | 1.00 |

Tableau 6 : Comorbidités de la population analysée « N3 valide »

| Population « N3 valide » | | n (%) médiane [Q1 ; Q3] | SAOS (n=39) | Non SAOS (n=12) | P |
|----------------------------|---------------------|----------------------------|----------------|--------------------|-------------|
| ASA score | 1 | 7 (13.7) | 7 (17.9) | 0 (0) | 0.26 |
| | 2 | 24 (47.1) | 18 (46.2) | 6 (50) | |
| | 3 | 20 (39.2) | 14 (35.9) | 6 (50) | |
| | 4 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Score de Lee | 0 | 16 (31.4) | 13 (33.3) | 3 (25) | 0.04 |
| | 1 | 26 (51) | 22 (56.4) | 4 (33.3) | |
| | 2 | 8 (15.7) | 3 (7.7) | 5 (41.7) | |
| | 3 | 1 (2) | 1 (2.6) | 0 (0) | |
| Mallampati | 1 | 35 (68.6) | 26 (66.7) | 9 (75) | 1.00 |
| | 2 | 14 (27.5) | 11 (28.2) | 3 (25) | |
| | 3 | 2 (3.9) | 2 (5.1) | 0 (0) | |
| | 4 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Secteur | Digestif | 24 (47.1) | 20 (51.3) | 4 (33.3) | 0.34 |
| | Urologie | 27 (52.9) | 19 (48.7) | 8 (66.7) | |
| Risque chirurgical | Mineure | 6 (11.8) | 5 (12.8) | 1 (8.3) | 0.57 |
| | Intermédiaire | 37 (72.5) | 29 (74.4) | 8 (66.7) | |
| | Majeure | 8 (15.7) | 5 (12.8) | 3 (25) | |
| Techniques chirurgicales | Abord direct | 27 (52.9) | 20 (51.3) | 7 (58.3) | 0.67 |
| | Scopie | 24 (47.1) | 19 (48.7) | 5 (41.7) | |
| IOT difficile | | 6 (11.8) | 6 (15.4) | 0 (0) | 0.31 |
| Cormack | 1 | 40 (80) | 29 (76.3) | 11 (91.7) | 0.87 |
| | 2 | 6 (12) | 5 (13.2) | 1 (8.3) | |
| | 3 | 3 (6) | 3 (7.9) | 0 (0) | |
| | 4 | 1 (2) | 1 (2.6) | 0 (0) | |
| Techniques Anesthésiques | AG seule | 16 (31.4) | 11 (28.2) | 5 (41.7) | 0.66 |
| | AG + AL | 8 (15.7) | 6 (15.4) | 2 (16.7) | |
| | AG + APD | 1 (2) | 1 (2.6) | 0 (0) | |
| | AG + Rachianalgésie | 8 (15.7) | 5 (12.8) | 3 (25) | |
| | AG + TAP block | 6 (11.8) | 5 (12.8) | 1 (8.3) | |
| | AG + Xylocaïne IV | 12 (23.5) | 11 (28.2) | 1 (8.3) | |
| Remplissage vasculaire (L) | | 1.5 [1 ; 2] | 1.5 [1 ; 2] | 1.5 [1 ; 1.8] | 0.69 |
| Protocoles en Morphine | Pas de morphine | 24 (47.1) | 19 (48.7) | 5 (41.7) | 0.86 |
| | PCA | 6 (11.8) | 5 (12.8) | 1 (8.3) | |
| | Bolus | 20 (39.2) | 14 (35.9) | 6 (50) | |
| | PCA + Bolus | 1 (2) | 1 (2.6) | 0 (0) | |
| Oxygénothérapie N1 | | 21 (42) | 16 (41) | 5 (45.5) | 1.00 |
| Oxygénothérapie N3 | | 6 (11.8) | 4 (10.3) | 2 (16.7) | 0.62 |

Tableau 7 : Caractéristiques anesthésiques et chirurgicales de la population analysée « N3 valide »

D. Critère de jugement principal

Analyses préalables

Une analyse comparative regroupant les critères de jugement principal et secondaires a été réalisée séparément pour la nuit N0 puis pour la nuit N3 afin de s'assurer qu'il n'y avait pas de différence significative préalable entre les groupes SAOS et Non SAOS en regard de ces différents critères cardio-respiratoires (**Annexe 3**).

Anomalies électriques cardiaques rythmiques en lien avec les épisodes de désaturation

On observe une augmentation significative de « Evts Desat » entre la nuit N3 post-opératoire et la nuit N0 pré-opératoire dans l'ensemble de la population (1 [0 ; 4] vs 0 [0 ; 2] ; p=0,04) et dans le groupe SAOS (1 [0 ; 4] vs 1 [0 ; 2] ; p=0,02). Dans le groupe Non SAOS, cette différence n'était pas significative (0 [0 ; 5,5] vs 0 [0 ; 2,5] ; p=0,84) respectivement entre la nuit N3 et la nuit N0. (**Tableau 8 et Figure 11**).

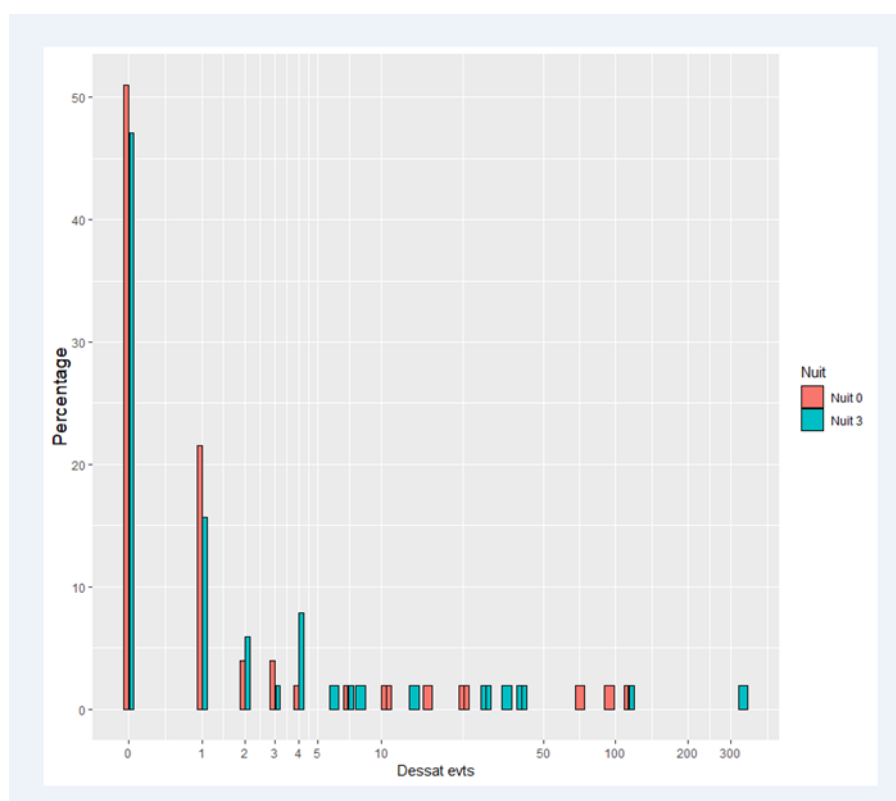


Figure 11 : Représentation graphique de la distribution « Evts Desat » entre la nuit N0 et la nuit N3 dans l'ensemble de la population étudiée

| Variables Respiratoires | Tous | | | SAOS | | | Non SAOS | | |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|------|
| | N0 médiane [Q1 ; Q3] | N3 médiane [Q1 ; Q3] | P | N0 médiane [Q1 ; Q3] | N3 médiane [Q1 ; Q3] | P | N0 médiane [Q1 ; Q3] | N3 médiane [Q1 ; Q3] | P |
| Critère principal | | | | | | | | | |
| « Evts Desat » | 0 [0 ; 2] | 1 [0 ; 4] | 0.04 | 1 [0 ; 2] | 1 [0 ; 4] | 0.02 | 0 [0 ; 2.5] | 0 [0 ; 5.5] | 0.84 |
| Critères secondaires | | | | | | | | | |
| « Evts Resp » | 0 [0 ; 4] | 1 [0 ; 6] | 0.20 | 0 [0 ; 4] | 1 [0 ; 8] | 0.17 | 0 [0 ; 3.5] | 1 [0 ; 5] | 0.98 |
| IAH (nb/h) | 22 [12 ; 28.66] | 13.9 [8.12 ; 33] | 0.31 | 24.1 [18.91 ; 33] | 15 [9 ; 35.17] | 0.10 | 8.9 [6 ; 10] | 10.9 [5.54 ; 20.92] | 0.23 |
| ODI (nb/h) | 12 [6 ; 19] | 13 [4 ; 22] | 0.78 | 14 [11 ; 23] | 14 [6 ; 24] | 0.61 | 6 [2.5 ; 8] | 8.5 [2 ; 16.5] | 0.09 |
| Temps SpO2 <90% (% de durée d'analyse) | 1.31 [0.2 ; 3.37] | 0.94 [0.09 ; 5.18] | 0.91 | 1.31 [0.38 ; 4.87] | 0.91 [0.09 ; 6.21] | 0.66 | 1.47 [0.12 ; 3.19] | 1.26 [0.14 ; 3.82] | 0.73 |
| SpO2 moyenne (%) | 93 [91 ; 94] | 93 [91 ; 94] | 0.23 | 93 [91 ; 94] | 93 [91 ; 94] | 0.24 | 93 [91.5 ; 93.5] | 93 [91 ; 94] | 0.80 |

Tableau 8 : Analyse des « Evts Desat », des « Evts Resp » et des anomalies respiratoires nocturnes entre la nuit N0 et la nuit N3 pour l'ensemble des patients, dans le groupe « SAOS » et dans le groupe « Non SAOS »

| Variables Rythmiques | Tous | | | SAOS | | | Non SAOS | | |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-------------|
| | N0 médiane [Q1 ; Q3] | N3 médiane [Q1 ; Q3] | P | N0 médiane [Q1 ; Q3] | N3 médiane [Q1 ; Q3] | P | N0 médiane [Q1 ; Q3] | N3 médiane [Q1 ; Q3] | P |
| Critères secondaires | | | | | | | | | |
| SDNN (ms) | 115 [89 ; 139] | 71 [56 ; 99] | <.01 | 118 [93 ; 139] | 71 [54 ; 97] | <.01 | 95 [83 ; 126] | 72 [65 ; 102.5] | 0.02 |
| VLF (msec ²) | 2963 [1435 ; 6392] | 674 [346 ; 1729] | <.01 | 3192 [1303 ; 6392] | 778 [353 ; 1729] | <.01 | 2848.5 [2242 ; 7318] | 479 [285.5 ; 1616] | 0.02 |
| LF (msec ²) | 218 [75 ; 667] | 159 [48 ; 326] | 0.02 | 254 [87 ; 559] | 169 [57 ; 367] | 0.05 | 156.5 [72 ; 727.5] | 130 [28 ; 220.5] | 0.42 |
| HF (msec ²) | 60 [29 ; 140] | 67 [21 ; 161] | 0.82 | 62 [33 ; 136] | 69 [21 ; 172] | 0.89 | 53 [25 ; 298.5] | 52.5 [21.5 ; 109] | 0.46 |
| Ratio LF / HF | 3.29 [1.34 ; 5.13] | 2.26 [0.94 ; 4] | <.01 | 3.89 [1.4 ; 5.45] | 2.01 [1.1 ; 3.88] | <.01 | 1.61 [1.25 ; 4.63] | 3.07 [0.55 ; 4.1] | 0.20 |

Tableau 9 : Variabilité de la FC (SDNN) et des paramètres de l'équilibre du SNA (VLF, LF, HF, ratio LF/HF) entre la nuit N0 et N3 pour l'ensemble des patients, dans le groupe « SAOS » et « Non SAOS ». VLF, very low frequency et LF, low frequency (activité sympathique) ; HF, high frequency (activité parasympathique) et ratio LF/HF (balance sympatho-vagale)

E. Critères de jugement secondaires

Anomalies électriques cardiaques rythmiques en lien avec les évènements respiratoires

On observe une augmentation de « Evts Resp » entre la nuit N3 comparée à la nuit N0 dans l'ensemble de la population (0 [0 ; 4] vs 1 [0 ; 6]), dans le groupe SAOS (0 [0 ; 4] vs 1 [0 ; 8]) et dans le groupe Non SAOS (0 [0 ; 3,5] vs 0 [1 ; 5]), mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives (p=0,20 ; p=0,17 et p=0,98 respectivement) (**Tableau 8**).

Evolution des anomalies respiratoires nocturnes en post-opératoire

Dans le groupe SAOS, l'IAH médian diminuait de 24 [19 ; 33] à 15 [9 ; 35] entre la nuit N0 et la nuit N3 de manière non significative (p=0,10). L'IDO médian était stable à 14 [11 ; 23] en N0 et 14 [6 ; 24] en N3 (p=0,61). Le temps passé avec SpO₂<90% diminuait de 1,3% du temps d'analyse [0,4 ; 4,9] à 0,9% [0,1 ; 6,2] entre ces deux nuits, mais n'était pas significatif (p=0,66). La SpO₂ moyenne restait stable entre N0 et N3 (93% [91 ; 94] ; p=0,24) (**Tableau 8**).

Dans le groupe Non SAOS, l'IAH médian augmentait de 9 [6 ; 10] à 11 [5 ; 21] entre la nuit N0 et N3, mais cette augmentation n'était pas significative (p=0,23). De la même façon, l'augmentation de l'IDO médian entre N0 et N3 n'était pas significative (6 [2 ; 8] à 8,5 [2 ; 16] ; p=0,09). Il y avait une diminution non significative du temps passé avec SpO₂<90% entre N0 et N3 (1,5% du temps d'analyse [0,1 ; 3,2] vs 1,3% [0,1 ; 3,8] (p=0,73) respectivement). La SpO₂ moyenne était stable à 93% [91 ; 93] en N0 et 93% [91 ; 94] en N3 (p=0,80) (**Tableau 8**).

Dans l'ensemble de la population, l'IAH médian diminuait de 22 [12 ; 29] à 14 [8 ; 33] entre la nuit N0 et N3, mais non significatif (p=0,31). Inversement, l'IDO médian augmentait légèrement de 12 [6 ; 19] à 13 [4 ; 22] entre ces deux nuits (p=0,78). Le temps passé avec SpO₂<90% était abaissé entre N0 et N3 (1,3% du temps d'analyse [0,2 ; 3,4] vs 0,9% [0,1 ; 5,2] ; p=0,91). La SpO₂ moyenne restait stable à 93% [91 ; 94] (p=0,23) (**Tableau 8**).

Mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque et de l'équilibre du sympatho-vagal

On peut voir une diminution significative du SDNN entre la nuit N0 et N3 dans l'ensemble de la population (115ms vs 71ms, p<0,01), dans le groupe SAOS (118ms vs 71ms, p<0,01) et dans le groupe Non SAOS (95ms vs 72ms, p=0,02) (**Tableau 9**).

De même, le marqueur VLF diminue significativement entre la nuit N0 et la nuit N3 dans l'ensemble de la population (2963 msec² vs 674 msec² ; p<0,01), dans le groupe SAOS (3192 msec² vs 778 msec² ; p<0,01) et le groupe Non SAOS (2848 msec² vs 479 msec² ; p=0,02) (**Tableau 9**).

On remarque une baisse significative du marqueur LF entre la nuit N0 et N3 dans l'ensemble de la population (218 msec² vs 159 msec² ; p=0,02) et une tendance similaire dans le groupe SAOS (254 msec² vs 169 msec² ; p=0,05), non retrouvé dans le groupe Non SAOS (156 msec² vs 130 msec² ; p=0,42) (**Tableau 9**).

Il n'y avait pas de différence significative pour le paramètre HF entre la nuit N0 et N3 dans l'ensemble de la population (p=0,82), dans le groupe SAOS (p=0,89) et Non SAOS (p=0,46).

Le ratio LF/HF était significativement abaissé entre la nuit N0 et la nuit N3 dans l'ensemble de la population (3,3 vs 2,3 ; p<0,01) et dans le groupe SAOS (3,9 vs 2,0 ; p<0,01). Dans le groupe Non SAOS, il y avait une augmentation du ratio LH/HF entre ces deux nuits (1,6 vs 3,1 respectivement) qui n'était pas significative (p=0,20) (**Tableau 9**).

Evolution des anomalies cardiaques rythmiques en post-opératoire

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre la nuit N0 et N3 pour chacune des anomalies cardiaques rythmiques infracliniques (bigéminisme, bradycardie, FA paroxystique, pauses et TV paroxystique) dans l'ensemble de la population, dans le groupe SAOS et Non SAOS (**Tableau 10**). L'analyse de la variable « TSV paroxystique » n'était pas possible à cause du nombre important de données manquantes (45% en N0 et 86% en N3).

| Variables Rythmiques | Tous | | | SAOS | | | Non SAOS | | |
|-----------------------------|-------------|-------------|------|-------------|-------------|------|-------------|-------------|------|
| | N0 n (%) | N3 n (%) | P | N0 n (%) | N3 n (%) | P | N0 n (%) | N3 n (%) | P |
| Critères secondaires | | | | | | | | | |
| Bigéminisme | 3 (5.9) | 3 (5.9) | 1 | 2 (5.1) | 3 (7.7) | 0.56 | 1 (8.3) | 0 (0) | NC |
| Bradycardie | 2 (3.9) | 1 (2) | 0.56 | 2 (5.1) | 1 (2.6) | 0.56 | 0 (0) | 0 (0) | NC |
| FA paroxystique | 1 (2) | 1 (2) | 1 | 1 (2.6) | 1 (2.6) | 1 | 0 (0) | 0 (0) | NC |
| Pauses | 23 (45.1) | 18 (35.3) | 0.23 | 16 (41) | 15 (38.5) | 0.76 | 7 (58.3) | 3 (25) | 0.10 |
| TV paroxystique | 2 (3.9) | 3 (5.9) | 0.65 | 2 (5.1) | 3 (7.7) | 0.65 | 0 (0) | 0 (0) | NC |

Tableau 10 : Analyse des troubles du rythme entre chaque nuit N0 et N3 pour l'ensemble des patients, le groupe « SAOS » et le groupe « Non SAOS ». NC : non calculable.

Analyse multivariée

Le seul facteur de risque significatif retrouvé en analyse multivariée pour notre critère principal « Evts Desat » (anomalies cardiaques rythmiques liées aux épisodes de désaturation) était la comorbidité « Dépression » (Odds Ratio à 30 [2 ; 433], $p=0,01$) (**Tableau 11**).

Pour l'analyse de nos critères secondaires, le seul facteur de risque retrouvé pour expliquer la diminution significative du paramètre LF était la variable « Oxygénothérapie lors de nuit N1 » (Odds Ratio à 3,6 [1 ; 12] ; $p=0,04$) (**Tableau 11**).

| Critères de jugement | Variable explicative | OR [IC95%] | p |
|---|---------------------------|---------------------|-------------|
| Evts Desat (plus 10 points entre la nuit N0 et la nuit N3) | Dépression | 30 [2.08 ; 433.13] | 0.01 |
| SDNN (plus 10 points entre la nuit N0 et la nuit N3) | Aucune | | |
| VLF (plus 10 points entre la nuit N0 et la nuit N3) | Aucune | | |
| LF (plus 10 points entre la nuit N0 et la nuit N3) | Oxygénothérapie N1 | 3.64 [1.05 ; 12.55] | 0.04 |
| LF / HF (plus 10 points entre la nuit N0 et la nuit N3) | Aucune | | |

Tableau 11 : Analyse multivariée pour le critère de jugement principal « Evts Desat » et les critères secondaires.

Complications post-opératoires

Comme attendu pour l'effectif de la population étudiée, il n'y avait pas de différence significative en termes de complications post-opératoires dans nos deux groupes initiaux SAOS et Non SAOS. Nous avons répertorié sur la période d'hospitalisation : 5 patients (6%) admis en USI non programmée (dont 2 patients les nuits N1+N3 consécutives), 28 patients (31%) sous oxygénothérapie (dont 5 patients les nuits N1+N3 consécutives), 2 patients (2%) compliqués de détresse respiratoire aigüe, 5 patients (5%) d'épisodes de désaturation ou d'hypoxémie, 2 patients (2%) de pneumopathies et 2 patients (2%) de troubles du rythme symptomatiques. Il n'a pas été recensé de douleur thoracique, d'infarctus du myocarde, d'œdème pulmonaire aigu, de délirium ou de décès pendant notre étude (**Tableau 12**).

| Population « NO valide » | Tous (n=91) | SAOS (n=62) | Non SAOS (n=29) | P |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|----------|
| USI non programmée | 5 (5.5) | 2 (3.2) | 3 (10.3) | 0.32 |
| Oxygénothérapie | 28 (30.8) | 19 (30.6) | 9 (31) | 0.97 |
| Détresse respiratoire | 2 (2.2) | 1 (1.6) | 1 (3.4) | 0.54 |
| Désaturation / Hypoxémie | 5 (5.5) | 2 (3.2) | 3 (10.3) | 0.32 |
| Pneumopathie | 2 (2.2) | 2 (3.2) | 0 (0) | 1.00 |
| Troubles du rythme | 2 (2.2) | 1 (1.6) | 1 (3.4) | 0.54 |
| Douleur thoracique | 0 | 0 | 0 | |
| Infarctus du myocarde | 0 | 0 | 0 | |
| Œdème pulmonaire aigu | 0 | 0 | 0 | |
| Delirium | 0 | 0 | 0 | |
| Décès | 0 | 0 | 0 | |

Tableau 12 : Complications cardio-respiratoires post-opératoires dans l'ensemble de la population « NO valide » et dans chaque groupe SAOS et Non SAOS. Valeurs exprimées : nombre (%).

Prévalence et sévérité du SAOS en consultation d'anesthésie

Nous avons dépisté en consultation pré-anesthésique dans les services de chirurgie digestive et urologique : 13 patients « SAOS sévère », 62 patients « SAOS léger à modéré » et 29 patients qui n'étaient pas atteints par la maladie.

Sur ces 104 patients analysés, nous avons retrouvé :

- Prévalence du SAOS (IAH>15) : 72,1 % [IC95% : 2,3 ; 80,5]
- Prévalence du SAOS léger à modéré : 59,6 % [IC95% : 49,5 ; 69,2]
- Prévalence du SAOS sévère : 12,5 % [IC95% : 7,1 ; 20,8]

IV. Discussion

La présente étude réalisée chez des patients indemnes de trouble respiratoire nocturne et chez des patients atteints de SAOS léger à modéré montre une augmentation du nombre d'anomalies électrocardiographiques infracliniques associées aux épisodes de désaturation en oxygène après chirurgie sous AG lors de la 3^{ème} nuit post-opératoire (N3) en accord avec l'hypothèse formulée comme objectif principal. Ces anomalies rythmiques se majorent malgré l'absence d'aggravation du SAOS en post-opératoire et le déséquilibre du SNA cardiaque observé essentiellement chez les patients SAOS pourrait être un facteur favorisant.

En ce qui concerne les données démographiques, il existait certaines différences notables entre la population initiale (N0 valide) et la population d'analyse (N3 valide) : du fait d'un effectif plus conséquent, les différences attendues pour le sexe, le périmètre cervical et le score de STOP-BANG entre les groupes SAOS et Non SAOS sont retrouvées essentiellement dans la population initiale et non dans la 2^{ème} population. Il en était de même avec l'IMC pour lequel il y avait une tendance qui disparaît sur la population plus restreinte. En effet, l'IMC, le tour de cou et le sexe masculin sont habituellement des facteurs prédictifs forts de SAOS (3,85,86). Cette faible différence entre nos deux groupes de patients pouvait aussi s'expliquer par l'utilisation du questionnaire STOP-BANG comme critère d'inclusion, car il sélectionne les patients selon les données démographiques « âge », « IMC » et « périmètre cervical » (17). Ces groupes étaient comparables à la phase initiale en termes de comorbidités, on peut seulement évoquer une tendance significative pour les myocardopathies dans le groupe Non SAOS ($p=0,05$). Dans notre population d'analyse, le score de Lee était significativement plus élevé ($p=0,04$) dans le groupe Non SAOS, ce qui est surprenant car les patients SAOS ont généralement un risque cardiovasculaire majoré (9). Le score de Lee reflète le risque cardiovasculaire global au cours d'une chirurgie (non cardiaque) programmée : plus ce score est élevé, plus le risque de complications cardiaques majeures (infarctus, œdème pulmonaire, arythmies sévères, arrêt cardiaque) post-opératoire est élevé. Un score Lee ≥ 2 correspond à une incidence de plus de 6% de complications cardiaques post-opératoire (87). Cette différence n'était pas significative dans notre 1^{ère} population ($p=0,41$) à effectif supérieur et n'était donc pas vérifiée. Il en était de même pour la dyslipidémie ($p=0,02$ et $p=0,51$).

En outre, nos deux groupes restaient comparables sur les caractéristiques chirurgicales et anesthésiques (à l'exception du score de Lee). Les 6 patients avec IOT difficile appartenaient tous au groupe SAOS. La répartition dans les services de chirurgie était équitable (47% en digestif et 53% en urologique). Nous n'avons pas inclus de patients en chirurgie vasculaire et orthopédique par soucis d'efficacité pour le recrutement des patients et afin d'homogénéiser les pathologies rencontrées et la prise en charge péri-opératoire.

Nos résultats permettent de confirmer notre hypothèse principale : il existe possiblement une influence de l'hypoxie sur l'activité électrique cardiaque en post-opératoire après chirurgie sous anesthésie générale. En effet, nous avons mis en évidence une aggravation significative des troubles du rythme infracliniques associés aux épisodes de désaturation en oxygène lors de la 3ème nuit post-opératoire essentiellement dans le groupe SAOS ($p=0,02$) et a minima dans l'ensemble de la population ($p=0,04$), contrairement au groupe Non SAOS ($p=0,84$). Cependant, ces résultats doivent être pondérés par l'absence de majoration de ces troubles rythmiques associés aux événements respiratoires nocturnes dans le groupe SAOS et pour l'ensemble de la population ($p=0,17$ et $0,20$ respectivement).

En analyse multivariée, nous avons retrouvé la dépression comme facteur de risque principal de cette aggravation des troubles cardiaques rythmiques liés aux épisodes de désaturation (OR à 30 [2 ; 433] ; $p=0,01$). A notre connaissance il ne semble pas exister de lien entre la pathologie dépressive et les anomalies cardiaques rythmiques. En revanche, une hypothèse plausible est la potentialisation des anomalies rythmiques par les molécules antidépresseurs. Cette interaction est connue et démontrée, il nous faudra ajouter dans notre analyse multivarié les traitements pharmacologiques, notamment les anti-dépresseurs.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude prospective observationnelle mettant en évidence ce lien : les épisodes de désaturation en oxygène pourraient favoriser les complications cardiaques rythmiques infracliniques après chirurgie sous AG et secondairement les complications cardiaques post-opératoires observé chez les patients SAOS (8,56). D'une manière générale, les troubles du rythme sont fréquents chez ces patients et la thérapie par PPC pourrait permettre de prévenir ces anomalies en normalisant les épisodes hypoxiques, et secondairement en limitant les variations importantes du SNA cardiovasculaire sympathique et parasympathique (24,88).

L'augmentation des arythmies cardiaques nocturnes associées aux épisodes de désaturation dans ce contexte chirurgical pourrait être un facteur favorisant les complications cardiaques post-opératoires chez les patients SAOS. Sur le plan physiopathologique, le syndrome inflammatoire systémique médié par l'hypoxie pourrait jouer un rôle aggravant chez ces patients (81,89). Ces données apportent une possibilité d'analyser l'effet du traitement par PPC en période péri-opératoire, y compris chez les patients SAOS non sévère. En effet, à l'heure actuelle aucune étude interventionnelle n'a démontré de réduction de ces complications cardiaques en post-opératoires avec le traitement par PPC, notamment en raison d'une prévalence faible de ces anomalies en post-opératoire, ce qui nécessite un effectif très important (8).

Dans cette première analyse, nous avons choisi de ne pas évaluer notre critère de jugement principal lors la 1^{ère} nuit (N1) post-opératoire comme il était initialement prévu puisque 42% des patients étaient sous oxygénothérapie en N1 (versus 12% en N3), ce qui amène un facteur d'ajustement important à prendre en compte a posteriori. Des études récentes affirment que l'oxygénothérapie et/ou la PPC est un moyen efficace d'atténuer les épisodes de désaturation (amélioration de l'IDO et de la SpO₂) en post-opératoire et ainsi de diminuer les apnées-hypopnées, la durée des troubles respiratoires et la durée moyenne d'hospitalisation, sans qu'il y ait réellement d'impact en terme de complications post-opératoires (64,82).

Le recrutement spécifique de patients avec SAOS « léger à modéré » a pu influencer nos résultats concernant les troubles respiratoires nocturnes en post-opératoire : nous n'avons pas retrouvé d'aggravation significative de l'IAH et de l'IDO en post-opératoire dans notre groupe SAOS, comme il était retrouvé dans l'étude de Chung & al en 2014, où l'IAH augmentait de 61% et l'IDO de 66% à J3 (72). Au contraire, notre étude a montré une amélioration de 60% (non significative) de l'IAH médian entre la nuit N0 et la nuit N3 (24 vs 15 ; p=0,10) alors que l'IDO restait stable (14 vs 14 ; p=0,61) chez nos patients SAOS. Cette différence majeure de résultats peut s'expliquer par l'exclusion des patients SAOS sévère dans notre étude, alors qu'ils étaient pris en compte dans l'étude de Chung & al. La sévérité du SAOS est un facteur d'aggravation post-opératoire, en lien à l'âge du patient, le risque lié à la chirurgie et à la dose de morphine (74). De plus, 55% des patients dans notre groupe SAOS ont bénéficié d'une technique d'ALR ou de xylocaïne IV en plus de l'AG, ce qui aurait pu limiter la consommation

de morphine et ces effets respiratoires chez ces patients connus pour leur sensibilité accrue aux opioïdes. Le facteur « obésité - hypoventilation alvéolaire » retrouvé chez environ 20 à 30% des patients SAOS (90) pourrait jouer un rôle : l'IMC médian dans notre groupe SAOS était nettement moindre que dans l'étude de Chung & al (27 vs 32 kg/m² respectivement), ce qui pouvait limiter les effets de l'hypoventilation alvéolaire. En outre, nous avons évalué l'évolution de la sévérité du SAOS après chirurgie (uro-digestive) sous AG, ce qui ne correspondait pas vraiment au « contexte chirurgical » de l'étude de Chung & al (seulement 14% de chirurgie uro-digestive et 41% d'AG) (72). Cependant, on observait une légère augmentation de l'IAH (9 vs 11 ; p=0,23) et de l'IDO médian (6 vs 8 ; p=0,09) entre la nuit N0 et N3 dans notre groupe Non SAOS, ces valeurs correspondant à celles retrouvées dans l'étude de Chung & al. En effet, l'IAH post-opératoire a tendance à augmenter chez les patients non apnéiques (au moins 18% sont susceptibles de développer un SAOS modéré à sévère en post-opératoire) (75).

En ce qui concerne l'évolution des anomalies cardiaques rythmiques lors de la 3^{ème} nuit post-opératoire, il n'a pas été observé de variation en nombre absolu des anomalies cardiaques rythmiques infracliniques (bigéminisme, bradycardie, FA paroxystique, pauses et TV paroxystique) dans l'ensemble de la population, dans le groupe SAOS et Non SAOS. Ceci s'explique aisément par notre faible échantillonnage, les études ayant cherché à montrer un lien entre SAOS et arythmies cardiaques avaient inclus plusieurs centaines de patients (37,38). Le nombre de pauses sinusales observé en N0 dans notre groupe SAOS et non SAOS était anormalement élevé (41% et 58% respectivement) en comparaison à d'autres études : l'équipe de Mehra & al avait retrouvé une prévalence des pauses sinusales de 11% dans leur groupe SAOS et de 8% chez les sujets sains (37). A part ce détail, les arythmies cardiaques observées dans notre étude étaient similaires à ce qu'il existe dans la littérature (35,37,38).

Un résultat à souligner est la baisse significative du SDNN entre N0 et N3 essentiellement dans le groupe SAOS (p<0,01), dans l'ensemble de la population (p<0,01) et a minima chez les patients Non SAOS (p=0,02). On observe des similitudes avec le marqueur « VFL » (p<0,01 dans le groupe SAOS et dans l'ensemble de la population, p=0,02 dans le groupe Non SAOS). Le SDNN est un marqueur de dysrégulation autonome corrélée à la morbi-mortalité d'origine cardiovasculaire (47,50). Bien que non significatif, celui-ci était initialement plus

élevée chez les patients SAOS que ceux Non SAOS en pré-opératoire NO (118ms vs 95ms, $p=0,22$). Selon les études, il apparaît que le marqueur VLF est fortement corrélé au SDNN : sa diminution est très fréquemment associée à la présence d'un syndrome inflammatoire important et elle traduit un risque majoré de mort subite (45,47). Cette diminution globale de ces paramètres traduit possiblement l'impact de la chirurgie et de l'anesthésie sur le déséquilibre du SNA cardiaque. En effet, plusieurs auteurs dont l'équipe de Saint Etienne ont montré une perturbation de la balance sympatho-vagale par diminution des marqueurs sympathiques (SDNN, VLF, LF et ratio LF/HF) et augmentation du tonus vagal (HF) dès l'induction de l'anesthésie, se prolongeant plusieurs heures en post opératoire (91), avec un temps de récupération jusqu'à 6 jours (92). D'après nos résultats, on observe une dysrégulation du SNA cardiaque plus marquée dans le groupe SAOS, avec une composante sympathique qui diminue (SDNN, VLF, LF et ratio LF/HF) et une composante parasympathique (HF) plutôt stable. Ces éléments traduisent un déséquilibre de la balance sympatho-vagale après chirurgie sous AG, certainement majoré chez les patients SAOS (50). Notre analyse multivariée retrouve comme facteur associé à ce déséquilibre (diminution de la composante sympathique LF) le fait d'avoir été sous oxygénothérapie lors de la nuit N1.

En termes de complications post-opératoires, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative dans nos deux groupes SAOS et Non SAOS car notre échantillon et la prévalence étaient trop faibles pour étudier les complications cardiaques symptomatiques. En effet, les études mettant en évidence des complications cardio-respiratoires liées au SAOS ont été réalisées sur plusieurs milliers de patients (58) ou sont des méta-analyses (56). C'était une des raisons pour laquelle nous avons choisi d'étudier spécifiquement les anomalies cardiaques rythmiques infracliniques. Le nombre total de patients admis en USI de façon non programmée était toutefois non négligeable dans notre étude (6%) mais était plus élevé dans le groupe Non SAOS. Environ un tiers des patients (31%) avait nécessité la mise sous oxygénothérapie en post-opératoire.

Concernant les points forts de l'étude, notre méthode de recrutement en consultation d'anesthésie s'est révélée être un moyen efficace de dépistage du SAOS (prévalences de 72% de patients SAOS, de 60% de SAOS léger à modéré et jusqu'à 13% de SAOS sévère). Cependant, il semble important de préciser que cette étude sélectionne volontairement une population à

risque de SAOS car nous avons choisi de dépister les patients présentant un score STOP-BANG positif (≥ 3), de manière à augmenter notre recrutement. Un questionnaire STOP-BANG ≥ 3 possède une bonne sensibilité et il est très intéressant pour dépister les patients SAOS sévère. De plus, un biais d'auto-sélection pouvait majorer ces prévalences car ces patients rencontrés en contexte chirurgical sont pour la plupart anxieux et moins aptes à consentir au dépistage, surtout s'ils ne présentent aucun symptôme de SAOS. A l'inverse, les sujets symptomatiques sont plus à même d'accepter ce dépistage dans cet environnement anxiogène. En conséquence, la prévalence du SAOS est souvent majorée en consultation d'anesthésie (17). Un possible biais de subjectivité ou d'enquêteur lors du remplissage du questionnaire pouvait aussi influencer les réponses des patients et donc surestimer les scores de STOP-BANG, ces questionnaires ayant été remplis majoritairement par le même collaborateur. Nos résultats sont néanmoins concordants avec cette étude de 2012 qui avait retrouvé une prévalence de 68% de patients SAOS, de 51% de SAOS léger à modéré et de 18% de SAOS sévère (19).

D'autre part, nous avons testé avec succès la possibilité du dépistage systématique des patients en consultation d'anesthésie (screening respiratoire en ambulatoire le jour même). Cela nous permet éventuellement de proposer une étude de plus grande ampleur afin d'évaluer l'impact d'un tel dépistage sur la prévention des complications post-opératoires. De plus, ceci permettrait de travailler sur des propositions de prise en charge par PPC uniquement dans la période péri-opératoire sans avoir recourt à une polysomnographie. L'orientation vers un spécialiste du sommeil ne s'effectuant qu'en seconde intention après la prise en charge aigüe. Un modèle de dépistage similaire a été proposé dans une étude récente (93), les patients étant sélectionnés par un des questionnaires de dépistage du SAOS (Berlin, ASA Checklist ou STOP-BANG) puis dépistés par polygraphie respiratoire à domicile, ce qui permet de débiter au plus vite un potentiel traitement par PPC avant la chirurgie. Quand un doute persiste ou pour approfondir le diagnostic de SAOS, la PSG en milieu spécialisé n'est réalisée que secondairement. Comme démontré dans notre étude, cette stratégie est possible mais nécessite de mettre en place une filière courte de dépistage du SAOS de la consultation d'anesthésie jusqu'au service spécialisé, avec nécessité d'une collaboration étroite entre les médecins anesthésistes et les spécialistes du sommeil.

Notre étude présente cependant plusieurs limites. Tout d'abord, un biais d'attrition est à évoquer devant le nombre important de patients exclus après le dépistage N0 (24%). De la même façon, il existe un biais de suivi majeur car de nombreux patients (44%) ne réalisent pas le suivi post-opératoire comme il était initialement prévu. La cause principale était le refus des patients à porter l'appareillage en post-opératoire (39 %), suivi des admissions en USI non programmées (3%) et des dysfonctions de matériel (1%). Les raisons évoquées lors du refus étaient l'anxiété, l'inconfort, la douleur, les nausées-vomissements post-opératoires et le mauvais vécu du dépistage pré-opératoire. Ces limites avaient déjà été soulignées dans l'étude de Chung & al de 2014 (72) où seulement 37% des patients avaient été suivis jusqu'au 3^{ème} jour post-opératoire. En comparaison dans notre étude, 56% des patients ont pu être suivi en N3 et 50% en N1 + N3. Cette perte d'effectif considérable n'a cependant pas altéré notre résultat principal mais engendre un biais de sélection majeur (les patients non aptes à poursuivre le suivi post-opératoire et les patients admis en réanimation n'ayant pas été pris en considération dans l'analyse). De plus, un biais lors du recrutement des patients en consultation d'anesthésie était possible puisque nous avons restreint notre screening aux services de chirurgie digestive et urologique afin d'homogénéiser les pathologies des patients inclus et leur prise en charge.

On peut aussi discuter un biais de mesure lié au matériel utilisé pour le diagnostic de SAOS puisque le système Vista-O2[®] sous-estime légèrement les épisodes de désaturation en oxygène par rapport à la polysomnographie (83,84) et ne permet pas l'analyse du sommeil. Nos patients étaient seulement monitorés la nuit ce qui ne prenait pas en compte l'inversion du cycle nyctéméral déjà constaté après chirurgie (sommolence diurne, diminution du sommeil paradoxal à la phase précoce puis rebond au 3^{ème} jour post-opératoire) (75,76). De plus, nous avons observé que les enregistrements cardio-respiratoires étaient de moins bonne qualité durant la période post-opératoire (artéfacts majeurs, perte de données). Ces perturbations du signal sont très probablement inhérentes au contexte environnemental (anxiété, agitation, insomnie, service de soins et surveillance paramédicale) (76) puisque le dépistage pré-opératoire N0 avait été réalisé à domicile et le suivi N1/N3 en hospitalisation.

En outre, il peut persister des biais de confusion car il n'était pas possible d'intervenir sur la prise en charge péri-opératoire des patients, notamment sur le plan chirurgical, anesthésique, le suivi et les prescriptions médicales post-opératoires (morphine, oxygénothérapie), ce qui

nous amène à être prudent dans l'analyse et l'interprétation de nos résultats. En effet, c'est pour cette raison que nous avons suspendu temporairement l'analyse de nos critères de jugement lors de la 1^{ère} nuit N1 post-opératoire puisque 42% des patients étaient sous oxygénothérapie, ce qui engendre un facteur de confusion majeur comme vu précédemment. Enfin, si nos résultats sont confirmés, ils pourraient avoir un impact médical important. Selon les recommandations de l'ASA 2014 (67), l'admission post-opératoire en USI d'un patient SAOS est à évaluer au cas par cas selon les comorbidités, le risque lié à l'anesthésie, la chirurgie et la nécessité de morphinique. On pourrait imaginer la nécessité de prolonger la surveillance post-opératoire en USI de ces patients avec SAOS modéré non appareillé et de prévenir la survenue de ces complications cardiaques rythmiques liées aux épisodes de désaturation par la mise en place d'une PPC en péri-opératoire. Une étude de plus grande ampleur serait nécessaire pour conforter nos données.

En conclusion, les anomalies cardiaques rythmiques infracliniques associées aux épisodes de désaturation en oxygène se majorent après chirurgie sous AG essentiellement chez les patients avec SAOS léger à modéré, sans qu'il n'y ait d'aggravation du SAOS en post-opératoire. Le déséquilibre de la balance sympatho-vagale chez ces patients SAOS pourrait favoriser la survenue de ces anomalies dans ce contexte chirurgical. Notre étude sera complétée prochainement par une seconde analyse prenant en compte le facteur « oxygénothérapie » lors de la 1^{ère} nuit post-opératoire (N1) ainsi que tous les traitements pharmacologiques répertoriés durant la période péri-opératoire.

V. Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : LUDOVIC SEGUIN

TITRE :

ETUDE 3A – Anesthésie, Apnées, Arythmies : évolution de la sévérité du syndrome d’apnées obstructives du sommeil et de son impact sur les évènements cardiaques rythmiques après chirurgie sous anesthésie générale

CONCLUSION :

L’absence de diagnostic du Syndrome d’Apnées Obstructives du Sommeil (SAOS) est associée à une augmentation des complications post-opératoire (1), notamment cardio-respiratoires. L’aggravation post opératoire du SAOS est potentiellement déterminante dans ces complications (2). Le SAOS est connu pour favoriser les troubles du rythme et de la conduction cardiaque et ces troubles augmentent avec la sévérité du SAOS (3). Le SAOS étant sous-diagnostiqué en contexte chirurgical (4), nous proposons de mettre en place une stratégie de dépistage en consultation pré-anesthésique afin d’évaluer chez ces patients l’aggravation du SAOS en post-opératoire et ses conséquences sur de possibles troubles du rythme cardiaque infracliniques associées aux épisodes d’hypoxie nocturne après chirurgie sous anesthésie générale (AG). L’objectif principal est d’établir un lien direct entre les désaturations nocturnes des patients SAOS et ces anomalies cardiaques rythmiques en post-opératoire.

Il s’agit d’une étude observationnelle, prospective, monocentrique qui s’est déroulée au CHU Grenoble-Alpes (CHUGA) de juin 2015 à juillet 2018. Cette recherche a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Est V le 08/04/2015 et une autorisation de l’Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) le 01/04/2015. L’hypothèse principale est une augmentation des anomalies électriques cardiaque infraclinique en lien avec l’augmentation de l’Index de désaturation en Oxygène (IDO) en post-opératoire chez les patients atteint de SAOS non sévère par rapport aux sujets non SAOS. Avec un risque α à 0,05 et une puissance de 90%, le nombre de 100 patients était nécessaire (50 dans le groupe sain et 50 dans le groupe SAOS). En tenant compte des exclusions en per-protocole, il a été décidé d’inclure 120 patients. Après vérification des critères de non inclusion, tout patient se présentant en consultation pré-anesthésique, âgé de 40 ans ou plus, avec un questionnaire STOP-BANG (SB) ≥ 3 , devant bénéficier d’une chirurgie (non-cardiaque) sous AG avec hospitalisation post-opératoire d’au moins 2 jours en service conventionnel, était éligible au dépistage pré-opératoire (N0) par screening respiratoire couplé à un holter-ECG, permettant une recherche des anomalies du rythme cardiaque en rapport avec les épisodes d’hypoxie et/ou d’anomalie respiratoire nocturne. Les patients « SAOS » ont été définis par un IDO $> 10/h$ et/ou un Index Apnée Hypopnée (IAH) $> 15/h$ et ceux « non SAOS » par IDO $< 10/h$ et IAH $\leq 15/h$. Les patients « SAOS sévères » (IDO $> 40/h$) n’ont pas été inclus et traité par pression positive continue en per-opératoire, puis pris en charge pour leur exploration respiratoire à distance de la chirurgie. Une corrélation spécifique sera recherchée entre les évènements ECG nocturnes et les épisodes de désaturation dans les deux groupes « SAOS » et « non SAOS » en pré-opératoire (N0) puis lors de la 1ère nuit (N1) et 3ème nuit (N3) post-opératoire. Le critère

de jugement principal est l'aggravation des troubles du rythme cardiaque infra clinique en rapport avec l'aggravation de l'IDO en N1 et N3 post-opératoire.

1104 patients ont été screenés en Consultations Centralisées d'Anesthésie (CCA) du CHUGA de juin 2015 à janvier 2018. Au total, 120 patients inclus ont bénéficié du dépistage N0, 15 patients ont été exclus en per-protocole et 13 patients dépistés « SAOS sévères ». 62 patients ont été classés dans le groupe « SAOS » et 30 patients dans le groupe « non SAOS ». 65 patients ont réalisé le suivi post-opératoire N1 et 52 patients le suivi N3.

A ce jour, le recueil des données est terminé, l'analyse des enregistrements nocturnes est effectuée à xx % et l'analyse statistique est programmée. Cette analyse débutera après vérification de la saisie et de la cohérence des données du cahier d'observation par rapport aux documents sources relatifs aux patients. Les variables quantitatives seront présentées par leur moyenne, écart-type, médiane, 25ème et 75ème quartiles et les variables qualitatives par leur fréquence et pourcentage. La normalité des variables sera vérifiée par le test de Shapiro-Wilk. Les tests statistiques seront interprétés avec un risque de première espèce α fixé à 5% en situation bilatérale et les données manquantes seront imputées.

L'hypothèse principale de cette étude est qu'il existe une influence de l'hypoxie sur le comportement électrique cardiaque dans le SAOS et que celle-ci s'aggrave en post opératoire. Secondairement, notre étude permettra d'évaluer l'efficacité d'un moyen simple de dépistage du SAOS en consultation d'anesthésie et d'analyser la prévalence du SAOS non appareillé et de son aggravation post-opératoire. Nous évaluerons également l'impact des différentes prises en charges anesthésiques (analgésiques, curares) sur l'aggravation post-opératoire du SAOS.

1. Tamisier R, Fabre F, O'Donoghue F, Lévy P, Payen J-F, Pépin J-L. Anesthesia and sleep apnea. Sleep Med Rev. août 2018;40:79-92.
2. Chung F, Liao P, Yegneswaran B, Shapiro CM, Kang W. Postoperative changes in sleep-disordered breathing and sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. Anesthesiology. févr 2014;120(2):287-98.
3. Selim BJ, Koo BB, Qin L, Jeon S, Won C, Redeker NS, et al. The Association between Nocturnal Cardiac Arrhythmias and Sleep-Disordered Breathing: The DREAM Study. J Clin Sleep Med. 15 juin 2016;12(6):829-37.
4. Singh M, Liao P, Kobah S, Wijesundera DN, Shapiro C, Chung F. Proportion of surgical patients with undiagnosed obstructive sleep apnoea. Br J Anaesth. avr 2013;110(4):629-36.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 16/07/2018

LE DOYEN

Pr. Patrice MORAND

Le Doyen de l'UFR de Médecine

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Jean-François PAYEN



Références

1. Partinen M. Epidemiology of sleep disorders. *Handb Clin Neurol*. 1 janv 2011;98:275-314.
2. 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*. janv 1998;157(1):144-8.
3. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 1 mai 2013;177(9):1006-14.
4. Mokhlesi B, Hovda MD, Vekhter B, Arora VM, Chung F, Meltzer DO. Sleep-disordered breathing and postoperative outcomes after elective surgery: analysis of the nationwide inpatient sample. *Chest*. sept 2013;144(3):903-14.
5. Memtsoudis SG, Stundner O, Rasul R, Chiu Y-L, Sun X, Ramachandran S-K, et al. The impact of sleep apnea on postoperative utilization of resources and adverse outcomes. *Anesth Analg*. févr 2014;118(2):407-18.
6. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. sept 1997;20(9):705-6.
7. Gasia M, Tamisier R, Launois SH, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res*. août 2013;22(4):389-97.
8. Tamisier R, Fabre F, O'Donoghue F, Lévy P, Payen J-F, Pépin J-L. Anesthesia and sleep apnea. *Sleep Med Rev*. août 2018;40:79-92.
9. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 19 août 2008;52(8):686-717.
10. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. janv 2010;90(1):47-112.

11. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 oct 2012;8(5):597-619.
12. Payen J-F, Jaber S, Levy P, Pepin J-L, Fischler M. [Obstructive sleep-apnoea syndrome in adult and its perioperative management]. *Ann Fr Anesth Reanim.* nov 2010;29(11):787-92.
13. Singh M, Liao P, Kobah S, Wijeyesundera DN, Shapiro C, Chung F. Proportion of surgical patients with undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* avr 2013;110(4):629-36.
14. Ramachandran SK, Josephs LA. A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* avr 2009;110(4):928-39.
15. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology.* mai 2008;108(5):822-30.
16. Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memtsoudis S, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143697.
17. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* mai 2008;108(5):812-21.
18. Kulkarni GV, Horst A, Eberhardt JM, Kumar S, Sarker S. Obstructive sleep apnea in general surgery patients: is it more common than we think? *Am J Surg.* mars 2014;207(3):436-40; discussion 439-440.
19. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *BJA Br J Anaesth.* mai 2012;108(5):768-75.

20. Rotenberg B, George C, Sullivan K, Wong E. Wait times for sleep apnea care in Ontario: a multidisciplinary assessment. *Can Respir J*. août 2010;17(4):170-4.
21. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. août 2009;6(8):e1000132.
22. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 10 nov 2005;353(19):2034-41.
23. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet Lond Engl*. 19 mars 2005;365(9464):1046-53.
24. Vizzard E, Sciatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. juill 2017;18(7):490-500.
25. Rivas M, Ratra A, Nugent K. Obstructive sleep apnea and its effects on cardiovascular diseases: a narrative review. *Anatol J Cardiol*. nov 2015;15(11):944-50.
26. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 13 août 2013;62(7):569-76.
27. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest*. avr 2014;124(4):1454-7.
28. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2009;179(3):235-40.
29. Vijayan VK. Morbidities associated with obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med*. nov 2012;6(5):557-66.
30. Baguet J-P, Barone-Rochette G, Tamisier R, Levy P, Pépin J-L. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. déc 2012;9(12):679-88.

31. Kilicaslan F, Tokatli A, Ozdag F, Uzun M, Uz O, Isilak Z, et al. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. août 2012;35(8):966-72.
32. Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J*. juin 2013;41(6):1439-51.
33. Raghuram A, Clay R, Kumbam A, Tereshchenko LG, Khan A. A systematic review of the association between obstructive sleep apnea and ventricular arrhythmias. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 oct 2014;10(10):1155-60.
34. Garrigue S, Pépin J-L, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clémenty J, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation*. 3 avr 2007;115(13):1703-9.
35. Cintra FD, Leite RP, Storti LJ, Bittencourt LA, Poyares D, Castro L de S, et al. Sleep Apnea and Nocturnal Cardiac Arrhythmia: A Populational Study. *Arq Bras Cardiol*. nov 2014;103(5):368-74.
36. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med*. sept 1977;63(3):348-58.
37. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2006;173(8):910-6.
38. Selim BJ, Koo BB, Qin L, Jeon S, Won C, Redeker NS, et al. The Association between Nocturnal Cardiac Arrhythmias and Sleep-Disordered Breathing: The DREAM Study. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 juin 2016;12(6):829-37.
39. Ng AC, Neo WL, Rangabashyam M, Hao Y, Ho KL, Toh ST. Relation of Cardiac Arrhythmias to Hypoxic Time and Lowest Oxygen Saturation in Patients with Obstructive Sleep Apnoea in an Asian Context: A Singapore Sleep Centre Study. *Ann Acad Med Singapore*. mai 2017;46(5):210-2.

40. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* août 2011;4(4):441-7.
41. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 24 mars 2005;352(12):1206-14.
42. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol.* 13 août 2013;62(7):610-6.
43. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* août 2008;31(8):1071-8.
44. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput.* déc 2006;44(12):1031-51.
45. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc.* janv 2005;10(1):88-101.
46. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1 mars 1996;93(5):1043-65.
47. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017;5:258.
48. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1 févr 1987;59(4):256-62.
49. Bauer T, Ewig S, Schäfer H, Jelen E, Omran H, Lüderitz B. Heart rate variability in patients with sleep-related breathing disorders. *Cardiology.* déc 1996;87(6):492-6.

50. Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, Minini P, Pichot V, Duverney D, et al. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation*. 28 sept 1999;100(13):1411-5.
51. Park D-H, Shin C-J, Hong S-C, Yu J, Ryu S-H, Kim E-J, et al. Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. *J Korean Med Sci*. avr 2008;23(2):226-31.
52. May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest*. janv 2017;151(1):225-41.
53. Uyar M, Davutoglu V. An update on cardiovascular effects of obstructive sleep apnoea syndrome. *Postgrad Med J*. sept 2016;92(1091):540-4.
54. Siyam MA, Benhamou D. Difficult endotracheal intubation in patients with sleep apnea syndrome. *Anesth Analg*. oct 2002;95(4):1098-102, table of contents.
55. Kheterpal S, Han R, Tremper KK, Shanks A, Tait AR, O'Reilly M, et al. Incidence and predictors of difficult and impossible mask ventilation. *Anesthesiology*. nov 2006;105(5):885-91.
56. Opperer M, Cozowicz C, Bugada D, Mokhlesi B, Kaw R, Auckley D, et al. Does Obstructive Sleep Apnea Influence Perioperative Outcome? A Qualitative Systematic Review for the Society of Anesthesia and Sleep Medicine Task Force on Preoperative Preparation of Patients with Sleep-Disordered Breathing. *Anesth Analg*. mai 2016;122(5):1321-34.
57. Fassbender P, Herbstreit F, Eikermann M, Teschler H, Peters J. Obstructive Sleep Apnea-a Perioperative Risk Factor. *Dtsch Arzteblatt Int*. 11 juill 2016;113(27-28):463-9.
58. Mutter TC, Chateau D, Moffatt M, Ramsey C, Roos LL, Kryger M. A matched cohort study of postoperative outcomes in obstructive sleep apnea: could preoperative diagnosis and treatment prevent complications? *Anesthesiology*. oct 2014;121(4):707-18.
59. Lockhart EM, Willingham MD, Abdallah AB, Helsten DL, Bedair BA, Thomas J, et al. Obstructive sleep apnea screening and postoperative mortality in a large surgical cohort. *Sleep Med*. mai 2013;14(5):407-15.

60. Mulier JP. Perioperative opioids aggravate obstructive breathing in sleep apnea syndrome: mechanisms and alternative anesthesia strategies. *Curr Opin Anaesthesiol.* févr 2016;29(1):129-33.
61. Lam KK, Kunder S, Wong J, Doufas AG, Chung F. Obstructive sleep apnea, pain, and opioids: is the riddle solved? *Curr Opin Anaesthesiol.* févr 2016;29(1):134-40.
62. Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc.* sept 2001;76(9):897-905.
63. Chung F, Nagappa M, Singh M, Mokhlesi B. CPAP in the Perioperative Setting: Evidence of Support. *Chest.* févr 2016;149(2):586-97.
64. Nagappa M, Mokhlesi B, Wong J, Wong DT, Kaw R, Chung F. The Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Postoperative Outcomes in Obstructive Sleep Apnea Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* mai 2015;120(5):1013-23.
65. Guralnick AS, Pant M, Minhaj M, Sweitzer BJ, Mokhlesi B. CPAP adherence in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea prior to elective surgery. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 oct 2012;8(5):501-6.
66. Liao P, Luo Q, Elsaid H, Kang W, Shapiro CM, Chung F. Perioperative auto-titrated continuous positive airway pressure treatment in surgical patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* oct 2013;119(4):837-47.
67. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* févr 2014;120(2):268-86.
68. Dawson D, Singh M, Chung F. The importance of obstructive sleep apnoea management in peri-operative medicine. *Anaesthesia.* mars 2016;71(3):251-6.

69. Potts KJ, Butterfield DT, Sims P, Henderson M, Shames CB. Cost savings associated with an education campaign on the diagnosis and management of sleep-disordered breathing: a retrospective, claims-based US study. *Popul Health Manag.* févr 2013;16(1):7-13.
70. Skaer TL, Sclar DA. Economic implications of sleep disorders. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(11):1015-23.
71. Chung F, Memtsoudis SG, Ramachandran SK, Nagappa M, Opperer M, Cozowicz C, et al. Society of Anesthesia and Sleep Medicine Guidelines on Preoperative Screening and Assessment of Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Anesth Analg.* août 2016;123(2):452-73.
72. Chung F, Liao P, Yegneswaran B, Shapiro CM, Kang W. Postoperative changes in sleep-disordered breathing and sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* févr 2014;120(2):287-98.
73. Rosenberg J, Wildschjødtz G, Pedersen MH, von Jessen F, Kehlet H. Late postoperative nocturnal episodic hypoxaemia and associated sleep pattern. *Br J Anaesth.* févr 1994;72(2):145-50.
74. Chung F, Liao P, Elsaid H, Shapiro CM, Kang W. Factors associated with postoperative exacerbation of sleep-disordered breathing. *Anesthesiology.* févr 2014;120(2):299-311.
75. Chung F, Liao P, Yang Y, Andrawes M, Kang W, Mokhlesi B, et al. Postoperative sleep-disordered breathing in patients without preoperative sleep apnea. *Anesth Analg.* juin 2015;120(6):1214-24.
76. Rosenberg-Adamsen S, Kehlet H, Dodds C, Rosenberg J. Postoperative sleep disturbances: mechanisms and clinical implications. *Br J Anaesth.* avr 1996;76(4):552-9.
77. Sasaki N, Meyer MJ, Eikermann M. Postoperative respiratory muscle dysfunction: pathophysiology and preventive strategies. *Anesthesiology.* avr 2013;118(4):961-78.
78. McEntire DM, Kirkpatrick DR, Kerfeld MJ, Hamsch ZJ, Reisbig MD, Agrawal DK, et al. Effect of sedative-hypnotics, anesthetics and analgesics on sleep architecture in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Clin Pharmacol.* nov 2014;7(6):787-806.

79. Lam T, Singh M, Yadollahi A, Chung F. Is Perioperative Fluid and Salt Balance a Contributing Factor in Postoperative Worsening of Obstructive Sleep Apnea? *Anesth Analg.* mai 2016;122(5):1335-9.
80. Chung F, Zhou L, Liao P. Parameters from preoperative overnight oximetry predict postoperative adverse events. *Minerva Anesthesiol.* oct 2014;80(10):1084-95.
81. Chung F, Chan MTV, Liao P. Perioperative nocturnal hypoxemia matters in surgical patients with obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth J Can Anesth.* janv 2017;64(1):109-10.
82. Liao P, Wong J, Singh M, Wong DT, Islam S, Andrawes M, et al. Postoperative Oxygen Therapy in Patients With OSA: A Randomized Controlled Trial. *Chest.* mars 2017;151(3):597-611.
83. Chouchou F, Poupard L, Philippe C, Court-Fortune I, Barthélémy J-C, Roche F. Thoracic impedance, in association with oximetry, in a multi-modal ECG Holter system is useful for screening sleep disordered breathing. *Int J Cardiol.* 10 févr 2013;163(1):100-2.
84. Poupard L, Mathieu M, Goldman M, Chouchou F, Roche F. Multi-modal ECG Holter system for sleep-disordered breathing screening: a validation study. *Sleep Breath Schlaf Atm.* sept 2012;16(3):685-93.
85. Ralls FM, Grigg-Damberger M. Roles of gender, age, race/ethnicity, and residential socioeconomic status in obstructive sleep apnea syndromes. *Curr Opin Pulm Med.* nov 2012;18(6):568-73.
86. Chung F, Yang Y, Brown R, Liao P. Alternative Scoring Models of STOP-Bang Questionnaire Improve Specificity To Detect Undiagnosed Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 sept 2014;10(9):951-8.
87. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 7 sept 1999;100(10):1043-9.
88. Kufova E, Palma J-A, Lopez J, Alegre M, Urrestarazu E, Artieda J, et al. Changes in the heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea and its response to acute CPAP treatment. *PLoS One.* 2012;7(3):e33769.

89. Deflandre EP, Bonhomme VL, Brichant J-FE, Joris JL. What mediates postoperative risk in obstructive sleep apnea: airway obstruction, nocturnal hypoxia, or both? *Can J Anaesth J Can Anesth.* sept 2016;63(9):1104-5.
90. Chau EHL, Lam D, Wong J, Mokhlesi B, Chung F. Obesity hypoventilation syndrome: a review of epidemiology, pathophysiology, and perioperative considerations. *Anesthesiology.* juill 2012;117(1):188-205.
91. Pichot V, Buffière S, Gaspoz JM, Costes F, Molliex S, Duverney D, et al. Wavelet transform of heart rate variability to assess autonomic nervous system activity does not predict arousal from general anesthesia. *Can J Anaesth J Can Anesth.* oct 2001;48(9):859-63.
92. Marsch SC, Skarvan K, Schaefer HG, Naegeli B, Paganoni R, Castelli I, et al. Prolonged decrease in heart rate variability after elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth.* juin 1994;72(6):643-9.
93. Verbraecken J, Hedner J, Penzel T. Pre-operative screening for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* janv 2017;26(143).

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire de pré-inclusion

| | | |
|---|---|---------------------------------------|
| ETUDE 3A | | Etiquette du patient |
| <ul style="list-style-type: none">Inclusion : Anesthésiste : Chirurgien : Date de l'opération : | | |
| Age > 40 ans ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | | |
| Chirurgie : <input type="checkbox"/> digestive <input type="checkbox"/> urologique <input type="checkbox"/> vasculaire <input type="checkbox"/> orthopédique nécessitant HOSPIT ≥ 2 jours | | |
| Type de chirurgie : | | |
| <ul style="list-style-type: none">Exclusion (1 réponse positive = non inclusion) | | |
| Pulmonaires : | Anesthésie | |
| <input type="checkbox"/> Maladie pulmonaire restrictive | <input type="checkbox"/> USI post-opératoire | |
| <input type="checkbox"/> Insuffisance respiratoire | <input type="checkbox"/> ALR seule | |
| <input type="checkbox"/> BPCO sévère (VEMS <50%) | <input type="checkbox"/> Hospitalisation prévue < 2 jours | |
| <input type="checkbox"/> SAOS appareillé | | |
| Autres : | Refus du patient : | |
| <input type="checkbox"/> Maladie neurologique (dégénérative, AVC avec séquelles, myopathie) | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | |
| <ul style="list-style-type: none">Questionnaire STOP-BANG : Questions à poser au patient | | |
| <u>Disponible sur le logiciel « Diane consultation » :</u> | | |
| Avez-vous de l'hypertension artérielle ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | | |
| Est-ce que votre IMC est > 35 kg/m ² ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non (IMC=.....kg/m ² , Poids=.....kg, Taille=.....cm) | | |
| Êtes-vous un homme ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | | |
| Avez-vous > 50 ans ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | | |
| <u>A demander ou mesurer :</u> | | |
| Ronflez-vous suffisamment fort pour être entendu dans une autre pièce ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | | |
| Est-ce que vous vous sentez souvent fatigué/somnolent pendant la journée ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | | |
| Quelqu'un a-t-il observé que vous vous arrêtiez de respirer pendant votre sommeil ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | | |
| Est-ce que votre cou a une circonférence > 40 cm ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non (mesure du TC=.....cm) | | |
| Score STOP BANG = ... / 8 | | Score ≥ 3 : inclusion possible |

Annexe 2 : Liste des investigateurs et collaborateurs de l'étude 3A

| Prénom, Nom | Adresse professionnelle | Numéro RPPS, ADELI ou RCOM |
|---------------------|---|---|
| Jean-François PAYEN | Pôle d'Anesthésie-Réanimation CHU de Grenoble | N° RPPS : 10002987526 |
| Jean-Louis PEPIN | Laboratoire d'EFCR et Laboratoire du sommeil CHU de Grenoble | N° ADELI : 38 10 54 055 N° RPPS : 100 029 900 41 |
| Renaud TAMISIER | Laboratoire d'EFCR et Laboratoire du sommeil CHU de Grenoble | N°ADELI : 381082650 N° RPPS : 10003128088 |
| Patrick LEVY | Laboratoire d'EFCR et Laboratoire du sommeil CHU de Grenoble | N° ADELI : 38 10 357 32 N° RPPS : 10002979945 |
| Marie DESTORS | Laboratoire d'EFCR et Laboratoire du sommeil CHU de Grenoble | N° RPPS : 10100684488 |
| Cécile BOSC | Laboratoire d'EFCR et Laboratoire du sommeil CHU de Grenoble | N° RPPS : 10100685071 |

COLLABORATEURS SCIENTIFIQUES :

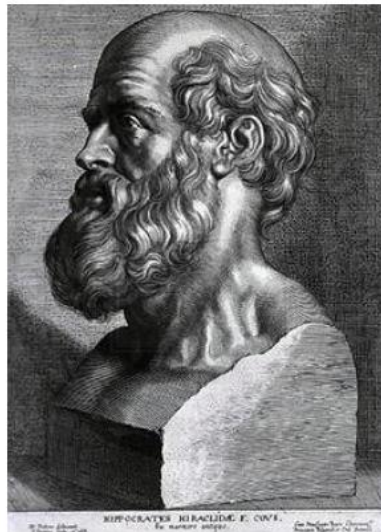
Fanny FABRE, Florence JOUBERT, Ludovic SEGUIN, Pôle Anesthésie-Réanimation,
CHU Michallon, Grenoble

Annexe 3

| Variables cardio-respiratoires | n (%), médiane [Q1 ; Q3] | SAOS | Non SAS | P |
|---|--------------------------|--------------------|----------------------|------|
| | | (n=39) | (n=12) | |
| Evts Desat (augmentation de plus 10 points N3-N0) | 5 (9.8) | 4 (10.3) | 1 (8.3) | 1.00 |
| Evts Desat (augmentation de plus 5 points N3-N0) | 8 (15.7) | 6 (15.4) | 2 (16.7) | 1.00 |
| Evts Desat (augmentation de plus 1 point N3-N0) | 19 (37.3) | 16 (41) | 3 (25) | 0.50 |
| Nuit 0 | | | | |
| « Evts Desat » | 0 [0 ; 2] | 1 [0 ; 2] | 0 [0 ; 2.5] | 0.69 |
| « Evts Resp » | 0 [0 ; 4] | 0 [0 ; 4] | 0 [0 ; 3.5] | 0.87 |
| IAH (nb/h) | 22 [12 ; 28.7] | 24.1 [18.9 ; 33] | 8.9 [6 ; 10] | <.01 |
| ODI (nb/h) | 12 [6 ; 19] | 14 [11 ; 23] | 6 [2.5 ; 8] | <.01 |
| Temps SpO2 < 90% (% durée d'analyse) | 1.3 [0.2 ; 3.4] | 1.3 [0.4 ; 4.9] | 1.5 [0.1 ; 3.2] | 0.70 |
| SpO2 moyenne (%) | 93 [91 ; 94] | 93 [91 ; 94] | 93 [91.5 ; 93.5] | 0.50 |
| SDNN (ms) | 115 [89 ; 139] | 118 [93 ; 139] | 95 [83 ; 126] | 0.22 |
| VLF (msec ²) | 2963 [1435 ; 6392] | 3192 [1303 ; 6392] | 2848.5 [2242 ; 7318] | 0.89 |
| LF (msec ²) | 218 [75 ; 667] | 254 [87 ; 559] | 156.5 [72 ; 727.5] | 0.89 |
| HF (msec ²) | 60 [29 ; 140] | 62 [33 ; 136] | 53 [25 ; 298.5] | 0.78 |
| LF / HF | 3.3 [1.3 ; 5.1] | 3.9 [1.4 ; 5.5] | 1.6 [1.2 ; 4.6] | 0.49 |
| Bradycardie | 2 (3.9) | 2 (5.1) | 0 (0) | 1.00 |
| Pauses | 23 (45.1) | 16 (41) | 7 (58.3) | 0.29 |
| TV paroxystique | 2 (3.9) | 2 (5.1) | 0 (0) | 1.00 |
| Bigéminisme | 3 (5.9) | 2 (5.1) | 1 (8.3) | 0.56 |
| FA paroxystique | 1 (2) | 1 (2.6) | 0 (0) | 1.00 |
| Nuit 3 | | | | |
| « Evts Desat » | 1 [0 ; 4] | 1 [0 ; 4] | 0 [0 ; 5.5] | 0.76 |
| « Evts Resp » | 1 [0 ; 6] | 1 [0 ; 8] | 1 [0 ; 5] | 0.95 |
| IAH (nb/h) | 13.9 [8.1 ; 33] | 15 [9 ; 35.2] | 10.9 [5.5 ; 20.9] | 0.23 |
| ODI (nb/h) | 13 [4 ; 22] | 14 [6 ; 24] | 8.5 [2 ; 16.5] | 0.23 |
| Temps SpO2 < 90% (% durée d'analyse) | 0.9 [0.1 ; 5.2] | 0.9 [0.1 ; 6.2] | 1.3 [0.1 ; 3.8] | 0.85 |
| SpO2 moyenne (%) | 93 [91 ; 94] | 93 [91 ; 94] | 93 [91 ; 94] | 0.90 |
| SDNN (ms) | 71 [56 ; 99] | 71 [54 ; 97] | 72 [65 ; 102.5] | 0.63 |
| VLF (msec ²) | 674 [346 ; 1729] | 778 [353 ; 1729] | 479 [285.5 ; 1616] | 0.62 |
| LF (msec ²) | 159 [48 ; 326] | 169 [57 ; 367] | 130 [28 ; 220.5] | 0.38 |
| HF (msec ²) | 67 [21 ; 161] | 69 [21 ; 172] | 52.5 [21.5 ; 109] | 0.56 |
| LF / HF | 2.3 [0.9 ; 4] | 2 [1.1 ; 3.9] | 3.1 [0.6 ; 4.1] | 0.89 |
| Bradycardie | 1 (2) | 1 (2.6) | 0 (0) | 1.00 |
| Pauses | 18 (35.3) | 15 (38.5) | 3 (25) | 0.50 |
| TV paroxystique | 3 (5.9) | 3 (7.7) | 0 (0) | 1.00 |
| Bigéminisme | 3 (5.9) | 3 (7.7) | 0 (0) | 1.00 |
| FA paroxystique | 1 (2) | 1 (2.6) | 0 (0) | 1.00 |

Analyse comparative préalable des différents critères de jugement entre les groupes SAOS et Non SAOS pour la nuit N0 (pré-opératoire) et la nuit N3 (post-opératoire).

Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

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

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

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

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