



HAL
open science

Effet de la charge hypoxique dans la prévalence des complications cardiovasculaires chez les patients apnéiques, détermination d'un seuil et rôle du système nerveux autonome

Benjamin Faure

► To cite this version:

Benjamin Faure. Effet de la charge hypoxique dans la prévalence des complications cardiovasculaires chez les patients apnéiques, détermination d'un seuil et rôle du système nerveux autonome. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03463732

HAL Id: dumas-03463732

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03463732v1>

Submitted on 2 Dec 2021

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.



UNIVERSITE de NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

THESE

Pour l'obtention du Diplôme D'Etat de

Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de Médecine de Nice

Le jeudi 30 septembre 2021

Par

FAURE Benjamin

Né le 8 octobre 1991 à Guilhaumand-Granges (07)

Interne de D.E.S. de Pneumologie

**Effet de la charge hypoxique dans la prévalence des complications
cardiovasculaires chez les patients apnéiques,
détermination d'un seuil et rôle du système nerveux autonome**

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Charles-Hugo MARQUETTE, président du jury

Madame le Professeur Sylvie LEROY, Assesseure

Madame le Docteur Cécilia ICHIM-NOGHI, Assesseure

Monsieur le Docteur Christophe PERRIN, Assesseur

Monsieur le Docteur Emeric STAUFFER, Directeur de thèse

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

**Pédagogie
Recherche
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique
Pr. DELLAMONICA Jean
M. JOUAN Robin**

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Physiologie (44.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIEET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

**Constitution du jury en qualité de 4ème
membre**

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A mon Maître et président du Jury, **Monsieur le Professeur Charles-Hugo MARQUETTE,**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous suis très reconnaissant pour votre pédagogie de grande qualité tout au long de mon internat et notamment de votre expertise en endoscopie que vous savez transmettre avec passion. Je vous remercie pour vos conseils dans mon parcours et notamment de m'avoir permis de réaliser mon interCHU, ce qui a conduit à la réalisation de ce travail de thèse. Recevez ici l'expression de ma profonde considération.

A mon Maître et juge, **Madame le Professeur Sylvie LEROY,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse. Je suis admiratif de vos connaissances titanesques dans des domaines très variés que vous transmettez avec passion, mais également des qualités humaines dont vous faites preuve dans la relation avec vos patients. J'ai beaucoup appris lors du semestre réalisé dans votre service, travailler à vos côtés a été très stimulant et enrichissant. Je vous remercie pour votre soutien, votre écoute et pour la confiance que vous m'avez accordé qui m'a fait gagner en assurance. Soyez assurée de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon Maître et juge, **Madame le Docteur Cécilia ICHIM-NOGHI,**

Tu me fais l'honneur de juger ce travail de thèse. Je te remercie pour ta bienveillance, ta gentillesse. J'ai pu perfectionner mes connaissances à tes côtés dans les troubles respiratoires du sommeil et j'ai pu partager mon intérêt dans ce domaine avec toi. Travailler dans ton service a été un réel bonheur. Je te souhaite le meilleur à toi et ta famille.

A mon Maître et juge, **Monsieur le Docteur Christophe PERRIN,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse. Je suis admiratif de vos compétences dans le domaine des troubles respiratoires du sommeil et de la ventilation. J'ai pu assister à certaines de vos formations d'une grande qualité. Recevez ici l'expression de ma profonde considération.

A mon directeur de thèse, **Monsieur le Docteur Emeric STAUFFER,**

Je te suis extrêmement reconnaissant pour ton soutien et ton enthousiasme dès le début dans ce travail de thèse, tu m'auras permis de mettre en pratique les idées que j'avais en arrivant à Lyon. Tu as toujours trouvé des solutions lors des difficultés rencontrées. Je suis admiratif de tes qualités scientifiques et de tes connaissances en physiologie que tu sais transmettre avec brio. J'admire également ta persévérance qui vient probablement de ton âme de sportif. C'est une chance de t'avoir eu comme directeur de thèse. Ce travail à tes côtés a été très stimulant ! Je te souhaite le meilleur pour tes projets futurs.

Au service de pneumologie du CHU de Nice :

Au Dr Fernand MACONE, sur qui j'ai toujours pu compter en cas de difficulté à toute heure du jour comme de la nuit. Vous étiez le chef rassurant et toujours disponible pour ses internes. J'ai beaucoup apprécié apprendre à vos côtés ainsi que vos partages d'expériences.

Au Dr Céline SANFIORENZO, qui m'a toujours soutenu, m'a fait prendre confiance en moi. Apprendre les soins intensifs à tes côtés a été très stimulant. J'ai également beaucoup apprécié les moments de partage avec toi sur nos vies personnelles. Merci pour ta bienveillance et tes conseils d'une grande sagesse au cours de mon internat qui m'ont beaucoup apporté. Je te souhaite le meilleur dans ta nouvelle vie professionnelle.

Au Dr Johanna PRADELLI avec qui j'ai beaucoup apprécié travailler lors de mon semestre en hôpital de jour. Tu es toujours restée très abordable, je te remercie pour ton enseignement et ta gentillesse. Je te souhaite le meilleur pour ta vie future.

Au Dr Jacques BOUTROS pour ta pédagogie de grande qualité, tes conseils et ta bienveillance. Je te souhaite le meilleur pour le futur.

A toute l'équipe du service de pneumologie du CH de Cannes :

Au Dr Yannick DUVAL, merci pour ta bienveillance, ta pédagogie, ta gentillesse, tu sais mettre les internes à l'aise dès notre arrivée dans ton service. En plus d'exceller en oncologie, tu as des qualités humaines remarquables qui font de toi un modèle pour les jeunes.

Au Dr Fabien ROLLAND, véritable encyclopédie humaine, tu m'auras transmis le goût pour l'Evidence-Based-Medicine et fait renaitre en moi l'esprit de compétition sur ta célèbre application « Pneumoquizz » (au passage, je compte bien récupérer ma première place sur le podium).

Au Dr Florence LE MEUNIER, j'ai beaucoup apprécié travailler avec toi ce semestre, tu m'auras fait progresser en écho-endoscopie. Je me reconnais parfois en toi dans ton souci de bien faire les choses. J'ai apprécié également les moments conviviaux avec toi qui reste jeune d'esprit.

Au Dr Hannah GHALLOUSSI, excellente pneumo-oncologue, avec qui j'ai eu du plaisir à travailler, je te remercie pour ta bienveillance et les conseils que tu as pu me donner. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie familiale.

Au Dr Loïc LERAY, le « speedy gonzales » de la pneumologie, toujours efficace, grâce à qui j'aurai perfectionné mes compétences en EFX. Je te souhaite le meilleur pour tes projets futurs.

Au Dr Paul VERDOIRE, je suis très content de t'avoir mieux connu ce semestre. Tu es une personne formidable, tu as toujours été de bons conseils avec moi, pédagogue, à l'écoute des autres, avec des qualités relationnelles admirables avec tes patients en plus d'être un excellent pneumologue. Tu as été un exemple pour moi ! J'ai adoré travailler à tes côtés !

A toute l'équipe du service des maladies respiratoires et du sommeil de Lyon, grâce à qui j'ai passé un très bon semestre en inter-CHU.

Au Dr Thierry PETITJEAN, excellent chef de service, toujours à l'écoute des autres, avec des qualités humaines remarquables ! J'ai énormément apprécié travailler à tes côtés. Tu sais transmettre ta passion (et ta compassion) pour les patients neuromusculaires avec brio ! Grâce à ta bienveillance, les internes sont toujours très bien accueillis dans ton service. Tu auras été une très belle rencontre durant mon inter-CHU !

Au Dr Laure PETER-DEREX, excellente pédagogue et spécialiste des narcolepsies, j'ai adoré apprendre le côté neurologique des troubles du sommeil avec toi. Tu m'auras énormément aidé pour ma thèse depuis sa conception jusqu'aux dernières relectures. Je te remercie également pour tous tes conseils et ta bienveillance.

Je remercie également les Docteurs : François RICORDEAU, Pierre LECAM, Elena CHARBONNIER, Frédéric GORMAND, Hélène BASTUJI, Hakki ONEN qui ont tous fait preuve de bienveillance et de pédagogie. Travailler au sein de votre équipe a été très enrichissant.

A toute l'équipe du service de cardiologie du CHI de Fréjus et notamment,

Au Dr Florent ZETTELMAIER, excellent coronarographe qui aura consolidé mes connaissances en cardiologie qui m'ont été très utiles pour la suite de mon internat.

Au Dr Stéphanie DEFFARGES, jeune cardiologue dynamique avec qui j'ai beaucoup appris et avec qui j'ai eu du plaisir à travailler. Grâce à toi j'ai appris à réaliser les échographies cardiaques.

A mes anciens co-internes devenus docteurs aujourd'hui:

A Constance, Dr BLANDIN, tu as été une co-interne géniale ! Toujours dévouée pour les autres, consciencieuse avec ta joie de vivre (et parfois tes mésaventures !), travailler à tes côtés a été stimulant et un pur bonheur. J'ai eu la chance de passer 2 semestres avec toi, ce qui nous a permis de créer une vraie complicité et une véritable amitié. Tu es une belle personne, je te souhaite le meilleur pour le futur.

A François, maintenant Dr DURAND, réanimateur dans l'âme, tu étais un modèle de sérénité et de calme à toute épreuve.

A Juliette, Julia, Aurélien devenus aujourd'hui de très bons pneumologues.

A mes co-internes de pneumologie:

Jonathan, toujours bienveillant avec les plus jeunes, pédagogue, travailleur acharné, passionné et respectueux envers les autres, tu as toutes les qualités pour devenir un excellent médecin-chercheur. Tu as été un modèle lors de mes premiers pas au CHU et j'ai beaucoup apprécié tes conseils.

Margot, j'ai toujours admiré ton esprit d'initiative, ton dynamisme et ta grande maturité. Nous avons « grandi » ensemble depuis nos tout débuts d'internat à notre arrivée à Nice, et nous avons passé de nombreux moments de travail ensemble mais également de complicité et de délires. Tu vas être une excellente pneumologue !

Johanna et Olivier, les inséparables. Malgré quelques difficultés je ne retiens que le positif et vous souhaite le meilleur pour vos vies futures respectives.

Benoît, « frère », tu as été un super co-interne alors que je t'ai connu tout jeune, tes débuts au H2 étaient déjà très prometteurs. Tu as toujours fait preuve d'une mentalité exemplaire. Mais à côté de cela tu as aussi été un confident, un ami avec qui j'ai bien rigolé. Nous n'avons hélas partagé qu'un seul semestre ensemble mais j'ai hâte de te retrouver au prochain semestre.

Marion, une super co-interne également, très perspicace, toujours prête à aider les autres, tu m'as rendu service plus d'une fois. J'apprécie beaucoup ta compagnie, j'ai passé de très bons moments de partage avec toi.

Pauline, une très bonne mentalité, des débuts très prometteurs, je t'ai moins connu mais j'espère te retrouver lors d'un prochain semestre. Je te souhaite le meilleur pour le futur.

Laura, Hubert, Hippolyte : les nouvelles recrues de la pneumologie niçoise, je vous souhaite bon courage et le meilleur pour la suite de vos aventures.

Mais également à mes autres co-internes :

Michael, tu m'as pris sous ton aile lors de mes premiers pas au H2 et souvent aidé dans les difficultés. Je te remercie profondément pour la bienveillance dont tu as fait preuve. Tu es une personne brillante et très humaine que j'admire beaucoup. Je vous souhaite que du bonheur avec Nelly dans votre nouvelle vie de famille.

Marine avec qui j'ai fait mes premiers pas au H2. J'ai beaucoup apprécié progresser avec toi, outre le travail, nous avons passés des supers soirées et moments de partage à l'internat de Pasteur.

Romain, une très belle rencontre, nous avons été solidaire tous les 2 lors de notre dernier semestre où l'on a chacun achevé nos thèses respectives. J'ai passé de super journées en stage avec toi, et j'ai adoré ton humour noir, ne change pas !

Gloria, « Gloglo » tu es une personne formidable, consciencieuse, avec un altruisme que je n'avais encore jamais vu ! Toujours prête à rendre service, tu m'auras soutenu et aidé plus d'une fois. Tu vas devenir une excellente médecin ! J'ai eu de la chance de passer mon dernier semestre avec Romain et toi, j'ai adoré votre compagnie !

Andréa et Guillaume, mes co-internes lyonnais, j'ai passé un très bon semestre en votre compagnie.

A mes amis :

A ceux de l'externat :

Thomas mon ami d'enfance que j'ai retrouvé en arrivant à Lyon et avec qui j'ai passé ma PACES et mes premières années de médecine. La 1^{ère} année n'aurait pas été la même sans toi. Tu as été un soutien sans faille dans cette aventure. Je te souhaite le meilleur dans ta vie de famille.

Au groupe d'amis de l'externat : **Aissatou, Victor, François-Louis, Clément, Shivani, Alexis, Thomas.P, Célia, Geoffrey** avec qui j'ai passé des super soirées et des moments inoubliables.

Anne-Claire et Kadia, nous avons très vite formé un super trio et partagé, outre nos groupes de travail stimulant qui m'ont beaucoup aidé pour l'ECN, des sorties, des voyages inoubliables notamment au Mexique ou encore aux îles canaries. J'ai eu de la chance de vous rencontrer. Malgré nos chemins dans des villes différentes, notre amitié perdure et perdurera encore longtemps !

Alexandre, le triathlète qui m'a suivi à Nice et avec qui je partage depuis la D4 ma passion pour la course à pied. Les séances avec toi sont toujours stimulantes car la barre toujours très élevée. J'espère que l'on pourra faire le prochain marathon Nice-Cannes ensemble !

A ceux de l'internat :

Aux amis de l'internat de Pasteur avec qui j'ai partagé mon début d'internat, j'ai passé un agréable semestre en arrivant à Nice grâce à vous.

Jimmy avec qui je partage mon goût pour l'aventure à travers la célèbre émission d'aventure.

Au groupe d'amis "la famiglia" rencontré peu de temps après être arrivé à Nice, avec qui j'ai passé de supers soirées, voyages et des moments inoubliables.

David, j'ai eu de la chance de te rencontrer, tu es un ami en or, j'ai toujours pu compter sur toi.

Aux amis de l'internat de Cannes grâce à qui j'ai passé un très bon semestre,

Seb, tu es quelqu'un de formidable, très attentionné pour les autres, j'ai eu de la chance de passer un semestre avec toi.

Aux amis de l'internat de Fréjus avec qui j'ai passé de très bonnes soirées.

Aux amis de l'internat Dugougeon à Lyon : Audrey, Guy, Giacomo avec qui j'ai partagé des supers moments et qui m'ont vu préparer cette thèse et qui m'ont soutenu tout du long. J'ai rencontré ici de véritables amis :

Valentin, tu as été une très belle rencontre, avec qui je partage beaucoup de points communs. Tu m'as toujours soutenu dans les moments difficiles. En un semestre nous nous sommes liés d'une amitié solide qui je l'espère perdurera longtemps.

Maeva, j'ai énormément apprécié ta compagnie à l'internat et nos soirées sérieuses. Nous avons partagé beaucoup de moments ensemble à l'internat qui nous ont presque fait oublier le confinement.

Adam, j'ai eu la chance de te rencontrer durant ce semestre. Tes débuts sont déjà très prometteurs, tu vas devenir un excellent pneumologue, j'en suis certain !

A ma famille :

A ma mère, qui m'a toujours encouragé, soutenu et a fait preuve d'une dévotion immense tout au long de mes études. Je te dois beaucoup, tu as toujours fait le maximum pour Florian et moi. Nous avons la chance d'avoir une mère comme toi.

A mon père, c'est peut-être ton intérêt pour la santé qui m'a donné l'envie de me lancer dans ces longues études. Bien que tu n'exprimes peu tes sentiments, je sais que tu es fier de moi.

A mon frère Florian, tu as été une source d'inspiration et mon exemple lorsque j'étais plus jeune. Tu m'as donné le goût pour le travail à travers ta persévérance et ta motivation durant tes propres études. Tu as su me donner l'ambition pour débiter ces longues études. Sans toi je n'en serais sûrement pas là aujourd'hui.

A ma tante et marraine Josiane, et mon oncle François : Je vous serai toujours extrêmement reconnaissant pour tout ce que vous avez fait pour moi au début de mes études de médecine lorsque je suis arrivé à Lyon. Vous m'avez toujours très bien accueilli et vous avez cru en moi. Sans vous je n'en serai peut-être pas là aujourd'hui.

A ma grand-mère Josette : Tu m'as soutenu et tu as toujours été fière de moi. J'ai apprécié les leçons de vie que tu m'as transmis et notamment ta bienveillance envers les autres.

A ma petite cousine Tiffany, avec qui dès mon plus jeune âge, j'ai créé une grande complicité. Nous avons passé chaque été ensemble puis nous avons grandi et nos chemins se sont séparés. J'ai été très heureux de te revoir et d'assister à ton mariage cet été. Je te souhaite le meilleur dans ta vie de famille.

A mon cousin Rémy qui a été un modèle pour moi et m'a sûrement transmis la vocation du métier. J'ai toujours été fasciné lorsque je t'entendais parler de médecine. J'admire ton humilité, toi qui est si brillant. Je suis très fier de ton parcours. Je te souhaite le meilleur pour toi et ta grande famille.

Table des matières

ABSTRACT	17
LISTE DES ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	20
MATERIEL ET METHODES	22
1) Type d'étude	22
2) Population	22
3) Aspects éthiques	22
4) Données recueillies	22
a. Données cliniques et critère de jugement principal	22
b. Enregistrements par polysomnographie	23
c. Analyse de la VFC	23
d. Paramètres d'hypoxémie nocturne	24
5) Analyses statistiques	24
RESULTATS	25
1) Description de la population	25
2) Détermination des seuils d'hypoxémie en fonction des courbes ROC	26
3) Comparaison entre les patients hypoxémiques et non hypoxémiques	27
a. Caractéristiques cliniques.....	27
b. Activité du système nerveux autonome	27
c. Corrélation entre hypoxémie et activité du SNA	29
d. Complications cardiovasculaires	29
4) Comparaison des patients avec et sans complication cardiovasculaire	30
DISCUSSION	31
ANNEXES	34
BIBLIOGRAPHIE	36
SERMENT D'HIPPOCRATE	39
RESUME	40

ABSTRACT

Introduction:

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common condition causing intermittent nocturnal hypoxemia and sleep fragmentation. It is associated with cardiovascular (CV) complications, the pathophysiological mechanisms of which could involve dysfunction of the autonomic nervous system (ANS). The apnea-hypopnea index (AHI) is used to assess the severity of OSA. However, it was recently demonstrated that hypoxemia would be a better parameter to assess CV morbidity and mortality, in particular the hypoxic burden (HB) taking into account the duration, the frequency and the intensity of oxygen desaturations. However, no severity threshold has been established yet. The objectives of our study were 1) to define a HB threshold from which an increase in the prevalence of CV complications is observed 2) using this threshold, to explore the role of ANS dysfunction as a pathophysiological link between hypoxemia and CV complications.

Material and methods:

A total of 117 patients with a moderate to severe OSA diagnosis were enrolled between January 2018 and December 2019 in the sleep center of Lyon. The occurrence of a CV complication was assessed within 10 years before OSA diagnosis. HB was calculated as the area between the line passing through the 90% SpO₂ threshold and the curve of oximetry values below 90%. ROC curves were used to determine the cutoff value of HB with the best sensitivity (Se) and specificity (Sp) for predicting the prevalence of CV events. Heart rate variability (HRV) analysis based on polysomnograms' ECG was used to measure ANS activity

Results:

The optimal cut-off value for HB was 1163.5%.s (AUC = 0.712, $p < 0.001$) with Se and Sp of 66.7% and 76.3%, respectively. When separating the patients according to this hypoxemia threshold, significant differences were found concerning several HRV indices. Significant correlations between HB and some markers of ANS activity were found, independently of AHI and arousal index.

Conclusion:

In patients with moderate to severe OSA, a HB greater than 1163.5%.s is associated with a higher prevalence of CV complications. The increase in ANS activity associated with nocturnal hypoxemia and not with sleep fragmentation suggests a proper effect of hypoxemia on autonomic activity. Our study confirms that AHI should not be the only parameter to assess the severity of OSA, particularly in terms of CV risk.

LISTE DES ABREVIATIONS

AVC Accident vasculaire cérébral

CH Charge hypoxique

CV Cardiovasculaire

ECG Electrocardiogramme

EEG Electroencéphalogramme

EMG Electromyogramme

EOG Electro-oculogramme

FA Fibrillation auriculaire

FC Fréquence cardiaque

FDRCV Facteur de risque cardiovasculaire

HF High frequency

HTA Hypertension artérielle

IAH Index d'apnée-hypopnée

IC Insuffisance cardiaque

IDO Index de désaturation en oxygène

IMC Indice de masse corporelle

IME Index de micro-éveils

LF Low frequency

PA Pression artérielle

PPC Pression positive continue

PSG Polysomnographie

ROC Receiver operating characteristic

SAOS Syndrome d'apnée obstructif du sommeil

SNA Système nerveux autonome

SpO2 Saturation pulsée en oxygène

T90 Temps avec SpO2 nocturne inférieur à 90%

VAS Voies aériennes supérieures

VFC Variabilité de la fréquence cardiaque

VLF Very low frequency

Introduction:

Le syndrome d'apnée obstructif du sommeil (SAOS) est un trouble respiratoire qui se caractérise par des épisodes récurrents d'obstruction complète (apnée) ou partielle (hypopnée) des voies aériennes supérieures (VAS) durant le sommeil. Ces perturbations du flux respiratoire peuvent entraîner une fragmentation du sommeil et une diminution de l'oxygénation du sang ou hypoxémie, se traduisant par une baisse de la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) durant quelques secondes (1). Le SAOS est une affection fréquente qui concernerait, dans sa forme modérée à sévère (Index d'apnée-hypopnée (IAH) $\geq 15/h$), 23.4% des femmes et 49.7% des hommes entre 40 et 85 ans, représentant ainsi un véritable problème de santé publique (2). L'IAH correspond au nombre d'apnées et/ou d'hypopnées par heure de sommeil et constitue le paramètre actuellement utilisé pour diagnostiquer et évaluer la sévérité du SAOS (3) conditionnant également la prise en charge.

Les patients présentant un SAOS sévère (IAH $\geq 30/h$) non traité présentent un risque accru d'évènements cardiovasculaires (CV) (4). En effet, le SAOS augmente le risque de coronaropathie de 68% (5) et le risque de développer une insuffisance cardiaque (IC) de 58% (5). Le risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) est multiplié par 4,3 (6) et le risque de survenue d'une fibrillation auriculaire (FA) est multiplié par 4 (7). Le mécanisme physiopathologique le mieux corrélé au développement des maladies CV est la dysfonction du système nerveux autonome (SNA) (8) pouvant être lié à la fragmentation du sommeil (9) et à l'hypoxémie intermittente (10). Toutefois, bien qu'il soit actuellement admis que le SAOS constitue un facteur de risque indépendant de maladies CV (11), l'efficacité du traitement par pression positive continue (PPC) pour la prévention secondaire des pathologies CV n'a pas été démontrée dans les études où la sévérité du SAOS était basée sur l'IAH (12) (13).

Récemment, il a été mis en évidence que l'hypoxémie nocturne pourrait être un meilleur paramètre pour évaluer la sévérité du SAOS en termes de morbi-mortalité CV par rapport à l'IAH classiquement utilisé (14) (15). Différents marqueurs pour quantifier cette hypoxémie ont été étudiés : le temps avec SpO₂ nocturne inférieur à 90% (T90) s'est montré être un prédicteur indépendant et robuste de mortalité chez des patients insuffisants cardiaques présentant un syndrome d'apnée du sommeil central (16). Baumert et al. ont rapporté qu'un T90 élevé était significativement associé à la mortalité CV chez des sujets âgés de sexe masculin non sélectionnés sur la base de l'IAH en polysomnographie (PSG) (17). En revanche, l'index de désaturation en oxygène qui correspondait au nombre de désaturations d'au moins 4% par heure de sommeil n'était pas associé à la mortalité CV. Un marqueur plus récent prenant en compte à la fois la durée, la fréquence et la profondeur des désaturations en oxygène, appelé « charge hypoxique » (CH) et correspondant, sur une courbe d'oxymétrie, à l'aire comprise entre la droite passant par le seuil de SpO₂ de 90% et la courbe des valeurs de SpO₂

inférieures à 90% (**figure 1**) s'est montré être un prédicteur indépendant de prévalence des maladies CV dans le SAOS contrairement à l'IAH (18).

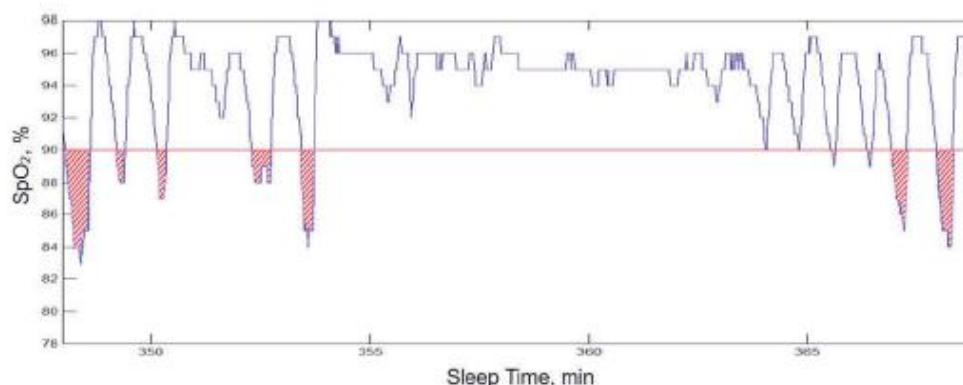


Figure 1 : Représentation de la charge hypoxique sur une courbe d'oxymétrie nocturne : aire comprise entre la courbe des valeurs de SpO₂ inférieures à 90% et la droite d'ordonnée $y = 90\%$: représentée ici par la zone hachurée et correspondant à la « charge hypoxique ».

La CH dans le SAOS est impliquée notamment dans le développement de l'insuffisance cardiaque mais le mécanisme physiopathologique en est mal compris (15). L'hypoxémie nocturne intermittente secondaire aux apnées et hypopnées pourrait stimuler l'activité du SNA en vue d'une hyperventilation et d'une élévation tensionnelle afin d'augmenter la perfusion des organes et de maintenir leur oxygénation (19) (20) .

Le meilleur moyen pour mesurer l'activité du SNA de manière non invasive est l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). La VFC représente le reflet de l'influence des systèmes sympathiques et parasympathiques sur la fréquence cardiaque (21) (22) par le biais de leur action sur le nœud sino auriculaire (23). La dysfonction du SNA avec notamment une faible activité du tonus parasympathique mesurée en utilisant la VFC est impliquée dans le développement des maladies CV (24).

Au total, l'identification de paramètres de sévérité du SAOS autres que l'IAH, qui ne rend pas toujours compte de la gravité de cette affection en termes de morbi-mortalité CV (15) (16) est un enjeu important pour le diagnostic et le traitement du SAOS. L'hypoxémie nocturne associée à cette pathologie est connue pour être responsable d'une part importante des complications CV et notamment par le biais de son effet sur la dérégulation du SNA. Il existe plusieurs indices d'hypoxémie nocturne dans le SAOS mais il ne semble pas encore avoir émergé de marqueur avec un seuil au diagnostic clairement associé aux complications CV. Les objectifs de notre étude étaient de 1) déterminer chez des patients présentant un SAOS modéré à sévère, un seuil de CH à partir duquel il est observé une augmentation de la prévalence des complications CV 2) vérifier le rôle du SNA comme lien physiopathologique entre hypoxémie et complications CV.

Matériel et méthodes :

1) Type d'étude :

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique réalisée au centre du sommeil et des maladies respiratoires des Hospices Civils de Lyon (HCL) (hôpital de la Croix-Rousse) chez des patients ayant bénéficié d'une PSG entre janvier 2018 et décembre 2019.

2) Population

Cent dix-sept patients adressés pour suspicion de SAOS et confirmé par une PSG dans une forme modérée à sévère ($IAH \geq 15$) ont été inclus. Les critères d'inclusion comprenaient : un âge minimum de 18 ans, une durée de sommeil d'au moins 6h, une efficacité de sommeil d'au moins 75%. Etaient exclus les patients qui avaient été traités antérieurement par PPC ou orthèse d'avancée mandibulaire, ceux sous oxygénothérapie nocturne, ceux ayant une pathologie du sommeil susceptible d'induire une modification du SNA (syndrome des jambes sans repos, mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil, narcolepsie de type 1 et de type 2). Les patients dont l'enregistrement nocturne présentait un signal de SpO2 et/ou d'ECG ininterprétables (artéfacts) étaient également exclus.

3) Aspects éthiques

Les patients ont été informés de l'utilisation de leurs données à des fins de recherche via l'envoi d'une fiche d'information, et ont pu exercer leur droit d'opposition. Le comité local d'éthique des HCL a été sollicité et l'étude a été menée en respectant la déclaration d'Helsinki. Le traitement des données était conforme à la méthodologie de recherche MR004.

4) Données recueillies

a. Données cliniques et critère de jugement principal

Les données cliniques suivantes ont été recueillies dans les dossiers médicaux : âge, sexe, poids, taille, pathologie(s) du sommeil, traitements, antécédents médicaux, symptômes associés au SAOS, consommation de tabac, d'alcool. Les résultats aux auto-questionnaires (Echelle de somnolence d'Epworth, Echelle de Fatigue de Pichot, Echelle de somnolence ODSI) ont été recueillis. La prévalence des complications CV a été définie à partir du recueil des antécédents lors de l'hospitalisation pour réaliser la PSG mais également par l'analyse du dossier médical. La présence d'au moins une complication cardiovasculaire en lien avec le SAOS (coronaropathie, IC, AVC, FA) survenue dans les 10 ans précédant le diagnostic était le critère de jugement principal pour déterminer les seuils d'hypoxémie.

b. Enregistrements par polysomnographie :

Les patients ont été hospitalisés et ont bénéficié d'une polysomnographie complète (Montage EEG bipolaire (Fp2-C4, C4-T4, T4-O2, Fz-Cz, Cz-Pz), EOG, EMG du menton, EMG des jambiers antérieurs droits et gauches, canule de pression nasale, thermistance naso-buccale, sangles thoraco-abdominales, électrocardiogramme (ECG), saturomètre, micro). Les enregistrements ont été analysés sur le logiciel *Natus neurology version 7.1* et ont tous été scorés par le même opérateur selon les règles de l'AASM (3).

Les paramètres suivants ont été relevés : temps total de sommeil, heure de début du sommeil, latence d'endormissement, efficacité du sommeil, nombre et type des anomalies respiratoires, index d'apnées-hypopnées, index de micro-éveils (IME), durée (en minutes et %) des différents stades de sommeil.

c. Analyse de la VFC :

Cette méthode se base sur les variations de durée des intervalles RR d'un battement à l'autre sur l'ECG, (25) (intervalle entre 2 ondes R de 2 complexes QRS consécutifs). L'analyse de la VFC a fait l'objet d'une standardisation et plusieurs indices permettent de caractériser celle-ci à travers une analyse dans le domaine temporel et fréquentiel (26). Des indices de VFC élevés sont généralement des signes de mécanismes autonomiques efficaces alors qu'une VFC réduite est plutôt associée à une dysfonction du SNA (27). Le **tableau annexe 1** résume les indices utilisés dans notre étude et leur signification. Pour les indices fréquentiels, l'utilisation de la transformée de Fourier permet de classer les variations de l'intervalle RR par bandes de fréquence (**figure annexe 1**) permettant d'individualiser notamment les basses fréquences (LF) où les activités du système sympathique et parasympathique à destination cardiaque sont toutes les 2 représentées, et les hautes fréquences (HF) représentant l'activité du système parasympathique. Cela permet d'obtenir le rapport entre les basses fréquences et les hautes fréquences (LF/HF) qui est un marqueur de la balance sympatho-vagale (26) : des valeurs supérieures à 1 sont en faveur d'une prédominance du système sympathique alors que des valeurs inférieures à 1 sont en faveur d'une prédominance du système para sympathique.

Dans notre étude, les tracés des ECG de PSG ont été exportés sur le logiciel *Kubios HRV Standard 3.4.3* déjà utilisé pour l'analyse de l'activité du SNA pendant le sommeil (28). Afin de rendre comparable les tracés, ils ont été analysés une demi-heure après l'endormissement et pendant une durée de 5h comme cela a déjà été fait lors de l'analyse de la VFC pendant le sommeil (29). Il a été obtenu ainsi les indices traditionnels (temporels et fréquentiels) de VFC en analyse linéaire pour chaque enregistrement de PSG.

d. Paramètres d'hypoxémie nocturne :

L'index de désaturation en oxygène d'au moins 3% (IDO) qui a déjà montré sa corrélation avec l'IAH (30), le temps avec SpO₂<90% (T90) (16)(17) et la SpO₂ moyenne (31) ont été directement obtenus à partir de l'enregistrement par PSG grâce au logiciel *Natus*. La charge hypoxique (CH), en %s a été calculée comme l'aire comprise sous une droite passant par des seuils variables de SpO₂ (90 ; 92 ; 94 et 95%) et la courbe de SpO₂ du patient sous ce seuil enregistrée lors de la PSG. Le paramètre d'hypoxémie retenu comme étant le plus pertinent pour déterminer un seuil et séparer la population a été la CH étant donné sa meilleure association aux maladies CV (15) (18) et le seuil de SpO₂ de 90%, classiquement utilisé pour définir la désaturation a été retenu. Pour ce seuil, l'indice de charge hypoxique (ICH) en % a été calculé comme la CH sous le seuil de 90%, divisée par le temps total de

sommeil (18): Indice de charge hypoxique (%) =
$$\frac{\sum_{t=t_0}^{t_n} (90\% - SpO_{2t})}{TST}, \text{ if } SpO_{2t} < 90\%$$

Les valeurs les plus élevées correspondent à une charge hypoxique plus importante. Les tracés de SpO₂ nocturnes des PSG ont été exportés sur le logiciel *LabChart 8 (ADInstruments)* afin d'obtenir à chaque seconde la valeur de SpO₂ correspondante, et les calculs d'aire entre les courbes ont été réalisés avec le logiciel *prism 6.0 (Graphpad)*.

5) Analyses statistiques

Les données quantitatives ont été décrites sous forme de moyenne et d'écart-type ou de médianes et de quartiles selon la nature de leur distribution. Les données qualitatives ont été décrites sous forme d'effectifs et de fréquences.

Des courbes ROC ont été utilisées pour déterminer les valeurs seuil des différents marqueurs d'hypoxémie permettant de discriminer avec la plus grande spécificité et sensibilité les patients apnéiques atteints de complication cardio vasculaire ou non.

Une série d'analyses univariées a été utilisée pour comparer entre les 2 groupes de patients (hypoxémiques et non hypoxémiques, selon le seuil déterminé précédemment) les complications cardiovasculaires, l'activité du SNA et les scores des différents questionnaires.

Des tests t de Student pour échantillons indépendants ont été utilisés pour les comparaisons de moyennes (variables quantitatives) entre les groupes lorsque l'effectif des groupes était important (supérieur à 30) ; lorsque l'effectif des groupes était inférieur, des tests U de Mann Whitney (non paramétriques) ont été utilisés. Des tests du khi² ont été utilisés pour les comparaisons de proportions (variables qualitatives). Des corrélations bivariées entre différentes variables quantitatives ont été estimées avec les coefficients de Pearson ou de Spearman. Une régression linéaire multivariée a été réalisée pour prendre en compte d'éventuels facteurs de confusion (IME, IAH) pouvant modifier l'activité du SNA. Les valeurs de p < 0,05 (risque α) ont été considérées comme statistiquement significatives. Le logiciel utilisé a été SPSS V-22 (IBM).

Résultats :

1) Description de la population :

Les caractéristiques générales de la population sont décrites dans le **tableau 1**. Il s'agissait principalement d'hommes (76,1%), en surpoids (IMC moyen de 28,7 kg/m²) avec un âge moyen de 49,6 ans et présentant un SAOS sévère (60% des patients). L'IAH moyen était de 37,6/h. L'HTA était le facteur de risque cardiovasculaire (FDRCV) le plus représenté (41% des patients). La majorité des patients n'avait pas de somnolence diurne excessive (56,7% des patients avaient un score à l'échelle d'Epworth < 11). La durée totale de sommeil était en moyenne de 7,1h avec une efficacité de sommeil moyenne de 89,5%. Les différents stades de sommeil étaient représentés dans leurs proportions habituelles. On retrouvait une fragmentation du sommeil importante avec un IME moyen de 31,3/h. Parmi les 117 patients, 24 (20,5%) avaient présenté au moins une complication CV (**tableau 2**).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Données cliniques	Age (année)	49,6 ± 12,9
	Sexe masculin (%)	76,1
	IMC (kg/m ²)	28,7 ± 6,5
	FC diurne au repos (batt/min)	77,9 ± 15,1
	PA diurne au repos(syst/diast)	136/79 ± 20/14
	SpO ₂ diurne (%)	96,5 ± 1,8
Facteurs de risques cardiovasculaires	HTA (%)	41
	Diabète (%)	13,7
	Dyslipidémie (%)	25,6
	Tabagisme actif (%)	24,8
Données des questionnaires	Proportion de patients somnolents : Epworth ≥ 11 (%)	43,3
	Score sur l'échelle de somnolence d'Epworth	9,6 ± 5,2
	Score sur l'échelle de somnolence d'ODSI	7 ± 5,6
	Score sur l'échelle de fatigue de Pichot	11,8 ± 8,2
Données polysomnographiques	Temps total de sommeil (TTS) (heures)	7,1 ± 0,8
	Efficacité du sommeil (%)	89,5 ± 6,9
	Stade 1 (% du TTS)	3,6 ± 2,3
	Stade 2 (% du TTS)	54,8 ± 10,3
	Stade 3 (% du TTS)	21,3 ± 8,1
	Sommeil paradoxal (% du TTS)	20,2 ± 6,2
	Index de micro-éveil	31,3 ± 15,4
	IAH	37,6 ± 20,4
Index de désaturation en oxygène (IDO)	25,3 ± 23,7	

IMC : indice de masse corporel, FC : Fréquence cardiaque, PA : Pression artérielle, HTA : Hypertension artérielle, TTS : Temps Total de Sommeil

2) Détermination des seuils d'hypoxémie en fonction des courbes ROC :

Pour chacun des paramètres d'hypoxémie, il a été déterminé à partir de courbes ROC, le seuil ayant la meilleure sensibilité et spécificité pour prédire la prévalence des complications cardiovasculaires (tableau annexe 2). La valeur seuil optimale (meilleure discrimination) de la CH sous 90% de SpO₂ calculée à partir de la courbe ROC (ASC = 0,712, $p < 0,001$), était de 1163,5 % . s (**Figure. 2**). La sensibilité et la spécificité étaient de 66,7% et 76,3%, respectivement lors de l'utilisation d'un niveau de CH supérieur à cette valeur seuil pour prédire la présence ou non des complications CV chez les patients apnéiques. La spécificité n'était pas meilleure en utilisant d'autres seuils (de 92 à 95%) pour calculer la CH. Parmi les autres paramètres d'hypoxémie, celui qui avait le seuil le plus spécifique pour prédire les complications CV était le temps de sommeil passé avec une SpO₂ inférieure à 90% qui était de 13,69 minutes (Se=66,7%, Sp=77,4%). En revanche, l'index de désaturation en oxygène d'au moins 3% (IDO3%) n'a pas montré d'association significative avec la prévalence des complications CV.

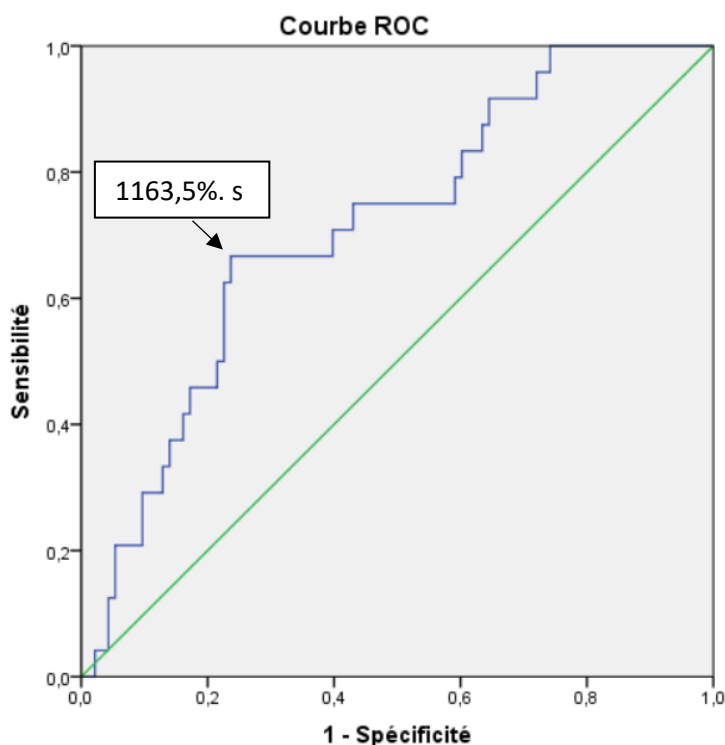


Figure 2. Courbe ROC de la relation entre la charge hypoxique sous 90% de SpO₂ et la prévalence des complications cardiovasculaires (aire sous la courbe : 0,712 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,602–0,823 ; $p < 0,001$).

3) Comparaison entre les patients hypoxémiques et non hypoxémiques

A partir du seuil de CH sous 90% de 1163,5%.s, les patients ont été séparés en 2 groupes : ceux avec une CH inférieure à ce seuil étaient considérés comme non hypoxémiques (N=79) et ceux avec une CH supérieure étaient considérés comme les patients apnéiques hypoxémiques (N=38). Ce seuil était proche du 2^e tercile (1034,3%.s) séparant la population en 2/3 de patients non hypoxémiques et 1/3 de patients hypoxémiques.

a. Caractéristiques cliniques

Le tableau 2 compare les différentes caractéristiques des patients entre les 2 groupes. Les patients les plus hypoxémiques étaient plus âgés et présentaient un IMC plus élevé. Leur sommeil était plus fragmenté avec un IME et un IAH plus élevés. Il n'y avait pas de différence significative concernant la somnolence diurne entre les 2 groupes. Les patients hypoxémiques étaient plus hypertendus mais il n'y avait pas de différence significative concernant les autres FDRCV.

b. Activité du système nerveux autonome

Les différents paramètres mesurant l'activité du SNA ont été comparés entre les 2 groupes (**tableau 2**).

Concernant l'analyse temporelle de la VFC, la moyenne des intervalles RR était plus basse chez les patients les plus hypoxémiques (935,3 ms VS 991,3 ms, $p < 0.05$) reflétant une fréquence cardiaque plus élevée au cours du sommeil, leur indice SDNN caractérisant l'activité globale du SNA était significativement plus élevé.

Concernant l'analyse fréquentielle de la VFC, la puissance totale, les très basses fréquences (VLF), les basses fréquences (LF) et les hautes fréquences (HF) étaient significativement plus élevées dans le groupe de patients hypoxémiques avec une différence plus marquée concernant les très basses fréquences (VLF) ($p = 0.001$). Le rapport LF/HF était élevé (> 1) dans les 2 groupes avec une tendance à un rapport plus élevé dans le groupe le plus hypoxémique (2,16 VS 1,87, $p = 0.233$) témoignant d'une prédominance du système sympathique dans les 2 groupes sans différence significative. L'usage des bêtabloquants, traitement pouvant modifier l'analyse de la VFC, ne différait pas de manière significative entre les 2 groupes.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients hypoxémiques VS non hypoxémiques

		Patients hypoxémiques (N=38)	Patients non hypoxémiques (N=79)	valeur de p
Caractéristiques des patients	Hommes (%)	81,6	73,4	0,333
	Âge (années)	55 ± 13,2	47 ± 12,1	0,001
	IMC (kg/m ²)	31,4 ± 8,3	27,4 ± 5	0,002
	Traitement par bêtabloquant (%)	23,7	10,1	0,051
Facteurs de risque cardiovasculaires	HTA (%)	57,9	32,9	0,01
	Diabète (%)	21,1	10,1	0,107
	Dyslipidémie (%)	36,8	20,3	0,054
	Tabagisme actif (%)	24,3	26,7	0,79
Echelles de somnolence	Score d'Epworth	9,1 ± 5	9,9 ± 5,3	0,491
	Echelle d'ODSI	7,6 ± 5,1	6,8 ± 5,8	0,498
Paramètres de PSG	Index de micro-éveil	41,4 ± 18,7	26,5 ± 10,7	<0,0001
	IAH	56,4 ± 20,9	28,6 ± 12,5	<0,0001
Complications cardiovasculaires (N=24)	≥ 1 complication CV (%)	42,1	10,1	<0,0001
	Coronaropathie (%)	18,4	3,8	0,008
	FA (%)	10,5	1,3	0,02
	Insuffisance cardiaque (%)	7,9	0	0,011
	AVC (%)	7,9	5,1	0,545
Paramètres de VFC	Moyenne des intervalles RR (ms)	935,3 ± 143,5	991,3 ± 116,7	0,026
	SDNN (ms)	66,1 ± 35,2	52,9 ± 22,9	0,017
	RMSSD (ms)	66 ± 44,6	54,1 ± 29,9	0,091
	Puissance totale (ms ² /Hz)	5530,5 ± 5958,8	3330,2 ± 3053,5	0,009
	VLF (ms ² /Hz))	525,1 ± 456,1	300,4 ± 224,1	0,001
	LF (ms ² /Hz)	3084,8 ± 3651,6	1802,7 ± 1690,7	0,01
	HF (ms ² /Hz)	1918,2 ± 2078,2	1257,9 ± 1353,3	0,041
	Ratio LF/HF	2,16 ± 1,41	1,87 ± 1,10	0,233

HTA : Hypertension artérielle ; IAH : Index d'apnée-hypopnée; CV : Cardiovasculaire

c. Corrélation entre hypoxémie et activité du SNA :

Des corrélations entre la charge hypoxique sous 90% et les paramètres d'activité du SNA ont été recherchées. Plusieurs corrélations significatives ont été retrouvées : négative pour le RR moyen ($R = -0.208$, $p=0.024$), positives pour le SDNN ($R = 0.195$, $p=0.035$) et pour l'indice VLF ($R = 0.261$, $p=0.004$). La corrélation était à la limite de la significativité pour la puissance totale ($R=0.179$, $p=0.05$). De la même façon des corrélations entre l'IAH et les indices de VFC ont été recherchées : des corrélations significatives ont été mises en évidence avec le RR moyen ($R = -0.225$, $p=0.015$), le SDNN ($R = 0.228$, $p=0.013$), la puissance totale ($R = 0.222$, $p=0.016$), LF ($R=0.241$, $p=0.009$) et VLF ($R=0.310$, $p=0.001$). Enfin entre l'IME et les indices de VFC, des corrélations existaient avec le RR moyen ($R=-0.234$, $p=0.011$) et VLF ($R=0.200$, $p=0.031$).

Afin de vérifier si le traitement par bêtabloquants (17 patients) ne modifiait pas les paramètres de VFC, tous les indices de VFC ont été comparés entre les patients sous bêtabloquants et ceux qui n'en prenaient pas (**tableau annexe 3**). Aucune différence significative n'a été trouvée entre les 2 groupes.

Pour évaluer l'effet de l'IAH et de l'IME (qui étaient significativement différents entre sujets hypoxémiques et non hypoxémiques) sur la relation entre charge hypoxique et activité du SNA nous avons réalisé une régression linéaire multivariée en utilisant les paramètres VLF et la puissance totale (représentant l'activité globale du SNA) comme variables indépendantes. Pour l'indice VLF, le modèle était significatif ($R^2 = 0.174$, $p=0.028$), il en était de même avec la puissance totale ($R^2=0.158$, $p=0.001$) : la charge hypoxique restait indépendamment associée avec l'indice VLF et avec la puissance totale.

d. Complications cardiovasculaires

Chacune des complications cardiovasculaires a été comparée entre les 2 groupes (**tableau 3**). Parmi les patients les plus hypoxémiques, une proportion significativement plus importante de patients avait présenté au moins une complication cardiovasculaire 10 ans auparavant par rapport aux moins hypoxémiques (42,1% VS 10,1%, $p<0,0001$). La coronaropathie, la FA et l'IC étaient significativement plus fréquentes dans le groupe hypoxémique avec une différence plus marquée pour la coronaropathie (18,4% VS 3.8%, $p = 0.008$). Il n'y avait pas de différence significative concernant les antécédents d'AVC entre les 2 groupes ($p=0.545$).

4) Comparaison des patients avec et sans complication cardiovasculaire

Etant donné un IAH et un IME significativement plus élevé chez les patients les plus hypoxémiques pouvant expliquer la prévalence de complications CV plus élevée dans ce groupe, afin d'étudier si ces paramètres étaient associés à la prévalence des complications CV, la population a été séparée entre les patients ayant présenté au moins une complication CV et ceux n'en ayant pas présenté et ces paramètres ont été comparés entre ces 2 groupes (**tableau 3**). L'IAH et l'IME ne différaient pas de manière significative entre les 2 groupes. En revanche la charge hypoxique était significativement plus élevée chez les patients aux antécédents CV.

Tableau 3 : comparaison de la charge hypoxique, de l'IME et de l'IAH entre les patients avec et sans complication cardiovasculaire

	Patients avec complication CV (N=24)	Patients sans complication CV (N=93)	Valeur de p
Charge hypoxique sous 90% (%.s)	1580 (77.15 , 9009.25)	107,3 (1.4 , 1032.5)	0,001
IME	30,4 (21.2 , 41.5)	29 (21.4 , 37)	0,685
IAH	40,33 (23.83 , 50.3)	32,32 (20.41 , 45,57)	0,127

Médianes, IQR

Discussion

Notre étude a permis de mettre en évidence chez des patients présentant un SAOS modéré à sévère, 1) une valeur seuil optimale de charge hypoxique de 1163,5%.s au-dessus de laquelle les patients présentaient une prévalence plus importante de complications cardiovasculaires, 2) des différences significatives d'activité du SNA parmi les patients qui dépassaient ce seuil de charge hypoxique, indépendamment de l'IAH et de l'index de micro-éveils.

Les épisodes récurrents de collapsus des VAS au cours du sommeil chez les patients apnéiques sont responsables d'un phénomène d'hypoxémie intermittente (HI) et de fragmentation du sommeil induite par les éveils et micro-éveils (1). Notre étude suggère que le mécanisme physiopathologique expliquant l'augmentation du tonus sympathique dans le SAOS serait lié à l'HI plus qu'à la fragmentation du sommeil ce qui est cohérent avec les études précédentes. En effet, Brooks et al. avaient mis en évidence dans un modèle expérimental que la répétition d'évènements apnéiques sur plusieurs semaines était capable d'induire une élévation du tonus sympathique et donc une HTA chez le chien exposé à l'HI avec un effet qui serait lié uniquement à l'hypoxémie et non à une fragmentation du sommeil car les chiens ne développaient pas d'HTA lorsqu'ils étaient exposés de manière comparable à une fragmentation du sommeil sans hypoxémie (32). Par ailleurs, Tamisier et al. ont montré que chez des volontaires sains, l'exposition à l'hypoxie intermittente entraîne une augmentation du tonus sympathique (mesurée par l'activité du nerf sympathique intramusculaire en utilisant la microneurographie) et une augmentation diurne de la pression artérielle, ces effets n'étant plus décelables après arrêt de l'exposition(19). Ce mécanisme, mis en évidence expérimentalement initialement chez des rats fait intervenir le réflexe des chémorécepteurs centraux et périphériques à l'hypoxie. Ce réflexe, via l'augmentation du tonus sympathique stimule la ventilation pour augmenter l'apport d'oxygène au sang (20). Chez l'homme ce sont principalement les chémorécepteurs périphériques qui sont le plus sensibles à l'hypoxémie et qui activent le système sympathique entraînant une vasoconstriction pour redistribuer le flux sanguin oxygéné vers les organes vitaux, conduisant à une élévation de la PA et de la FC (33).

L'effet délétère de l'hypoxémie via l'hyperactivation sympathique (34) entrainerait ainsi une HTA à long terme, facteur de risque cardiovasculaire ayant fait l'objet des meilleurs preuves d'un lien de causalité avec le SAOS et qui pourrait expliquer la morbidité CV liée au SAOS (35). Dans notre étude une proportion importante de patients étaient hypertendus (41%) et les patients les plus hypoxémiques étaient significativement plus hypertendus, confirmant cette notion.

L'hypoxémie nocturne en durée plus qu'en fréquence des évènements désaturants aurait des conséquences CV délétères ce qui a été mis en évidence dans notre étude en recherchant des seuils

d'hypoxémie sur d'autres marqueurs que la charge hypoxique : seul l'IDO n'était pas associé de manière significative aux complications CV. Baumert et al. ont récemment confirmé cette notion en montrant que les hommes avec un T90 > 12 minutes étaient à plus haut risque de mortalité CV alors qu'il n'y avait pas d'association avec l'IDO (17). Dans notre étude, le seuil d'hypoxémie le mieux associé aux complications cardiovasculaires concernant le T90 était de 13,7 minutes ce qui était proche de celui retrouvé par Baumert et al. et renforce la cohérence externe de ce résultat. De plus, dans notre étude, il s'agissait du paramètre ayant le seuil le plus spécifique (légèrement supérieure à la CH) et pourrait constituer un autre paramètre intéressant pour estimer le risque cardiovasculaire, plus simple à déterminer en pratique car directement obtenu sur les logiciels de scoring des PSG. L'autre paramètre que l'IDO reflétant la fréquence des événements est l'IAH qui a montré son lien étroit avec ce dernier (30) mais comme l'IDO, il rendrait pas compte du risque de maladies CV (14) (15). Cette notion récente s'est confirmée dans notre étude puisque l'IAH ne différait pas de manière significative entre les patients avec et sans complications CV.

Notre étude comporte certaines limites; premièrement l'évaluation de l'activité du SNA par l'indice des très basses fréquences dans l'analyse fréquentielle de la VFC est peu spécifique et bien qu'il ait montré son association avec le système parasympathique (36), il n'est pas le meilleur marqueur pour étudier l'équilibre sympathovagal dans le SAOS ; il en est de même pour la puissance totale. En effet, l'activation anormale du système sympathique a été mise en évidence en utilisant le rapport LF/HF (37) (38) qui est le mieux corrélé avec l'IAH dans le SAOS (39). Or dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative sur ce paramètre entre les patients hypoxémiques ou non malgré une tendance à un rapport LF/HF plus élevé parmi les patients les plus hypoxémiques. Deuxièmement la prévalence des complications CV a été recueillie de manière rétrospective ; de ce fait, la sévérité de l'hypoxémie nocturne au moment du diagnostic du SAOS pouvait différer de celle précédant les événements cardiovasculaires. Toutefois le SAOS a une évolution lente (40) et est présent depuis de nombreuses années avant que le diagnostic ne soit porté dans les formes modérées à sévères. De plus, dans sa forme sévère, un suivi pendant 10 ans est marquée par un risque plus élevé d'évènements CV (4) ce qui justifiait le recueil des complications CV sur les 10 ans précédant le diagnostic. Enfin, un suivi prospectif de patients SAOS sévères avec hypoxémie nocturne non traité n'est pas réalisable d'un point de vue éthique et nécessite plusieurs années de suivi pour mettre en évidence des événements cardiovasculaires. L'étude de Marin et al a pu montrer un surrisque cardiovasculaire lié au SAOS sur 10 ans de suivi car une proportion importante de patients a refusé le traitement par PPC et ces sujets ont été suivis régulièrement et ont fourni des informations sur l'histoire naturelle du SAOS sévère non traité (4).

Une des forces de notre étude est l'originalité d'avoir utilisé dans une grande population de patients bien caractérisés un paramètre d'hypoxémie récemment mis en évidence pour son association avec les maladies cardiovasculaires (15) (18) qui prend en compte l'hypoxémie à la fois en termes de durée, de profondeur et de fréquence. De plus, nous avons mis en évidence à partir de ce paramètre, un seuil pouvant être prédictif d'un risque cardiovasculaire plus élevé. Disposer d'un seuil d'hypoxémie nocturne délétère au moment du diagnostic de SAOS permettrait d'identifier une population de patients apnéiques au risque accru de complications cardiovasculaire. Il s'agit d'un enjeu majeur alors que le rôle du SAOS dans la physiopathologie cardiovasculaire reste encore discuté tout comme l'efficacité de la PPC pour prévenir ce risque (12) (41) alors que son efficacité sur l'HTA a été nettement démontré (42). Un seuil d'hypoxémie délétère pourrait constituer une cible thérapeutique pour évaluer le bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire ce qui est un enjeu actuel notamment chez les insuffisants cardiaques (16). Cela pourrait constituer un autre critère de sévérité que l'IAH dans le SAOS conduisant à la mise en place d'un traitement du fait d'un risque cardiovasculaire augmenté.

En conclusion, les patients atteints d'un SAOS modéré à sévère avec une charge hypoxique au diagnostic supérieure au seuil déterminé dans notre étude présentaient une prévalence plus importante de complications cardiovasculaires. Cette augmentation de la fréquence des complications cardiovasculaires était associée avec une augmentation de l'activité du SNA associée à l'hypoxémie nocturne et non pas à la fragmentation du sommeil ou à l'IAH suggérant un effet propre de l'hypoxémie sur l'activité autonome au cours du SAOS. Notre étude confirme que l'IAH ne devrait pas être le seul marqueur de sévérité du SAOS et n'est pas le mieux associé avec les complications cardiovasculaires.

ANNEXES :

Tableau annexe 1 :

Indices de VFC dans le domaine temporel et fréquentiel avec leur signification

Indices temporels	RR moyen (ms)	Moyenne des intervalles RR	Peut être converti en FC moyenne (60/RR moyen)
	SDNN (ms)	Ecart-type des intervalles RR sur l'ensemble de l'enregistrement	Reflet de l'activité autonome globale
	rMSSD (ms)	Racine carrée de la moyenne des différences des intervalles RR successifs élevés au carré sur l'ensemble de l'enregistrement	Reflet du système nerveux parasympathique
Indices fréquentiels	Puissance totale (ms²)	Puissance totale sur la période d'enregistrement	Reflet de l'activité autonome globale
	VLF (ms²)	Très basses fréquences. Représentent des variations lentes et périodiques de 25 sec à 5 min (0.0033-0.04 Hz)	Reflet du SNP (peu spécifique : influencées par le système rénine-angiotensine, majoré par les TRS)
	LF (ms²)	Basses fréquences. Mesurent les rythmes de FC de 2,5 à 9/min, (0.04-0.15 Hz) moyenné sur 5 min ou moins.	Reflet des influences des systèmes sympathiques et parasympathiques. Prend en compte les rythmes liés au baroréflexe
	HF (ms²)	Hautes fréquences. Prennent en compte les variations de FC de 9 à 24/min (0.15-0.4 Hz) liées à l'arythmie sinusale respiratoire moyenné sur 5 min ou moins	Reflet de l'activité du système parasympathique
	LF/HF	Ratio LF/HF moyen sur 5 min ou moins	Reflet de la balance sympatho-vagale

FC : fréquence cardiaque, VFC : variabilité de la fréquence cardiaque, VLF : Very low frequency, LF : Low frequency, HF : High frequency, SNP : Système nerveux parasympathique, TRS : Troubles respiratoires du sommeil, SNS : système nerveux sympathique

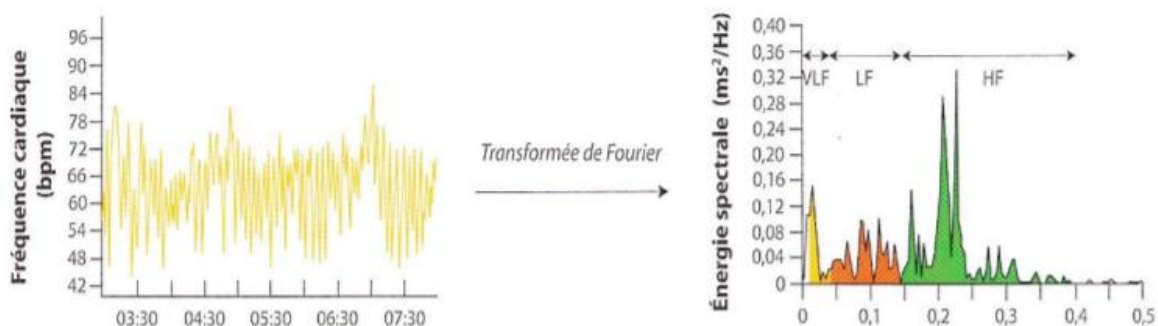


Figure annexe 1 : Détermination de la puissance spectrale (m²) par la Transformée de Fourier à partir de la fréquence cardiaque de repos en position allongée.

Tableau annexe 2 :

Seuil le mieux associé aux complications cardiovasculaires pour chaque paramètre d'hypoxémie

Paramètre d'hypoxémie nocturne	Seuil le plus discriminant	Sensibilité	Spécificité	ASC ROC	IC 95%	Valeur de p
Index charge hypoxique sous 90%	4,99%	0,667	0,763	0,708	[0,598-0,819]	0,002
Charge hypoxique sous 90%	1163,5%.s	0,667	0,763	0,712	[0,602-0,823]	0,001
Charge hypoxique sous 92%	6206%.s	0,667	0,763	0,719	[0,604-0,835]	0,001
Charge hypoxique sous 94%	22481,5%.s	0,667	0,753	0,74	[0,629-0,851]	0,0001
Charge hypoxique sous 95%	21991%.s	0,833	0,613	0,749	[0,640-0,857]	0,0001
SpO2 moyenne	93,50%	0,72	0,667	0,752	[0,643-0,860]	0,0001
SpO2 minimale	83,50%	0,688	0,625	0,697	[0,592-0,801]	0,03
IDO3%	22.74/h	0,583	0,656	0,608	[0,480-0,737]	0,103
T90 en % du TST	3.035 %	0,667	0,763	0,724	[0,612-0,836]	0,001
T90 en minutes	13,69 min	0,667	0,774	0,727	[0,614-0,840]	0,001
T95 en minutes	267,5 min	0,75	0,731	0,75	[0,641-0,858]	0,0001

Tableau annexe 3 :

Comparaison des paramètres du SNA entre les patients avec et sans bêtabloquants (médianes, IQR)

	Patients sous bêtabloquant (N=17)	patients sans bêtabloquant (N=100)	valeur de p
RR moyen (ms)	1040 (928.5 , 1107.5)	958,5 (872.3 , 1054.8)	0,138
SDNN (ms)	48,7 (36 , 74.3)	48,4 (38.2 , 74.6)	0,908
rMSSD (ms)	61,6 (31.4 , 80.6)	44,9 (30.7 , 80.2)	0,435
Puissance totale (ms ² /Hz)	1975 (1301.5 , 5311.5)	2311,5 (1324 , 5838.8)	0,908
VLF (ms ² /Hz)	191 (108 , 526.5)	265,5 (165.8 , 480)	0,465
LF (ms ² /Hz)	979 (714.5 , 2974.5)	1230 (714 , 3062)	0,643
HF (ms ² /Hz)	1023 (385.5 , 2001.5)	728,5 (362 , 2201.3)	0,886
Ratio LF/HF	1,63 (0.83 , 2.30)	1,73 (1.14 , 2.34)	0,486

BIBLIOGRAPHIE

1. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* janv 2010;90(1):47-112.
2. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* avr 2015;3(4):310-8.
3. 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. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 oct 2012;8(5):597-619.
4. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *The Lancet.* 19 mars 2005;365(9464):1046-53.
5. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 27 juill 2010;122(4):352-60.
6. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of Sleep-disordered Breathing and the Occurrence of Stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 déc 2005;172(11):1447-51.
7. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 avr 2006;173(8):910-6.
8. Kohler M, Stradling JR. CrossTalk proposal: Most of the cardiovascular consequences of OSA are due to increased sympathetic activity. *J Physiol.* 15 juin 2012;590(Pt 12):2813-5.
9. Horner RL, Brooks D, Kozar LF, Tse S, Phillipson EA. Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *J Appl Physiol.* 1 juill 1995;79(1):151-62.
10. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent Hypoxemia and OSA. *Chest.* janv 2015;147(1):266-74.
11. Shahrokh Javaheri. Sleep apnea type mechanism and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017. 2017;
12. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 08 2016;375(10):919-31.
13. Sánchez-de-la-Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, Abad J, Duran-Cantolla J, Cabriada V, et al. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 1 avr 2020;8(4):359-67.
14. Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Terrill PI, et al. The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *Eur Heart J.* 7 avr 2019;40(14):1149-57.

15. Azarbarzin A, Sands SA, Taranto-Montemurro L, Vena D, Sofer T, Kim S-W, et al. The Sleep Apnea-Specific Hypoxic Burden Predicts Incident Heart Failure. *Chest*. août 2020;158(2):739-50.
16. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, Bitter T, Fox H, Thiem U, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J*. 01 2016;37(21):1695-703.
17. Baumert M, Immanuel SA, Stone KL, Litwack Harrison S, Redline S, Mariani S, et al. Composition of nocturnal hypoxaemic burden and its prognostic value for cardiovascular mortality in older community-dwelling men. *Eur Heart J*. 21 janv 2020;41(4):533-41.
18. Chen F, Chen K, Zhang C, Chen X, Huang J, Jia P, et al. Evaluating the clinical value of the hypoxia burden index in patients with obstructive sleep apnea. *Postgrad Med*. mai 2018;130(4):436-41.
19. Tamisier R, Pepin JL, Remy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 1 janv 2011;37(1):119-28.
20. T X, Pm P. Acute intermittent hypoxia in rat in vivo elicits a robust increase in tonic sympathetic nerve activity that is independent of respiratory drive [Internet]. Vol. 588, *The Journal of physiology*. *J Physiol*; 2010 [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566662/>
21. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF de, Silva E da, Takahashi AC de M, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Braz J Phys Ther*. 1 mars 2020;24(2):91-102.
22. Sredniawa B, Musialik-Lydka A, Herdyńska-Was M, Pasyk S. [The assessment and clinical significance of heart rate variability]. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek*. déc 1999;7(42):283-8.
23. Berger RD, Saul JP, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. *Am J Physiol*. janv 1989;256(1 Pt 2):H142-152.
24. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 28 mai 2010;141(2):122-31.
25. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol*. 1 nov 1989;14(5):1139-48.
26. 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. *Eur Heart J*. mars 1996;17(3):354-81.
27. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD de, Godoy MF de. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc Orgao Of Soc Bras Cir Cardiovasc*. juin 2009;24(2):205-17.
28. Tarvainen MP, Niskanen J-P, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;113(1):210-20.
29. Kim J-W, Kwon SO, Lee WH. Nocturnal heart rate variability may be useful for determining the efficacy of mandibular advancement devices for obstructive sleep apnea. *Sci Rep* [Internet]. 23

janv 2020 [cité 10 févr 2021];10. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6978379/>

30. Fabius TM, Benistant JR, Bekkedam L, van der Palen J, de Jongh FHC, Eijsvogel MMM. Validation of the oxygen desaturation index in the diagnostic workup of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath Schlaf Atm.* mars 2019;23(1):57-63.
31. Li N, Li HP, Wang P, Yan YR, Li SQ, Li QY. Nocturnal Mean Oxygen Saturation Is Associated with Secondary Polycythemia in Young Adults with Obstructive Sleep Apnea, Especially in Men. *Nat Sci Sleep.* 5 déc 2019;11:377-86.
32. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest.* 1 janv 1997;99(1):106.
33. Mansukhani MP, Kara T, Caples S, Somers VK. Chemoreflexes, Sleep Apnea, and Sympathetic Dysregulation. *Curr Hypertens Rep.* sept 2014;16(9):476.
34. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest.* 1 avr 2014;124(4):1454-7.
35. Bauters F, Rietzschel ER, Hertegonne KBC, Chirinos JA. The Link Between Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 28 déc 2015;18(1):1.
36. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation.* 11 août 1998;98(6):547-55.
37. Gong X, Huang L, Liu X, Li C, Mao X, Liu W, et al. Correlation Analysis between Polysomnography Diagnostic Indices and Heart Rate Variability Parameters among Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *PLoS ONE [Internet].* 2 juin 2016 [cité 20 déc 2020];11(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4890801/>
38. XIE J, YU W, WAN Z, HAN F, WANG Q, CHEN R. Correlation Analysis between Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Heart Rate Variability. *Iran J Public Health.* nov 2017;46(11):1502-11.
39. 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.
40. Fisher D, Pillar G, Malhotra A, Peled N, Lavie P. Long-term follow-up of untreated patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med.* mai 2002;96(5):337-43.
41. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, et al. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea. *JAMA.* 11 juill 2017;318(2):156-66.
42. Haentjens P. The Impact of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Evidence From a Meta-analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Arch Intern Med.* 23 avr 2007;167(8):757.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

RESUME

Introduction :

Le syndrome d'apnée obstructif du sommeil (SAOS) est une affection fréquente à l'origine d'une hypoxémie nocturne intermittente et d'une fragmentation du sommeil. Il est associé à des complications cardiovasculaires (CV) dont le mécanisme pourrait faire intervenir la dysfonction du système nerveux autonome (SNA), fortement perturbé par l'hypoxémie intermittente. L'index d'apnée-hypopnée (IAH) est utilisé pour évaluer la sévérité du SAOS. Or, récemment, il a été mis en évidence que l'hypoxémie serait un meilleur paramètre pour évaluer la morbi-mortalité CV notamment grâce à la charge hypoxique (CH) prenant en compte la durée, la fréquence et l'intensité des désaturations en oxygène. Toutefois aucun seuil de sévérité n'a encore été établi. Les objectifs de notre étude ont été de : 1) Définir un seuil de CH à partir duquel on observe une augmentation de la prévalence des complications CV, 2) Evaluer l'association entre l'hypoxémie nocturne évalué par la CH et la dysfonction du SNA.

Matériel et méthodes :

Un total de 117 patients ayant bénéficié du diagnostic de SAOS modéré à sévère entre janvier 2018 et décembre 2019 ont été inclus. La prévalence des complications CV était évaluée sur les 10 ans précédant le diagnostic. La CH a été calculée comme l'aire comprise entre la droite passant par le seuil de SpO₂ de 90% et la courbe des valeurs d'oxymétrie inférieures à 90%. Des courbes ROC ont été utilisées pour déterminer la valeur seuil de CH ayant la meilleure sensibilité (Se) et spécificité (Sp) pour prédire la prévalence des complications CV. L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) basée sur les ECG des polysomnographies a été utilisée pour mesurer l'activité du SNA. La fragmentation du sommeil était évaluée par l'index de micro-éveils (IME).

Résultats :

La valeur seuil optimale de CH était de 1163,5 %.s (Aire sous la courbe ROC= 0,712, $p < 0,001$) avec une Se et une Sp de 66,7% et 76,3%, respectivement. En séparant les patients selon ce seuil d'hypoxémie, il était retrouvé des différences significatives concernant certains indices de VFC. Des corrélations significatives entre la charge hypoxique et certains marqueurs d'activité du SNA ont été mises en évidence, indépendamment de l'IAH et de l'IME.

Conclusion :

Chez les patients avec un SAOS modéré à sévère, une CH supérieure à 1163,5%.s est associée à une prévalence plus importante de complications CV. L'augmentation de l'activité du SNA associée à l'hypoxémie nocturne et non à la fragmentation du sommeil suggère un effet propre de l'hypoxémie sur l'activité autonome. Notre étude confirme que l'IAH ne devrait pas être le seul paramètre pour évaluer la sévérité du SAOS en termes de risque CV.