



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2018 - 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**CARACTERISTIQUES DES TROUBLES DU SOMMEIL CHEZ LES
ASTHMATIQUES SEVERES ET DIFFICILES**

Présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 2019 à 18H
au Pôle Formation de la faculté H.WAREMBOURG

par Sébastien LOUISE

JURY

Présidente :

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Asseseurs :

Madame la Professeure Christelle CHARLEY-MONACA

Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC

Madame le Docteur Stéphanie ROMANET

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Stéphanie FRY

AVERTISSEMENT :

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :

celles-ci sont propres aux auteurs

Résumé

Introduction : Près de deux tiers des asthmatiques présentent une symptomatologie nocturnes. De nombreuses comorbidités et facteurs aggravants d'asthme peuvent altérer son contrôle et impacter le sommeil. L'objectif de cette étude était de caractériser les troubles du sommeil chez l'asthmatique sévère et difficile.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective au centre hospitalier université de Lille chez les patients atteints d'un asthme sévère ou difficile. Nous avons évalué les troubles respiratoires et l'architecture du sommeil par polygraphie ventilatoire ou polysomnographie. L'évaluation des symptômes évocateurs de trouble du sommeil et le syndrome des jambes sans repos (SJSR) étaient évalués par questionnaire.

Résultats : Quarante-trois patients ont été inclus. On ne retrouve pas de score médian pathologique pour les questionnaires d'Epworth (8, IQ [3;14]) et de Pichot (16, IQ [6;22]) alors que les principaux symptômes liés aux troubles du sommeil étaient la somnolence (58,02%), l'asthénie diurne (70,89%) et la sensation d'un sommeil non réparateur (75,31%). La prévalence du syndrome d'apnée du sommeil (SAS) toute sévérité confondue était de 82,93 % avec un IAH médian à 12 par heure (IQ [6,7;24]). Les stades de sommeil étaient répartis de la manière suivante en valeur médiane N1 13,3 % (IQ [6,8;20,8]), N2 45,9 % (IQ [37;56,3]), N3 22,9 % (IQ [14,7;28,7]) et REM 14,65 (IQ [9,5;19,2]). L'efficacité de sommeil médiane était médiocre (79,4, IQ [66,1;87,8]) avec un pourcentage d'éveil après endormissement de 16,1 % (IQ [8,95;28,95]). La fréquence du SJSR était de 26,39 % avec une prédominance d'atteinte modérée (19, IQ [16;25]).

Conclusion : La qualité et l'efficacité de sommeil des patients asthmatiques difficiles et sévères sont altérées quelque soit la fréquence des réveils nocturnes rapportée par les patients. Les prévalences du SAS et du SJSR sont élevées, participant à un sommeil perçu comme non récupérateur.

Table des matières

1 . Introduction.....	1
1.1 . Asthme et manifestations nocturnes.....	1
1.1.1 . Généralités.....	1
1.1.2 . Symptômes nocturnes.....	3
1.1.2.1 . Physiopathologie.....	3
1.1.2.2 . Comorbidités et facteurs aggravants : influence sur le sommeil.....	4
1.1.2.3 . Influence des traitements de l'asthme sur le sommeil.....	7
1.1.3 . Conséquences.....	7
1.2 . Méthode d'évaluation de la qualité de sommeil.....	8
1.2.1 . Évaluation clinique.....	8
1.2.2 . Évaluation paraclinique.....	9
1.3 . Objectifs.....	13
2 . Méthodologie.....	14
2.1 . Design de l'étude.....	14
2.2 . Caractéristiques de la population.....	15
2.3 . Objectif principal.....	16
2.3.1 . Symptomatologie et questionnaires.....	16
2.3.2 . Analyse paraclinique.....	18
2.4 . Critère de jugement secondaire.....	20
2.5 . Analyse statistique.....	21
3 . Résultats.....	22
3.1 . Descriptif de la population.....	22
3.2 . Objectif principal.....	25
3.2.1 . Les symptômes.....	25
3.2.2 . Architecture et fragmentation du sommeil.....	26
3.2.3 . Syndrome des jambes sans repos.....	28
3.2.4 . Événements respiratoires du sommeil.....	28
3.3 . Objectif secondaire.....	30
4 . Discussion.....	36
4.1 . Caractéristiques du sommeil.....	37
4.1.1 . Symptomatologie.....	37
4.1.2 . Les troubles respiratoires du sommeil.....	38
4.1.3 . Architecture du sommeil.....	40
4.1.4 . Syndrome des jambes sans repos.....	41
4.2 . Forces et limites.....	41
4.3 . Perspectives.....	43
5 . Conclusion.....	45
Bibliographie.....	46
Annexes.....	51

Liste des abréviations :

ACO : Asthma COPD overlap
ACQ : Asthma Control Questionary
ACT : Asthma Control Test
AL : Anti-leucotriène
ATS : American thoracic society
BAAP : Béta2-agoniste d'action prolongée
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
CSI : Corticostéroïdes inhalés
CVF : Capacité vitale forcée
ECG : Électro-cardiogramme
EEG : Électro-encéphalogramme
EMG : Électro-myogramme
EOG : Électro-oculogramme
ERS : European respiratory society
GINA : Global Initiative for Asthma
IAH : Index d'apnées/hypopnées
IMC : Index de masse corporelle
IQ : Interquartile
ORL : oto-rhino-laryngologique
RCA : Réunion de concertation asthme
REM : Rapid eye mouvement
RGO : Reflux gastro-œsophagien
SAOS : Syndrome d'apnées Obstructives du sommeil
SAS : Syndrome d'Apnées du Sommeil
SJSR : Syndrome des Jambes Sans Repos
VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

1 . Introduction

1.1 . Asthme et manifestations nocturnes

1.1.1 . Généralités

L'asthme est une maladie chronique variable dans le temps et l'intensité de ses symptômes, caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes responsable de symptômes respiratoires paroxystiques comme le sifflement expiratoire, l'oppression thoracique, la toux et la dyspnée associés à un trouble ventilatoire obstructif variable (1). En France, la prévalence de l'asthme est de 7,4 % et en 2005, 1129 décès étaient imputés directement à ce dernier. Ce qui en fait un enjeu de santé publique majeur (2,3). Les objectifs du traitement de l'asthme sont multiples dont celui d'aboutir à un contrôle de la maladie et d'éviter la survenue d'exacerbation par la prise en charge des comorbidités et des facteurs aggravants.

Selon les recommandations établies par le GINA (Global Initiative For Asthma), l'évaluation du contrôle doit se faire en toute occasion comme par exemple lors d'une visite de suivi, un renouvellement d'ordonnance ou lors d'exacerbation. Elle passe par une évaluation clinique, la recherche de comorbidités et de facteurs aggravants pouvant déséquilibrer la pathologie. Les auto-questionnaires tel que l'asthma control test (ACT) ou l'asthma control questionnaire (ACQ) sont des outils qui prennent en compte les symptômes mais pas les facteurs de risques d'exacerbations. L'ACT est composé de cinq questions qui évaluent le retentissement sur la vie quotidienne, la dyspnée, la survenue de symptômes nocturnes, l'utilisation de traitement de secours et l'auto-évaluation du contrôle

de l'asthme. Il a été développé pour être simple d'utilisation, compréhensible des patients et sélectionner les items les plus discriminants pour établir le contrôle de l'asthme (4).

Comme dit précédemment, l'objectif du contrôle de l'asthme est primordial car c'est ce qui dictera l'incrémentation ou non du palier thérapeutique. En cas de traitement de palier IV et V déjà initié et de non contrôle, l'asthme est considéré comme étant difficile. Cette situation doit aboutir à une démarche diagnostique complète. Elle comprend la confirmation diagnostique de l'asthme, l'élimination des diagnostics différentiels, la recherche d'une inobservance thérapeutique, l'évaluation de la technique de prise des traitements, la recherche de comorbidités (rhinite allergique, reflux gastro-oesophagien), de facteurs aggravants (l'obésité, la rhinosinusite chronique, le tabagisme actif, l'anxiété, le syndrome dépressif, le syndrome d'apnée du sommeil), d'une exposition toxique ou allergénique (1).

A l'issue de cette démarche durant 6 à 12 mois, l'asthme pourra être qualifié de sévère. Il est défini par un asthme nécessitant un traitement de palier IV / V pour être contrôlé ou restant non contrôlé malgré une bonne observance thérapeutique avec une optimisation thérapeutique maximale et le traitement des comorbidités. Il ne peut donc être considéré comme sévère qu'après plusieurs mois de suivi et de prise en charge (5).

Tableau I: Palier thérapeutique de l'asthme selon le GINA 2019

	Palier I	Palier II	Palier III	Palier IV	Palier V
Traitement de contrôle de 1 ^{er} intention		CSI Faible dose	CSI Faible dose + BAAP	CSI moyenne-forte dose + BAAP	RCA discuter d'un traitement additionnel (biothérapie, thermoplastie)
Alternatives au traitement de contrôle	CSI faible dose	AL	CSI moyenne-forte dose	Ajout Tiotropium	Ajout faible dose de corticothérapie orale
		Ou Faible dose de théophylline	Ou CSI faible dose + AL (ou théophylline)	Ou CSI moyenne-forte dose + AL (ou théophylline)	
Traitement de secours	Bêta-agoniste courte durée action		Bêta-agoniste courte durée action		
	ou		ou		
			CSI faible dose + formotérol		

CSI : Corticostéroïdes inhalés, AL : anti-leucotriène, BAAP : Béta2-agoniste d'action prolongée, RCA : réunion de concertation asthme

1.1.2 . Symptômes nocturnes

1.1.2.1 . Physiopathologie

L'asthme se manifeste par des symptômes paroxystiques qui peuvent être également de survenue nocturne. Cette symptomatologie est rapportée par environ deux tiers des patients (6). Plusieurs mécanismes physiopathologiques entrent en jeu quant à la survenue des manifestations nocturnes de l'asthme avec notamment :

- Une augmentation de la résistance des voies aériennes inférieures en période nocturne par :

- La chute de la capacité résiduelle fonctionnelle. Les résistances sont plus élevées chez les sujets asthmatiques durant le sommeil, or les volumes sont inversement proportionnels aux résistances (7).
- La variation circadienne du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) qui diminue durant le sommeil (8)
- Une augmentation de l'hyperréactivité bronchique nocturne par :
 - L'augmentation du tonus parasympathique en fin de nuit (9)
 - La diminution de l'activité anti-inflammatoire du cortisol endogène par sa variation circadienne et la diminution de son affinité pour son récepteur en fin de nuit (10)
 - La présence en plus grande proportion de cellules de l'inflammation au niveau alvéolaire notamment des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (11)

Néanmoins les mécanismes précis aboutissant aux symptômes nocturnes de l'asthme restent encore mal compris.

1.1.2.2 . Comorbidités et facteurs aggravants : influence sur le sommeil

La prévalence du syndrome d'apnée du sommeil (SAS) dans la population asthmatique est estimée entre 19,2 % et 95 % selon les études utilisant une polysomnographie pour le diagnostic (12). Les patients atteints d'un asthme sévère sont plus fréquemment atteints de cette pathologie que ceux atteints d'un asthme modéré (13). Ces apnées s'accompagnent d'une inflammation locale et systémique favorisant le mécanisme d'exacerbation (14). En effet chez le patient atteint d'un asthme difficile, le SAS obstructif augmente l'inflammation locale par le biais d'une augmentation du nombre de neutrophiles et d'interleukine-8 au niveau du tractus respiratoire associée à une raréfaction des

macrophages et d'une épaisseur réduite de l'épithélium bronchique (15). Le traitement par pression positive nocturne de ce trouble respiratoire du sommeil améliore la qualité de vie et le contrôle de l'asthme si l'index d'apnées/hypopnées (IAH) est supérieur à 15/h (16,17).

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est un facteur aggravant d'asthme. Le RGO entraîne la survenue de symptômes nocturnes comme le ronflement, les sueurs nocturnes et les épigastalgies. Ces symptômes ont pour conséquence une difficulté d'initiation et de maintien du sommeil (18,19). Les micro-inhalations et l'acidité oesophagienne augmentent le tonus vagal ce qui favorise la survenue de symptômes liés à l'asthme (20).

La rhino-sinusite chronique et la rhinite allergique sont toutes deux à l'origine d'une augmentation du risque d'exacerbation dans l'asthme sévère par le biais de l'inflammation des voies aériennes basses et supérieures (21,22). Elles sont associées de manière indépendante à des symptômes fréquemment retrouvés dans les troubles du sommeil comme la somnolence diurne, les ronflements, les difficultés d'endormissement, la fragmentation du sommeil et les réveils précoces (23,24). Les patients ayant un asthme associé à une rhinite ont un risque plus important de développer un syndrome d'apnée du sommeil que les patients ne présentant pas cette comorbidité en se basant sur le score STOP-BANG (25). Néanmoins malgré une forte prévalence de la rhinite allergique ou non, cette dernière n'affecte pas la sévérité du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (26).

L'obésité peut entraîner des perturbations du sommeil car elle est un facteur de risque de SAS. L'obésité associée à l'asthme participe à un moins bon contrôle et à un risque d'exacerbation plus important (27). Cela peut être expliqué par une plus importante infiltration éosinophilique de la muqueuse bronchique chez les sujets obèses, alors que l'éosinophilie sanguine est normale (28,29).

L'anxiété et le syndrome dépressif ont une influence néfaste sur l'asthme. Ceux-ci sont des facteurs aggravant fréquents avec une prévalence plus importante chez l'asthmatique sévère. Ils vont être responsable d'une perte de contrôle et d'altération de la qualité de vie tout comme l'insomnie associée. De plus, l'insomnie est plus fréquente chez des patients présentant des symptômes anxieux et dépressifs ce qui potentialise leur effets l'une sur l'autre (30,31).

Le diagnostic du Syndrome des Jambes Sans Repos (SJSR) est essentiellement clinique. Il se base sur la présence de cinq critères dont quatre cliniques et le cinquième correspond à l'élimination des diagnostics différentiels. Sa physiopathologie fait intervenir des facteurs génétiques, le système dopaminergique et le métabolisme du fer (32). Son impact sur le sommeil n'est pas négligeable puisque de façon logique il augmente la latence d'endormissement et diminue l'efficacité de sommeil.. Les patients ayant une maladie obstructive des voies aériennes sans distinction des pathologies, ont une plus grande incidence de syndrome des jambes sans repos (33). Gungen *et al* retrouve une plus grande prévalence de SJSR dans la population asthmatique, et d'autant plus en cas d'anxiété et d'absence de contrôle (34).

Ces facteurs aggravants et comorbidités de l'asthme occasionnent, indépendamment de l'asthme, des symptômes nocturnes. Cela peut aboutir à une mauvaise évaluation du contrôle global de l'asthme par le biais d'autoquestionnaire car le patient peut faussement identifier des symptômes nocturnes comme étant liés à l'asthme.

1.1.2.3 . Influence des traitements de l'asthme sur le sommeil

La corticothérapie orale prise au long cours a pour effet indésirable la survenue d'une sarcopénie et la prise de poids qui contribuent respectivement à une faiblesse des muscles dilatateurs du pharynx et une réduction du calibre des voies aériennes supérieures par redistribution cervicale des graisses. Ces deux phénomènes aboutissent à une augmentation des résistances des voies aériennes favorisant l'apparition d'un syndrome d'apnées du sommeil. Ce risque au long cours semble apparaître à partir d'une dose cumulée totale de 5g (35).

Teodorescu *et al* suggère que les corticostéroïdes par voie inhalée (CSI) favorisent le ronflement et le risque de développement d'un SAOS avec une relation dose-dépendante. Mais cela a été évalué par un questionnaire (Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire) et n'a pas été confirmé par polysomnographie (36). Ils seraient à l'origine d'une redistribution graisseuse au niveau local et d'une augmentation de la collapsibilité des voies aériennes supérieures tout comme la corticothérapie systémique (37).

1.1.3 . Conséquences

Un asthme non contrôlé est plus aisément associé à une plainte plus importante de symptômes nocturnes et 74 % des patients rapportent la survenue de ces symptômes au moins une nuit par semaine (38). Cependant 10 à 30 % des patients bien contrôlés déclarent eux aussi avoir des troubles du sommeil (39). Ces symptômes nocturnes entraînent une diminution de l'efficacité de sommeil par un retard à l'endormissement, une

fragmentation du sommeil et un réveil précoce (40,41). Ils aboutissent également à un asthme moins contrôlé engendrant une diminution de la qualité de vie et occasionnant une altération de l'efficacité au travail (42,43).

1.2 . Méthode d'évaluation de la qualité de sommeil

Il est donc important d'évaluer la qualité de sommeil de l'asthmatique. Les troubles du sommeil ont des conséquences diurnes et nocturnes pouvant être faussement attribués à l'asthme. Les troubles du sommeil et leurs conséquences diurnes peuvent être évalués et mesurés de différentes façons à l'aide de questionnaires couplés à un examen clinique et des examens paracliniques spécifiques.

1.2.1 . Évaluation clinique

Il existe plusieurs questionnaires évaluant la qualité, les troubles du sommeil et leurs conséquences diurnes :

- Epworth sleep scale (44): autoquestionnaire de 8 questions qui évalue la somnolence diurne. Chaque question est cotée de 0 à 3. Il évalue le risque de s'endormir dans différentes situations de la vie quotidienne. Le score total va de 0 à 24, plus il est haut plus le patient présente une somnolence diurne avec un cut-off pathologique à partir de 11.
- Pittsburgh sleep quality (45): autoquestionnaire de 19 questions et 5 questions qui sont destinées à un tiers qui dort avec le patient. Ces 19 questions sont regroupées

en 7 catégories et chacune de ces catégories est cotée de 0 à 3. Ces scores sont additionnés pour atteindre un score global sur 21. Plus le résultat est haut plus le sommeil est de mauvaise qualité.

- L'échelle de Pichot : autoquestionnaire de 8 questions chacune notée de 0 à 4, qui évalue la fatigue. Le score total va de 0 à 32, plus il est haut plus le patient présente une fatigue avec un cut-off pathologique de 22 (46).
- L'agenda du sommeil : calendrier rempli par le patient où il note ses heures de coucher et de lever, les réveils nocturnes, les symptômes, la qualité de la nuit et la forme au réveil. Ce calendrier doit couvrir une période minimale de 15 jours permettant d'inclure des jours de repos et de travail. Il permet de mettre en évidence des erreurs d'hygiène du sommeil liées aux horaires et au temps de sommeil (47).

1.2.2 . Évaluation paraclinique

La polysomnographie est un examen spécifique du sommeil qui associe un enregistrement de l'électroencéphalogramme (EEG), de l'électromyogramme (EMG) mentonnier et jambier, de l'électro-oculogramme (EOG), de l'électrocardiogramme, de la ventilation nocturne, vidéo et sonore. C'est le seul examen qui permet de recueillir les données neurophysiologiques du sommeil. La polygraphie ventilatoire quant à elle ne comporte qu'une analyse respiratoire, électrocardiographique et électromyographique des membres inférieurs.

L'étude croisée des données de l'EEG, de l'EMG et de l'EOG permet d'établir l'architecture du sommeil. Celle-ci peut se subdiviser en deux parties :

- la macro-architecture du sommeil sert à établir l'hypnogramme et certaines données du sommeil comme l'efficacité de sommeil, le temps total de sommeil, le temps passé au lit, les temps de latence des différents stades de sommeil, la proportion des différents stades de sommeil et les éveils nocturnes.

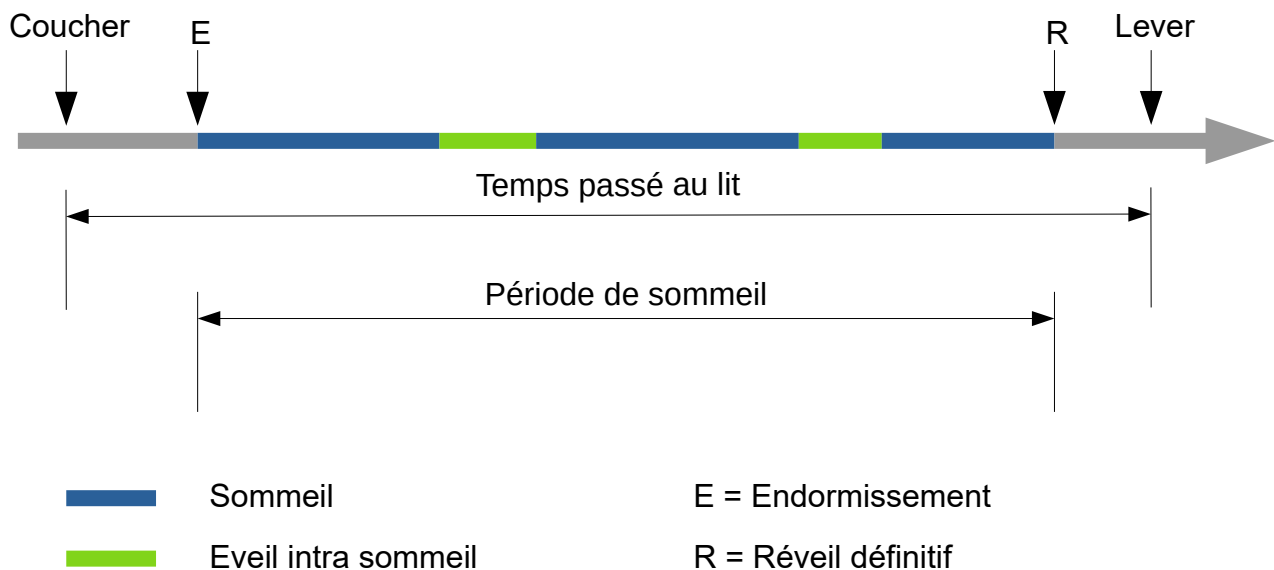


Figure 1: Frise du temps de sommeil

- La micro-architecture du sommeil est l'analyse des composants des différents stades du sommeil en analysant la fréquence des ondes cérébrales, la présence d'artefacts spécifiques comme les complexes K et les fuseaux de sommeil. Cette analyse de la micro-architecture du sommeil s'intéresse aux micro-éveils nocturnes qui sont une accélération brève de l'activité cérébrale suffisamment longue pour ne pas être considérée comme un artefact (> 3 secondes) et suffisamment brève pour ne pas être considérée comme un éveil (≤ 15 secondes). Ces derniers associés aux éveils nocturnes sont à l'origine de la fragmentation du sommeil. La norme de leur index varie selon l'âge (48).

L'EEG, l'EOG et l'EMG nous permettent de définir les différents stades de sommeil selon l'American Academy of Sleep Medicine (49) :

Tableau II: Caractéristiques électrophysiologiques des stades de sommeil

	Éveil	Stade N1	Stade N2	Stade N3	REM
EEG	Rythme α et β	Rythme θ	Rythme δ et θ complexes K fuseaux de sommeil	Rythme $\delta > 20\%$	Rythme α Dent de scie θ
EMG	Tonus musculaire normal	Diminution du tonus musculaire	Diminution du tonus musculaire	Diminution du tonus musculaire	Atonie musculaire
EOG	Mouvements oculaires rapides	Mouvements oculaires lents	Pas de mouvement oculaire	Pas de mouvement oculaire	Rapid eye mouvement

D'après une méta-analyse récente, la répartition des différents stades de sommeil est la suivante (50) :

- N1 : 10 %
- N2 : 50 %
- N3 : 20 %
- REM : 20 %

L'évaluation de la ventilation nocturne se fait par la mesure du débit respiratoire, de l'effort respiratoire et de la saturation en oxygène.

La mesure du débit respiratoire par pneumotachographe est le gold standard. Il prend en compte l'enregistrement du flux buccal et nasal à l'aide d'un masque. Mais cette technique est inconfortable pour le patient. En pratique courante, la mesure de débit respiratoire se fait par la mesure de la variation de pression par canule de pression nasale associée à

des sondes de thermistance placée au niveau du nez et de la bouche qui mesurent la différence de température entre l'air inspiré et l'air expiré. D'autres moyens sont utilisés comme la pléthysmographie d'inductance qui mesure le volume courant par la somme des mouvements de sangles thoraciques et abdominales mais cette technique reste approximative et peu utilisée (48,51).

L'effort respiratoire est quant à lui utile pour distinguer les événements d'origine centrale ou obstructive. La méthode de référence est la mesure de la pression œsophagienne mais celle-ci est non utilisée car invasive. En effet, la présence d'une sonde de pression œsophagienne peut gêner le patient durant son sommeil. En pratique la méthode utilisée est la mesure de l'effort respiratoire par sangles thoraco-abdominales. Cette technique repose sur la mesure de la motilité des sangles. Ainsi on peut observer un décalage de phase entre les deux sangles lors d'un évènement respiratoire obstructif et à l'inverse d'une absence de mouvement des sangles caractérisant un évènement central. Le temps de transit de pouls peut également nous orienter sur l'origine des événements respiratoires. Il mesure le temps nécessaire à l'onde de pouls pour parcourir la distance entre la valve aortique et la dernière phalange. La vitesse de l'onde de pouls est proportionnelle à la rigidité de la paroi artérielle. Si le temps de transit de pouls augmente, cela signifie que la paroi artérielle est plus rigide du fait de l'effort inspiratoire et oriente vers une cause obstructive. L'intensité croissante du ronflement est également un argument supplémentaire sur l'orientation obstructive de l'évènement respiratoire (48,51).

La saturation en oxygène se mesure grâce à l'oxymétrie de pouls. Selon les recommandations la fréquence d'échantillonnage doit être élevée (1 Hertz) et avoir une fenêtre de moyennage d'une durée maximale de 3 à 5 secondes (51). Cette mesure sera utile pour définir les hypopnées.

1.3 . Objectifs

L'objectif principal de notre étude est de caractériser les troubles du sommeil des patients asthmatiques sévères et difficiles ayant une plainte liée au sommeil à l'aide d'une polysomnographie ou d'une polygraphie ventilatoire couplées à des questionnaires spécifiques du sommeil.

L'objectif secondaire est de comparer deux populations d'asthmatiques selon la fréquence des symptômes nocturnes, évalués par l'item relatif au sommeil du questionnaire ACT, afin d'identifier l'impact des pathologies du sommeil sur le contrôle de l'asthme.

2 . Méthodologie

2.1 . Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive, monocentrique menée au centre hospitalier universitaire de Lille dans l'unité des troubles respiratoires du sommeil et d'appareillage respiratoire du service de pneumo-immuno-allergologie. Nous avons inclus les patients sur la période du 01 Octobre 2012 au 31 avril 2019.

Les critères d'inclusion étaient :

- Un diagnostic d'asthme posé par un pneumologue
- Un âge supérieur à 18 ans
- Une exploration du sommeil par polysomnographie ou polygraphie ventilatoire
- Une thérapeutique de palier IV (CSI moyenne/forte dose associés à un bêta-agoniste d'action prolongée (BAAP) selon le GINA) ou de palier V (CSI moyenne/forte dose associés à un BAAP associée à une biothérapie ou une thermoplastie ou une corticothérapie orale).

Nos critères d'exclusion étaient :

- Antécédent de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'asthma-Chronic obstructive pulmonary disease Overlap (ACO), de pathologie neuromusculaire
- Un test de contrôle de l'asthme non rempli ou non détaillé lors de l'exploration du sommeil.

Les différentes données étaient recueillies dans les dossiers archivés papiers et informatiques des patients. Les résultats des paramètres nocturnes étaient recueillis par une polysomnographie analysée avec le logiciel MEDATEC ou par une polygraphie ventilatoire analysée avec le logiciel NOXTURNAL. Ces examens ont tous été analysés par un médecin expert de la lecture des tracés polysomnographiques. La base de données de cette étude a été déclarée à la commission nationale de l'informatique et des libertés.

2.2 . Caractéristiques de la population

Nous avons recueilli sur la base des données renseignées dans le dossier médical :

- Les antécédents du patients : oto-rhino-laryngologique (ORL) (rhino-sinusite ou polypose naso-sinusienne), reflux gastro-œsophagien, syndrome des jambes sans repos, pathologie cardio-vasculaire (hypertension artérielle, cardiopathie, troubles du rythme), neurovasculaire, diabète, syndrome d'apnée du sommeil connu
- Les données cliniques : sexe, âge, indice de masse corporelle (IMC exprimé en kg/m²), le statut tabagique
- Les paramètres fonctionnels respiratoires : la capacité vitale forcée (CVF), le VEMS
- Les caractéristiques de l'asthme :
 - Allergique, éosinophilique (éosinophilie sanguine $\geq 500 / \text{mm}^3$), le caractère difficile ou sévère (selon les recommandations internationales ATS/ERS) ,
 - Score ACT et les cotations attribuées à chaque item avec pour définition du mauvais contrôle de l'asthme un score $< 20/25$

- Le nombre d'exacerbations ayant nécessité une corticothérapie orale par an
- La dose de CSI moyenne (dose journalière entre 500 et 1000 µg) ou forte (dose journalière > 1000 µg) selon l'équivalent de béclométasone
- La présence d'un traitement de palier V (biothérapie, thermoplastie ou corticothérapie orale au long cours), d'un anti-leucotriène, d'un anticholinergique inhalée longue durée

2.3 . Objectif principal

Dans notre analyse, nous avons étudié la symptomatologie rapportée, les questionnaires remplis par le patient et les analyses paracliniques.

2.3.1 . Symptomatologie et questionnaires

Nous avons recueilli comme données cliniques :

- Les symptômes diurnes et nocturnes : l'asthénie diurne, les céphalées matinales, la nycturie définie comme deux mictions au moins durant la nuit, la ronchopathie, les apnées constatées par l'entourage, la sensation d'un sommeil non réparateur, l'existence de sueurs nocturnes, la somnolence diurne, les troubles de la mémoire, une diminution de la libido
- L'évaluation de la somnolence diurne par l'échelle d'Epworth avec pour cut-off pathologique un score supérieur ou égale à 11

- L'évaluation de la fatigue par l'échelle de Pichot avec pour cut-off pathologique un score supérieur ou égale à 22
- La présence d'un syndrome des jambes sans repos que nous avons défini par l'obligation de présence des quatre caractéristiques suivantes selon la classification internationale des pathologies du sommeil 3^{eme} version :
 - Un besoin impérieux de bouger les jambes accompagné ou causé par des sensations inconfortables et désagréables dans les jambes
 - Apparaissant ou s'aggravant lors des périodes de repos et d'inactivité
 - Partiellement ou totalement soulagé par un mouvement de la jambe au moins aussi longtemps que dure cette activité motrice
 - De survenue uniquement ou principalement le soir ou la nuit, plutôt que pendant la journée
- Évaluation de la sévérité du SJSR par le score International Restless Legs Syndrome Scale avec pour stratification :
 - Faible 0 à 10
 - Moyenne 11 à 20
 - Sévère 21 à 30
 - Très sévère de 31 à 40
- Les facteurs de risque de SJSR comme la carence martiale définie par une ferritinémie inférieure à 75 ng/ml, la présence d'un traitement antidépresseur et l'insuffisance rénale chronique

2.3.2 . Analyse paraclinique

Les paramètres électro-neurophysiologiques recueillis respectaient le manuel de scoring de l' American Academy of Sleep Medicine (49) :

- La macro-architecture du sommeil comprenait :
 - Le pourcentage des différents stades de sommeil N1, N2, N3 et REM
 - Le pourcentage d'éveil après endormissement
 - La latence d'endormissement et d'apparition du REM, le temps total de sommeil en minutes
 - L'efficacité de sommeil définie comme le rapport entre le temps de sommeil total et le temps passé au lit

- La micro-architecture du sommeil incluait :
 - L'index de micro-éveil, défini par le rapport entre le nombre total de micro-éveil et le temps de sommeil total. Un micro-éveil était défini par un changement abrupt de la fréquence EEG en α δ ou une fréquence supérieure à 16 Hertz pendant 3 à 15 seconde chez un sujet endormi depuis au moins 10 secondes. En sommeil paradoxal il devait être accompagné d'une augmentation du tonus musculaire. Le micro-éveil était défini comme d'origine respiratoire ou dû à un mouvement périodique des jambes si il était précédé par la survenue de ces événements. Sinon il était décrit comme spontané.
 - L'index d'éveil était le rapport entre le nombre total d'éveil et le temps de sommeil total. Un éveil était caractérisé par des ondes cérébrales de fréquences α sur plus de la moitié de l'époque, avec la présence de clignements des

paupières, d'une intensité du tonus musculaire variable et de la présence de mouvement oculaire rapide d'une durée de plus de 15 secondes.

Les paramètres ventilatoires étudiés étaient définis de la manière suivante :

- L'index d'apnée hypopnée :
 - L'apnée était une interruption du flux respiratoire pendant au moins 10 secondes. Elle était identifiée comme d'origine centrale (définie par l'absence d'effort ventilatoire pendant l'apnée), obstructive (définie par la persistance d'un effort ventilatoire pendant l'apnée) ou mixte (l'apnée débute comme une apnée centrale mais se termine avec des efforts ventilatoires)
 - L'hypopnée était définie selon la mise à jour de 2012 de l'American Academy of Sleep Medicine (52) par une diminution du flux respiratoire $\geq 30\%$ du signal de pression nasale, de durée ≥ 10 secondes, associée à une désaturation $\geq 3\%$ ou à un micro-éveil
 - L'IAH était le résultat du rapport entre le nombre des événements respiratoires et le nombre d'heure de sommeil. Il s'exprimait en nombre d'événements par heure.
 - Le diagnostic de SAS était retenu si l'IAH était supérieur ou égale à 5 par heure
 - La sévérité du SAS : légère si l'IAH était compris entre 5/h et inférieur à 15/h, moyenne si l'IAH était compris entre 15/h et inférieur à 30 et sévère si l'IAH était supérieur ou égale à 30/h
- L'index de désaturation nocturne défini par le rapport entre le nombre de désaturation supérieure ou égale à 3 % et le nombre d'heure de sommeil

- Le pourcentage du temps de sommeil avec ronflement défini comme étant le pourcentage du temps de sommeil pendant lequel le sujet ronfle
- Le NADIR de saturation défini comme étant la saturation la plus basse observée sur l'oxymétrie de pouls
- La saturation moyenne définie comme la moyenne des saturations durant le sommeil
- Le pourcentage du temps de sommeil avec une saturation nocturne inférieure à 90 %

Nous avons étudié la corrélation entre l'IMC et le diagnostic de SAS.

L'index de mouvements jambiers était le rapport entre les périodes de mouvements jambiers et le nombre d'heure de sommeil. Une période de mouvements jambiers était définie par la survenue consécutive d'au moins quatre mouvements jambiers. Un mouvement jambier était une augmentation de l'amplitude du signal électromyographique des jambes de 8 micro-volt par rapport à l'activité de base de durée entre 0,5 et 10 secondes.

2.4 . Critère de jugement secondaire

Nous avons séparé en deux groupes notre effectif selon la fréquence de survenue des symptômes nocturnes déclarés à la sous partie du score ACT dédiée. Le groupe « symptômes nocturnes fréquents » était défini par la survenue de symptômes au moins 2 à 3 nuits par semaine et le groupe « symptômes nocturnes non fréquents » par la survenue de moins d'une nuit par semaine.

Nous avons pris comme critères de comparaison entre les deux groupes le temps total de sommeil, les latences d'endormissement et d'apparition du REM, le pourcentage des différentes stade de sommeil N1, N2, N3 et REM, le pourcentage d'éveil après endormissement, la fréquence du SJSR, l'efficacité de sommeil, l'index d'éveil, l'index de micro-éveil, l'index d'apnées/hypopnées, l'index d'apnée, l'index d'hypopnée, la saturation moyenne, le nadir de saturation, le pourcentage de saturation inférieure à 90 %, l'index de désaturation nocturne, l'index des mouvements périodiques des jambes et le score de ronflement.

2.5 . Analyse statistique

Les données qualitatives sont présentées en effectif et en pourcentage. Les données quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart-type et/ou la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk.

Les patients se plaignant de réveils nocturnes fréquents sont comparés à ceux qui ne s'en plaignent pas par les tests du Chi-deux ou du Fisher exact sur les paramètres qualitatifs et par les tests U de Mann-Whitney ou du Student sur les paramètres quantitatifs.

Ces mêmes analyses ont été réalisées pour comparer le diagnostic d'un SJSR selon les facteurs de confusion étudiés. La corrélation entre l'IAH et l'IMC a été analysée par le coefficient de corrélation de Spearman.

Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%. L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille

3 . Résultats

3.1 . Descriptif de la population

Parmi les 341 patients issus de la requête du département d'information médicale (critères de sélection :exploration du sommeil et antécédent d'asthme), nous avons exclu 72 patients sans antécédent d'asthme retrouvé dans le dossier, 9 patients atteints d'un ACO, 86 patients asthmatiques avec un palier thérapeutique I, II et III, 10 patients ayant eu un asthme dans l'enfance, 40 patients atteints d'une BPCO et 2 patients atteints de mucoviscidose. Au total 122 patients asthmatiques avec un traitement de palier IV ou V étaient éligibles. Nous avons éliminé de notre analyse 2 patients par manque de données concernant l'exploration du sommeil, 18 sans score ACT remplis lors du séjour, 3 sans ACT détaillés, 12 pour absence de score ACT et de données de l'exploration du sommeil, 1 pour une insuffisance cardiaque sévère, 1 patient atteint de trachéomalacie et 1 autre ayant réalisé l'exploration sous pression positive continue (Figure 2).

Au total 83 patients ont été inclus dans notre analyse. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau III. Notre population était composée majoritairement de femmes 59,04 %, d'âge médian de 56 ans avec un IMC médian de 30,5 kg/m² essentiellement non tabagiques (60,24%) ou avec un tabagisme sévère (30,12%). On retrouvait une légère altération de la fonction respiratoire avec un VEMS médian de 71,5 % et une CVF médiane de 90,5 %. Le phénotype allergique de l'asthme était majoritaire (63,86%) et environ un quart de la population présentait un phénotype éosinophilique (24,10 %). L'asthme était considéré comme difficile dans 33,73 % ou sévère dans 66,27 % des cas. Le contrôle de l'asthme n'était pas obtenu dans 84,34 % des cas avec un score ACT

médian de 15 (10 ;18). Un traitement de palier V était entrepris chez 28,62 % des patients . Le reste des patients avait une pression thérapeutique de palier IV (71,08%). Concernant l'enregistrement du sommeil, la majorité des patients ont bénéficié d'une polysomnographie (75,90%).

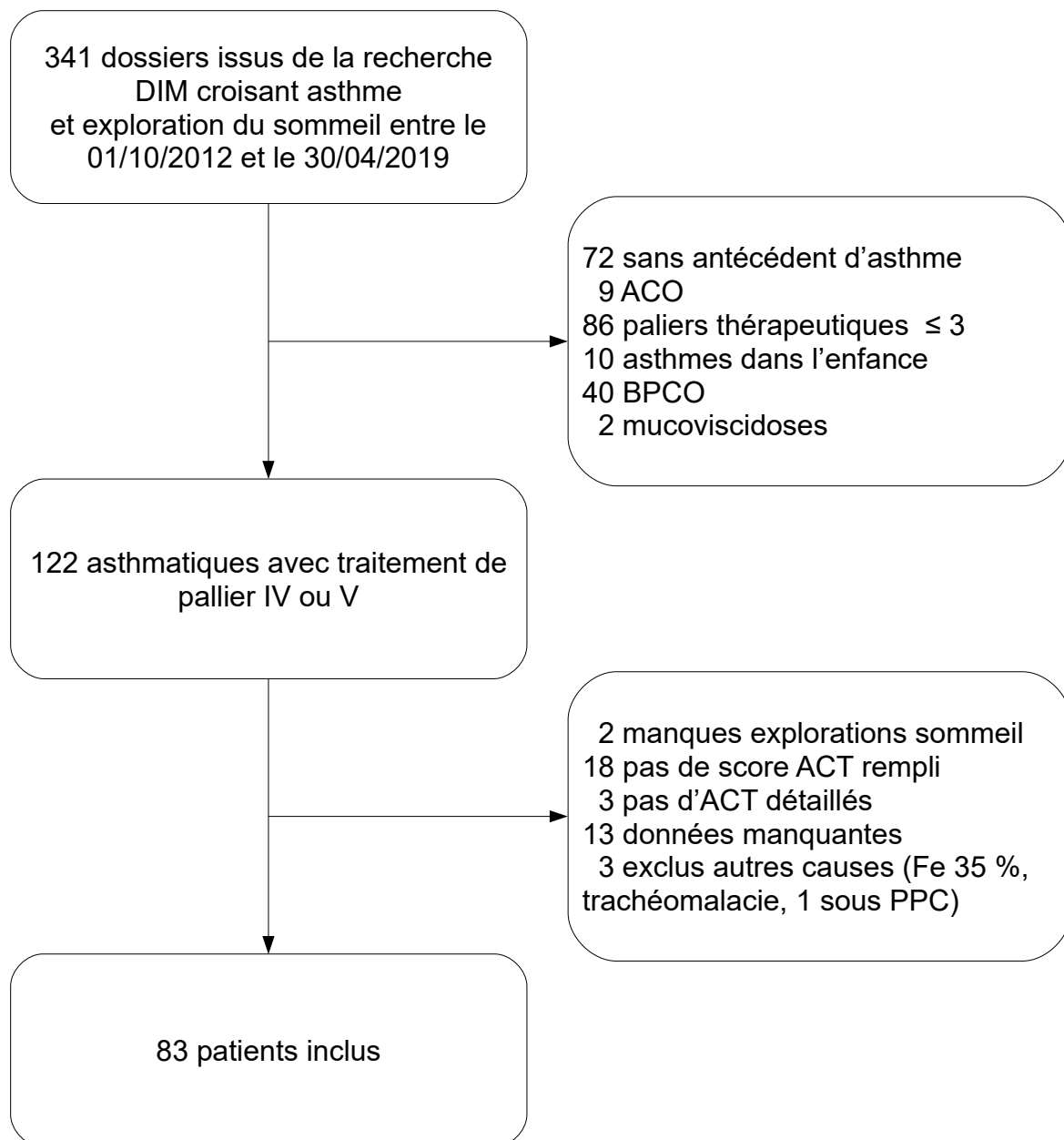


Figure 2: Diagramme de Flux

Tableau III: Descriptif global de la population

Variabes	Valeurs
Age en années	56 [48 ; 64]
IMC en kg/m ²	30,5 [27,3 ; 36,5]
Sexe	
Masculin	34 (40,96)
Féminin	49 (59,04)
Tabagisme	
Aucun	50 (60,24)
Sevré	25 (30,12)
Actif	8 (9,64)
VEMS en pourcentage	71,5 [53 ; 88]
CVF en pourcentage	90,5 [76 ; 102]
Caractéristiques de l'asthme	
Allergique	53 (63,86)
Eosinophilique	20 (24,10)
Contrôlé	13 (15,66)
Score ACT	15 [10 ; 18]
Difficile	28 (33,73)
Sévère	55 (66,27)
Exacerbation par an	2 [1;4]
Antécédents	
ORL	52 (62,65)
Reflux gastro-oesophagien	33 (39,76)
Cardio-vasculaire	41 (49,40)
Neuro-vasculaire	8 (9,64)
Diabète	13 (15,66)
Syndrome dépressif	4 (4,82)
SJSR connu	5 (6,02)
SAOS connu	13 (15,66)
Type d'enregistrement	
Polysomnographie	63 (75,90)
Polygraphie ventilatoire	20 (24,10)

Résultats exprimés en médiane et interquartile ou effectif et pourcentage

Tableau IV: Pression thérapeutique de l'asthme

Type de traitement	Effectif
Palier thérapeutique	
Palier IV	59 (71,08)
Palier V	24 (28,92)
Classe de traitement	
CSI + BAAP moyenne dose	26 (31,33)
CSI + BAAP forte dose	57 (68,67)
Anti-leucotriène	32 (38,55)
Anticholinergique	23 (27,71)
Corticothérapie orale	21 (25,3)
Omalizumab	8 (9,64)
Anti IL5	1 (1,2)
Thermoplastie	0 (0)

Résultats exprimés en effectif et pourcentage. CSI: corticostéroïdes inhalés ; BAAP: bêta agoniste d'action prolongée; IL5: interleukine 5

3.2 . Objectif principal

3.2.1 . Les symptômes

La majeure partie des patients rapportait des symptômes à type de ronchopathie (78,21%), de sommeil non réparateur (75,31%), d'asthénie diurne (70,89%), de troubles de la mémoire (58,67%), de somnolence diurne (58,02%) et la moitié d'entre eux une nycturie, des apnées constatées par l'entourage et une diminution de la libido. Tandis qu'un tiers des patients ne présentaient que des céphalées matinales (33,75%) et des sueurs nocturnes (31,17%). Les scores médians des questionnaires de Pichot et d'Epworth, n'atteignaient pas le cut off pathologique respectivement de 16 (IQ [8 ;22]) et 8 (IQ [3 ;14]) (Tableau V).

Tableau V: Symptomatologie diurne et nocturne

Symptômes	Valeurs
Asthénie diurne	56 (70,89)
Somnolence diurne	47 (58,02)
Apnées constatées par l'entourage	39 (51,32)
Ronchopathie	61 (78,21)
Nycturie	41 (51,90)
Céphalées matinales	27 (33,75)
Sommeil non réparateur	61 (75,31)
Sueurs nocturnes	21 (31,17)
Troubles de la mémoire	44 (58,67)
Diminution de la libido	30 (46,15)
Score d'Epworth	8 [3 ;14]
Échelle de Pichot	16 [8 ;22]

Résultats exprimés en effectif et pourcentage ou en médiane et interquartile

3.2.2 . Architecture et fragmentation du sommeil

L'efficacité de sommeil médiane était de 79,4 % (IQ [66,1 ;87,80]). La latence d'endormissement et d'apparition de REM dans notre effectif était respectivement de 15,5 minutes (IQ [9 ;40]) et 128,5 minutes (IQ [96 ;251,5]). Les stades de sommeil étaient répartis de la manière suivante N1 13,3% (IQ [6,8 ;20,8]), N2 45,9 % (IQ [37 ;56,3]), N3 22,9 % (IQ [147 ;28,7]) et REM 14,65 (IQ [9,5 ;19,2]) (Figure 3). Le sommeil était peu fragmenté avec un index d'éveil nocturne à 2,8 éveils par heure (IQ [1,7 ;4,2]) et un index de micro-éveil de 6,4 micro-éveils par heure (IQ [1;9,8]). Ces derniers avaient pour causes par ordre croissant les mouvements périodiques des jambes 0,2 par heures (IQ [0 ;5,30]), une origine spontanée 1,1 par heure (IQ [0 ;4]) et un événement respiratoire 1,7 par heure (IQ [0,2 ;5,3]). L'index de mouvement périodiques des jambes était de 25,9 périodes par

heure (IQ [3,9 ;63]). Le pourcentage médian d'éveil après l'endormissement était de 16,1 % (IQ [8,95;28,95]) (tableau VI).

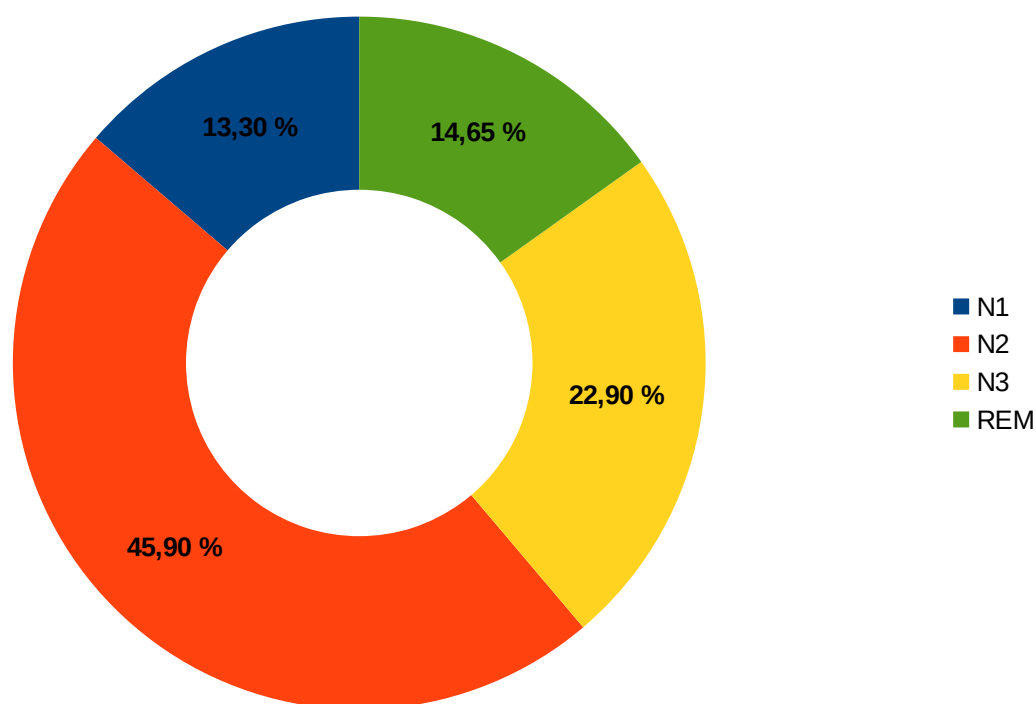


Figure 3: Répartition des différents stades de sommeil

Tableau VI: Caractéristiques de l'architecture et de la fragmentation du sommeil

Variables	Valeurs
Latence d'endormissement en minutes	15,5 [9 ;40]
Latence de Rapid Eye Mouvement en minutes	128,5 [96 ;251,5]
Temps total de sommeil en minutes	379 [322,5 ;426]
Efficacité de sommeil en %	79,4 [66,1 ;87,80]
N1 en %	13,3 [6,8 ;20,8]
N2 en %	45,9 [37 ;56,3]
N3 en %	22,9 [14,7 ;28,7]
Rapid Eye Mouvement en %	14,65 [9,5 ;19,2]
Eveil après endormissement en %	16,1 [8,95 ;28,95]
Index d'éveil nocturne par heure	2,8 [1,7 ;4,2]
Index de micro-éveil par heure	6,4 [1 ;9,8]
Respiratoire	1,7 [0,2 ;5,3]
Mouvement périodique des jambes	0,2 [0 ;5,3]
Spontanée	1,1 [0 ;4]
Index de mouvement périodique des jambes par heure	25,9 [3,9 ;63]

3.2.3 . Syndrome des jambes sans repos

Parmi notre population 26,39 % des sujets étaient atteints d'un syndrome des jambes sans repos. Le score de sévérité médian était de 19 (IQ [16;25]). La sévérité de cette affection était répartie de la manière suivante 47,37 % de forme de moyenne sévérité, 21,05 % de forme sévère et 15,79 % de forme légère et de très sévère (tableau VII). La survenue du SJSR n'était pas en lien avec les facteurs de risque reconnus de SJSR comme la carence martiale (ferritinémie < 75 ng/ml) (p=0,60) et le traitement antidépresseur (p=1). Aucun de nos patients atteint d'un SJSR n'avait d'insuffisance rénale chronique.

Tableau VII: Prévalence du syndrome des jambes sans repos et de sa sévérité

	Valeurs n (%)
Syndrome des jambes sans repos	19 (26,39)
Sévérité du SJSR	
Légère	3 (15,79)
Moyenne	9 (47,37)
Sévère	4 (21,05)
Très sévère	3 (15,79)

3.2.4 . Événements respiratoires du sommeil

Dans notre population, l'IAH médian était de 12 par heure (IQ [6,7 ;24]). La prévalence du SAS était de 82,93 % dont 38,56 % léger, 27,71 % moyen et 15,66 % sévère.

L'événement respiratoire le plus fréquent était l'hypopnée avec un index médian de 9,7 par heure (IQ [4,3 ;17,3]) et à prédominance obstructive avec un index 9,3 par heures (IQ [3,9 ;17]). L'index d'apnée médian était de 1 apnée par heure (IQ [0,5 ;5,7]) à tendance obstructive (1 apnée par heure (IQ [0,1 ;3,1]) plutôt que centrale (0,5 apnée par heure (IQ [0,1 ;1,3])). On notait un index de désaturation médian de 12,1 par heure (IQ [4,8 ;20,4]) avec une saturation moyenne médiane de 93 % (IQ [92 ;94,3]) sans impact sur le taux de saturation inférieur à 90 % durant la nuit (0,95 %, IQ [0,1 ;4,8]). Le pourcentage médian du temps de sommeil avec ronflement était de 26 % (IQ [3,90 ;63]) (tableau VIII). Un IMC élevé était corrélé avec un plus haut risque de SAOS (coefficient de corrélation = 0,0025)

Tableau VIII: Analyse des évènements respiratoires du sommeil

Variables	Valeurs
IAH par heure	12 [6,70 ;24]
IAH <5	15 (18,07)
5 ≤ IAH < 15	32 (38,56)
15 ≤ IAH < 30	23 (27,71)
IAH ≥ 30	13 (15,66)
IA par heure	1,7 [0,5 ;5,7]
Obstructive	1 [0,1 ;3,1]
Centrale	0,5 [0,1;1,3]
Mixte	0 [0 ;0,1]
IH par heure	9,7 [4,3 ;17,3]
Obstructive	9,3 [3,90 ;17]
Centrale	0 [0 ; 0]
Mixte	0 [0 ; 0]
Saturation moyenne en %	93 [92 ;94,3]
Pourcentage de saturation < 90 % en %	0,95 [0,1 ;4,8]
Index de désaturation par heure	12,1 [4,8 ;20,4]
Score de Ronflement en %	26 [3,90 ;63]

Résultats exprimés en médiane et interquartile ou effectif et pourcentage ; IAH : index d'apnées/hypopnées, IA : index d'apnées, IH : index d'hypopnées

3.3 . Objectif secondaire

Il y avait plus de femmes qui rapportaient une symptomatologie nocturne fréquente que d'hommes ($p=0,014$). Les paramètres respiratoires, les données anthropométriques et le statut tabagique ne différaient pas entre les deux groupes. Par contre on notait une plus grande proportion d'asthme difficile qui se plaignait de symptomatologie nocturne fréquente (30 % versus 11,32 %, $p= 0,034$). Concernant les antécédents, les patients avec une plainte nocturne fréquente avait des antécédents ORL de type rhinite et polypose nasosinusienne plus fréquents (76,67 % versus 54,72 % ; $p=0,047$). Cette différence est également retrouvée concernant les antécédents de reflux gastro-œsophagien (66,67 % versus 24,53 % $p=0,0002$). La fréquence des autres antécédents était similaire dans les deux groupes. Les phénotypes d'asthme ne différaient pas entre les deux groupes. L'asthme n'était jamais contrôlé dans le groupe se plaignant de symptômes nocturnes avec un score ACT médian plus bas que chez les patients ayant plainte peu fréquente (10 IQ [8;12] versus 17 IQ [15;19]) (tableau IX).

Tableau IX: Caractéristiques des populations selon la fréquence de survenue des symptômes nocturnes

Variable	Fréquent (n=30)	Peu fréquent (n=53)	Valeur p
Age	55,5 [44;62]	57 [49;65]	0,196
IMC	31,1 [27,3;36,5]	30,4 [27,3;36,4]	0,77
Femme	23 (76,67)	26 (49,06)	0,014
Tabagisme			
aucun	21 (70)	29 (54,72)	0,12
sevré	5 (16,67)	20 (37,74)	
actif	4 (13,3)	4 (7,55)	
VEMS en pourcentage	69,5 [57;94]	72 [53;84,5]	0,51
CVF en pourcentage	92,5 [83,2;110]	87,5 [74,5;102]	0,25
Asthme			
allergique	19 (63,33)	34 (64,15)	0,94
éosinophilique	8 (26,67)	12 (22,64)	0,68
contrôlé	0 (0)	13 (24,53)	0,003
difficile	9 (30)	6 (11,32)	0,034
sévère	15 (50)	24 (45,28)	0,68
Score ACT	10 [8;12]	17 [15;19]	<0,001
Antécédents			
ORL	23 (76,67)	29 (54,72)	0,047
RGO	20 (66,67)	13 (24,53)	0,0002
Cardio-vasculaire	16 (53,33)	25 (47,17)	0,59
Neuro-vasculaire	1 (3,33)	7 (13,21)	0,25
Diabète	3 (10)	10 (18,87)	0,36
Syndrome dépressif	2 (6,67)	2 (3,77)	NA

Résultats exprimés en effectif et pourcentage ou en médiane et interquartile

Nous n'avons pas mis en évidence de différences polysomnographiques significatives entre les patients présentant des symptômes nocturnes fréquents et non fréquents selon les paramètres étudiés. Néanmoins les patients rapportant une plainte de sommeil fréquente avaient une latence d'endormissement plus longue (24,5 minutes IQ [9,5 ;53] versus 15,25 minutes IQ [7,15 ;27,75] , p=0,10), un temps total de sommeil plus court (354 IQ [310 ;430] versus 385 minutes IQ [347,8 ;421,5], p = 0,19), une latence d'apparition du

REM plus longue (154,5 minutes IQ [116 ;201] versus 119,5 minutes IQ [96 ; 260,5], $p=0,77$) (Figure 4).

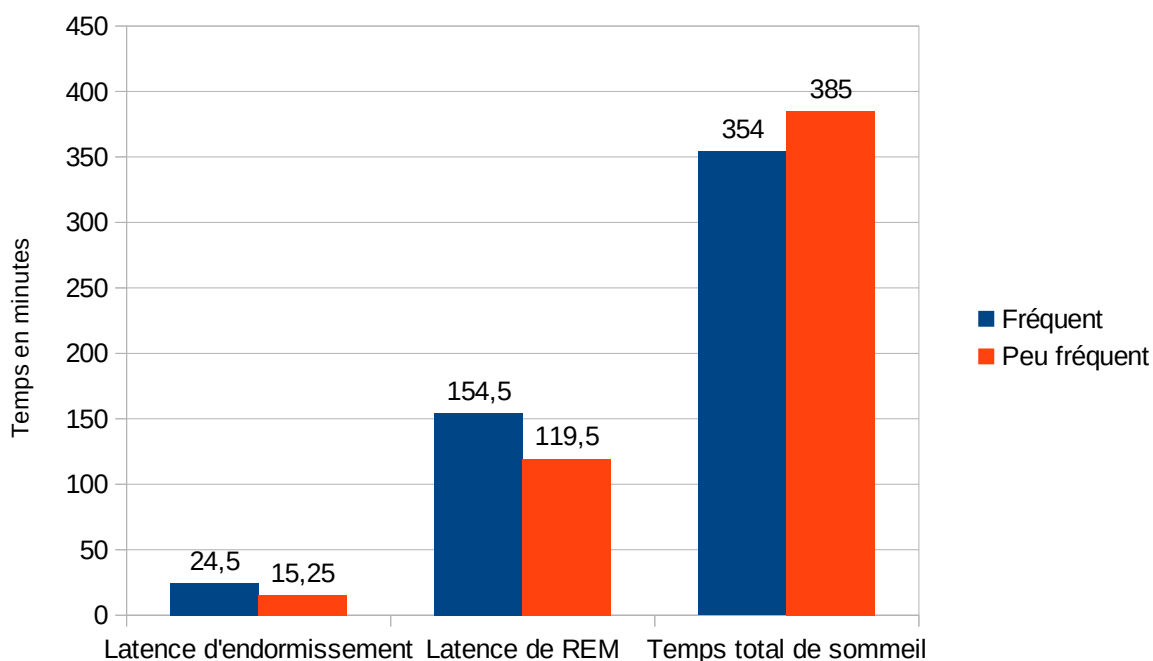


Figure 4: Temps de latence et total de sommeil selon la fréquence de la symptomatologie nocturne

L'efficacité de sommeil était altérée dans les deux groupes (77,4 IQ [65; 83,7] versus 79,85 IQ [72,2 ;88,2] $p=0,22$). Les patients ayant une plainte nocturne fréquente avaient une architecture légèrement différente avec une plus grande proportion de sommeil de stade N1 (16 % IQ [4,7 ;24,3] versus 12,2 % IQ [6,8 ;20,2] $p=0,23$) et de stade REM (15,6 %, IQ [12,4 ;19,7] versus 14,1 IQ [9,05 ;18,8] $p=0,12$), moins de stade N2 (42,25 %, IQ [36,1 ;55,2] versus 48 % IQ [37,8 ;59,6] $p=0,15$) et une proportion similaire de stade N3 (22 % IQ [15,26 ;27,9] versus 25,3 IQ [12,4 ;30,3] $p=0,72$). Le pourcentage d'éveil durant la nuit après endormissement était légèrement plus important dans le groupe présentant des symptômes fréquents (16,9 % IQ [11,25;32,05] versus 15,1 % IQ [9;23,4]) (Figure 5).

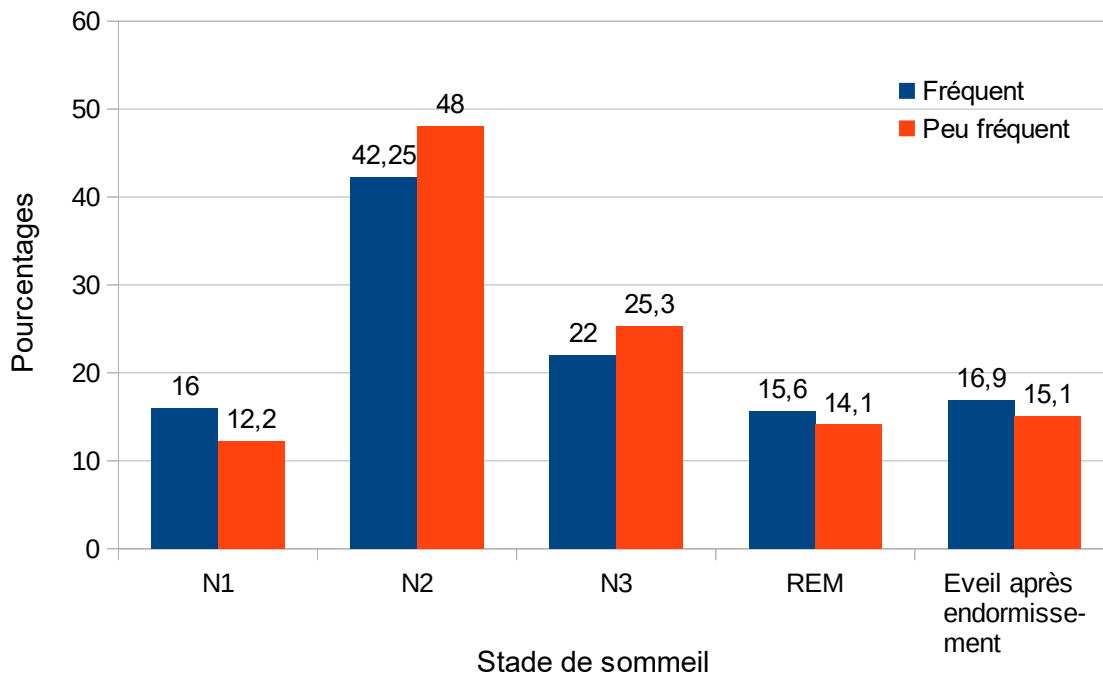


Figure 5: Architecture du sommeil selon la fréquence de la symptomatologie

Malgré une plainte fréquente de symptômes nocturnes, on ne retrouvait pas de fragmentation du sommeil (index d'éveil nocturne 2,4/h IQ [1,4;4,8] et index de micro-éveil 2,8/h IQ [0,2;9,7]). L'IAH médian n'était pas différent entre les deux groupes ($p=0,55$). On observait une tendance statistique concernant l'IA qui était supérieur dans le groupe ne présentant pas de symptômes nocturnes (1,2/h IQ [0,3;3,7] versus 2,1 IQ [0,9;5,8], $p=0,07$) (Figure 6).

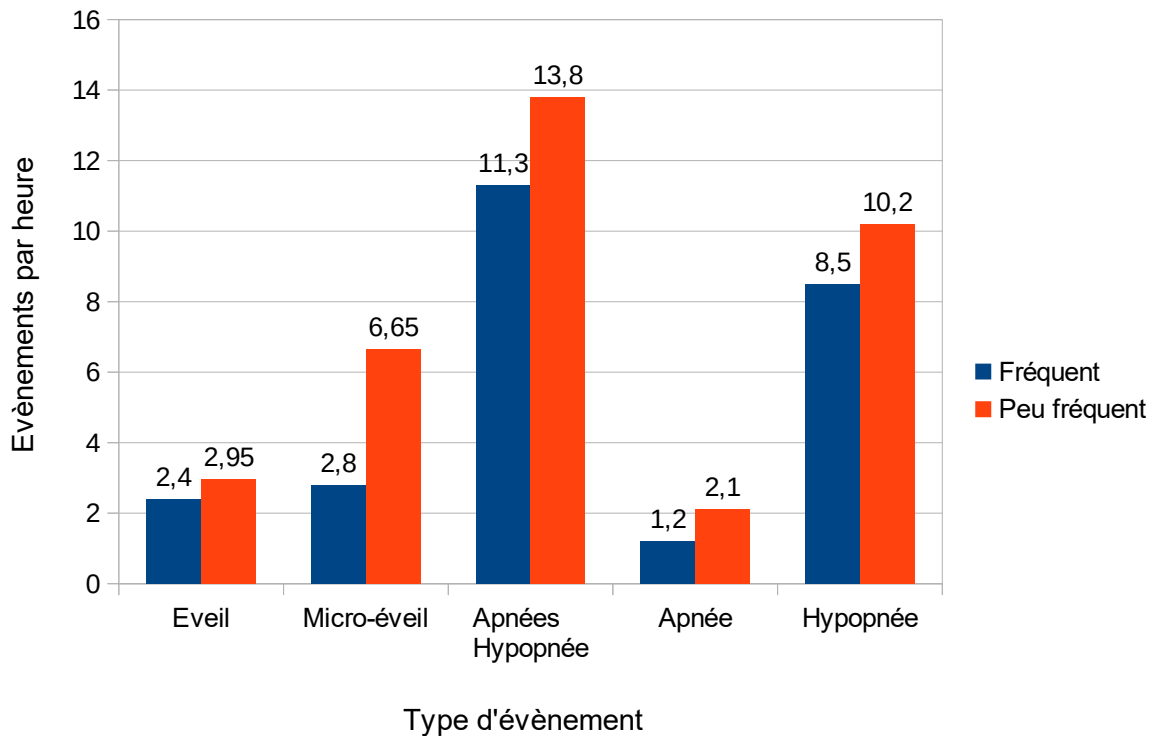


Figure 6: Index de survenue des évènements selon la fréquence de la symptomatologie nocturne

Les paramètres mesurant la saturation nocturne étaient semblables dans les deux groupes concernant la saturation moyenne ($p=0,55$), le nadir de saturation ($p=0,80$), l'index de désaturation nocturnes ($p=0,84$) et le pourcentage de saturation inférieure à 90 % ($p=0,73$). Le taux de ronflement ne différait pas (16,45 % IQ [3 ;57] VS 29,8 % IQ [5,8 ;65], $p=0,37$). Il y avait plus de patients atteints d'un SJSR dans le groupe avec une plainte fréquente nocturne (31,82 % VS 24 %, $p=0,49$). On ne retrouvait pas plus de mouvements périodiques dans l'un ou l'autre groupe (23,8 IQ [11 ;39,1] VS 28,75 IQ [11,7 ;57,45], $p=0,52$). (Tableau X).

Tableau X: Caractéristiques du sommeil selon la fréquence des symptômes nocturnes

Variabes	Fréquent	Peu fréquent	Valeur p
SJSR	7 (31,82)	12 (24)	0,49
Latence d'endormissement (minutes)	24,5 [9,5 ;53]	15,25 [7,15 ;27,75]	0,10
Latence de REM (minutes)	154,5 [116 ;201]	119,5 [96 ;260,5]	0,77
Temps total de sommeil (minutes)	354 [310 ;430]	385 [347,8 ;421,5]	0,19
N1 (%)	16 [4,7 ;24,3]	12,2 [6,8 ;20,2]	0,23
N2 (%)	42,25 [36,1 ;55,2]	48 [37,8 ;59,6]	0,15
N3 (%)	22 [15,6 ;27,9]	25,3 [12,4 ;30,3]	0,72
REM (%)	15,6 [12,4 ;19,7]	14,1 [9,05 ;18,8]	0,12
Éveil après endormissement (%)	16,9 [11,25;32,05]	15,1 [9;23,4]	0,29
Efficacité de sommeil (%)	77,4 [65 ;83,70]	79,85 [72,2 ;88,2]	0,22
Index d'éveil nocturne (par heure)	2,4 [1,4 ;4,8]	2,95 [1,7 ;4,15]	0,97
Index de micro-éveil (par heure)	2,8 [0,2 ;9,7]	6,65 [3,3 ;10,35]	0,23
IAH (par heure)	11,30 [6,6 ;23]	13,8 [7,4 ;25,20]	0,55
IA (par heure)	1,2 [0,3 ;3,7]	2,1 [0,9 ;5,8]	0,07
IH (par heure)	8,5 [4,4 ;13,8]	10,2 [4,3 ;18,8]	0,50
Saturation moyenne (%)	92,8 [92 ;94,4]	93,3 [92,3 ;94,2]	0,55
Nadir de saturation (%)	86 [79 ;89]	85 [80 ;88]	0,80
Temps de saturation < 90 % (%)	0,7 [0,30 ;6,2]	1 [0,1 ;4,4]	0,73
Index désaturation nocturne (par heure)	12,25 [3,6 ;20,4]	12,10 [4,90 ;21,1]	0,84
Index MPJ (par heure)	23,8 [11 ;39,1]	28,75 [11,7 ;57,45]	0,52
Ronflement (%)	16,45 [3 ;57]	29,8 [5,8 ;65]	0,37

Résultats exprimés en médiane et interquartile ou en effectif et pourcentage ; SJSR : syndrome des jambes sans repos, REM: rapid eye mouvement, IAH : index d'apnées/hypopnées, IA : index d'apnées, IH : index d'hypopnées, MPJ : mouvements périodiques des jambes

4 . Discussion

Le but de cette étude était d'étudier les caractéristiques des troubles respiratoires du sommeil, de l'architecture du sommeil, de la symptomatologie diurne et nocturne et du syndrome des jambes sans repos chez l'asthmatique sévère et difficile. Dans cette étude, nous avons mis en évidence une forte prévalence du syndrome d'apnées obstructive du sommeil, quelque soit sa sévérité et du syndrome des jambes sans repos. La macro-architecture du sommeil était conservée à l'exception de l'efficacité de sommeil qui était médiocre. Un nombre important de patients rapportait une symptomatologie liée aux troubles du sommeil.

Notre second objectif était d'observer si les troubles spécifiques du sommeil pouvaient biaiser le score de contrôle ACT en induisant une confusion dans l'identification des symptômes nocturnes liés à l'asthme. Or nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant les troubles spécifiques du sommeil. Par contre les patients se plaignant de symptômes nocturnes présentaient plus d'antécédents de rhinite, de polypose naso-sinusienne et de reflux gastro-œsophagien. Cette symptomatologie nocturne peut-être expliquée par le non contrôle de l'asthme favorisé par la présence de comorbidités. Ces dernières peuvent aussi provoquer de manière indépendante des symptômes nocturnes pouvant être confondus avec la symptomatologie asthmatique.

Il est donc primordial de savoir identifier les symptômes nocturnes de l'asthme et de prendre en charge toutes les comorbidités pouvant impacter le sommeil. Cette démarche a pour but de ne pas sous estimer le contrôle de l'asthme afin d'adapter au mieux la pression thérapeutique du traitement de l'asthme et des comorbidités pour améliorer l'observance, réduire les effets indésirables et le coût.

4.1 . Caractéristiques du sommeil

4.1.1 . Symptomatologie

Dans notre étude 58 % des patients se plaignaient d'une somnolence diurne. Ce résultat est discordant avec le résultat du score d'Epworth. En effet, le score médian n'excède pas la valeur considérée comme significativement pathologique de 10. Cette discordance peut s'expliquer par le fait que les patients répondaient à une question fermée « Avez vous une somnolence diurne ? » sans mise en condition alors que le questionnaire d'Epworth est une échelle standardisée évaluant plusieurs situations. On retrouve également ce résultat dans l'étude de Luyster *et al* issue du programme Severe Asthma Research Program (SARP). La sévérité de l'asthme y était définie par l'utilisation d'une corticothérapie orale ou de forte dose de CSI. Le protocole avait exclu de l'analyse les sujets à haut risque de SAOS et ceux ayant un traitement par pression positive continue. La qualité de sommeil y était évaluée par l'échelle PSQI et par le score d'Epworth. Le score d'Epworth y était également peu élevé avec une valeur moyenne de 7,2 et 26,5 % des patients asthmatiques sévères avec une valeur supérieure à 10. De plus, les asthmatiques sévères ne rapportant pas de symptômes nocturnes selon l'item spécifique du questionnaire AQLQ avaient paradoxalement un score PSQI pathologique dans 90 à 100 % des cas (42). De même dans l'étude de Mastrorarde *et al*, la population d'asthmatique toute sévérité confondue avait un score d'Epworth moyen à 8,5 et supérieur à 10 dans 39 % des cas (39). L'évaluation clinique des troubles du sommeil du patient asthmatique difficile ou sévère ne peut se limiter aux items spécifiques des questionnaires de contrôle et de

qualité de vie de l'asthme. L'utilisation du PSQI semble être un outil plus complet et plus détaillé pour évaluer la qualité de sommeil dans sa globalité.

Concernant l'évaluation de la symptomatologie nocturne par l'item du score ACT consacré au sommeil peut être biaisée par différentes comorbidités. En effet, une plus grande proportion de notre effectif présentait un antécédent de rhinite de polypose nasosinussienne ou de RGO en cas de symptomatologie nocturne fréquente. L'évaluation de l'activité de ces pathologies auraient été utile. Elles peuvent provoquer indépendamment de l'asthme, une toux. D'autre part, les symptômes de RGO peuvent entraîner des symptômes perçus comme étant des douleurs ou des oppressions dans la poitrine. Il est donc nécessaire de faire préciser au mieux aux patients leurs symptômes nocturnes et notamment l'impact de ces comorbidités sur la qualité de sommeil.

4.1.2 . Les troubles respiratoires du sommeil

Dans notre étude, nous retrouvons une prévalence de syndrome d'apnées du sommeil de 82,93 % toute sévérité confondue. Cette forte prévalence pouvait-être liée à l'obésité, caractéristique majeure de notre population. Ce résultat diffère avec certaines données de la littérature du fait des variations de définitions concernant les événements respiratoires nocturnes, la sévérité de l'asthme, les critères diagnostiques d'asthme et les seuils diagnostiques du SAOS.

En effet, Julien *et al* ont également défini l'asthme sévère suivant les recommandations internationales. Leur définition d'hypopnée se basait sur des désaturations nocturnes supérieure ou égale à 4 % ce qui entraînait une sous estimation de leur nombre, en comparaison à notre étude qui utilisait les critères de l'AASM (52). Cependant, ils retrouvaient une prévalence de SAS avec un IAH $\geq 15/h$ de 88 % alors que dans notre

population celle-ci n'était que de 43,37 %. De plus dans leur étude, la deuxième évaluation du SAS s'effectuait en utilisant les critères de la Winsconcin Cohort Study qui avait pour seuil diagnostique un IAH à 5/h associée à un Epworth pathologique (13). Cela peut expliquer la prévalence de SAOS avec un IAH \geq 5/h moindre dans leur population (42 % VS 82 %). Car comme nous l'avons discuté précédemment l'Epworth n'est pas fréquemment pathologique dans la population d'asthmatique sévère. Par ailleurs dans l'étude menée par Yigla *et al*, on note également l'utilisation d'une polysomnographie pour le diagnostic et une définition d'asthme difficile proche de la nôtre. Leur définition de SAOS était similaire avec un IAH \geq à 5/h. Mais leurs critères diagnostiques incluaient une clinique évocatrice (ronflement, fatigue et somnolence diurne). Néanmoins dans leur population de 24 patients, les prévalences de SAOS toutes sévérités confondues et de SAOS avec IAH \geq 15/h étaient similaires aux nôtres (87,5% versus 82% et 37,5 % versus 42 %) (53).

Sundbom *et al* retrouvait que l'association d'un SAS et d'un asthme avait pour conséquence un sommeil plus léger et un temps de saturation inférieure à 90 % plus important que dans une population contrôle. Cependant leur population n'était composée que de femmes avec un diagnostic d'asthme posé sur un auto-questionnaire sans confirmation par un pneumologue ou par des épreuves fonctionnelles respiratoires. Ce qui peut expliquer la différence de résultats entre nos deux études puisque nous nous étions intéressés à une population d'asthmatiques sévères sans distinction de sexe. De plus, nous avons considéré comme seuil diagnostique un IAH \geq à 5/H pour inclure les SAS légers alors que leur seuil était un IAH \geq à 15/h donc leur IAH médian était supérieur au nôtre. Cependant même si leurs patients présentaient un IAH plus élevé, notre population avait un index de désaturations plus important car nous prenions en compte les désaturations

supérieures ou égales à 3 % (54). Ces variations de prévalence s'expliquent par des variations de définitions d'évènements à des époques différentes.

4.1.3 . Architecture du sommeil

Dans notre étude l'architecture globale du sommeil était conservée notamment vis à vis de la proportion des stades de sommeil en comparaison aux données polysomnographiques normales dans une récente méta-analyse (50). En revanche, nos patients avaient une mauvaise efficacité de sommeil (médiane de 79,4 %) et nous ne retrouvions pas de différence entre les deux sous-populations catégorisées par la fréquence de la symptomatologie nocturne. Cette diminution de l'efficacité de sommeil (73,6%) était également retrouvée dans la population d'asthmatiques sévères de Julien *et al* (13). De plus dans notre analyse, l'index de micro-éveils et d'éveils n'était pas différent de la population générale. Contrairement à Julien *et al* qui retrouvait un index d'éveil et micro-éveils à 51,4/h dont la moitié avait pour origine une hypopnée obstructive.

Deux anciennes études menées chez des asthmatiques ont retrouvé également une diminution de l'efficacité de sommeil que ce soit dans une population présentant des symptômes nocturnes ou non. Toutes deux comparaient une population témoin à une population d'asthmatiques et montraient une diminution du temps de sommeil total, une augmentation du nombre d'éveils nocturnes et du temps d'éveils nocturnes (40,41).

4.1.4 . Syndrome des jambes sans repos

Dans notre effectif, nous n'avons pas pu identifier tous les syndromes des jambes sans repos car nous ne nous sommes basés sur les données d'un questionnaire composé des quatre critères diagnostiques. Les patients devaient répondre par l'affirmative à toutes les questions pour que nous posions le diagnostic. Dans notre population, 26,4 % de nos sujets avaient un syndrome des jambes sans repos mais près de 15 % de notre effectif n'avait pas rempli ce questionnaire. Comparativement, Güngen *et al* retrouvaient une prévalence de 32,1 % du SJSR dans leur population. Ils utilisaient les mêmes critères diagnostiques cliniques en y incluant l'absence de diagnostic différentiel. Cependant ils ne faisaient pas de distinction de sévérité de l'asthme. Nous savions juste que les patients traités par une corticothérapie orale étaient exclus. Dans leur étude, le SJSR était associé à un mauvais contrôle de l'asthme et une symptomatologie anxieuse (55). Cela montre l'importance de l'évaluation du SJSR et ce d'autant plus que l'asthme est sévère ou non contrôlé.

4.2 . Forces et limites

Le fait que notre population d'asthmatique ait bénéficié pour la majeure partie d'un bilan d'asthme sévère standardisé dans un centre expérimenté dans la prise en charge de l'asthme sévère est un point fort. Cela nous a permis d'identifier et de classer l'asthme comme étant sévère ou difficile en respectant les critères internationaux (5).

La grande partie des analyses du sommeil ont été enregistrées par une polysomnographie soit près de 80 % de notre effectif, ce qui en fait également un atout pour notre étude.

Cette analyse a permis d'étudier en détails les phénomènes nocturnes autant respiratoires que neurophysiologiques et de dénombrer le nombre d'éveils nocturnes et leurs origines. Malgré cela nous n'avons pas trouvé de différence significative concernant les troubles du sommeil et son architecture selon la fréquence de survenue des symptômes. L'une des explications à ce résultat pourrait s'intégrer dans une bonne perception des symptômes asthmatiques nocturnes par les patients.

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif qui entraîne une diminution de puissance puisque nous n'avons pu analyser près d'un tiers de l'effectif éligible pour des raisons liées à un manque et à une perte de données.

De plus notre étude présente un biais de sélection car certains de nos patients ont été adressés pour dépistage de SAOS et donc pour certains d'entre eux n'ont bénéficié que d'une polygraphie ventilatoire. Or cette examen ne nous permet pas de recueillir certaines données comme l'architecture du sommeil et la fragmentation du sommeil.

Durant la période d'inclusion de nos patients de 2012 à 2019, les critères de diagnostic de syndrome des jambes sans repos ont fait l'objet de nouvelles recommandations. L'ajout de l'élimination de diagnostics différentiels dans les critères diagnostiques a pu participer à la possible sur-estimation du nombre de SJSR dans notre effectif car ceux ci n'ont pas été recherchés de manière systématique (32).

Dans nos questionnaires remplis de manière concomitante à un examen du sommeil, les symptômes de dépression ont été évalués par un score dépression et non pas par le score HAD intégrant une évaluation de l'anxiété. L'insomnie n'est pas systématiquement évaluée lors des explorations du sommeil chez l'asthmatique sévère. Or une proportion non négligeable de patients asthmatiques présente une insomnie, qu'elle soit due à un retard à l'endormissement, un réveil nocturne précoce ou une difficulté de maintien de

sommeil (31). Il est important de faire la différence entre les symptômes correspondant à une difficulté d'endormissement, de maintien de sommeil, et de réveil précoce liés à l'insomnie chronique, et ceux liés à l'asthme. Une étude a été réalisée par Luyster *et al* concernant l'efficacité d'une thérapie cognitivo-comportementale qui est le traitement de référence de l'insomnie chronique. Dans leur cas elle a été menée par le biais d'intervention en ligne sur une période de neuf semaines avec une évaluation pré et post thérapeutique. L'évaluation post thérapeutique retrouvait une augmentation du score ACT de 3 points et sur les 19 patients avec un asthme non contrôlé 6 d'entre eux étaient devenus contrôlés (56). L'insomnie doit donc au même titre que les troubles respiratoires du sommeil être évaluée chez l'asthmatique non contrôlé. Son traitement par thérapie cognitivo-comportementale pourrait s'intégrer dans une démarche globale d'accompagnement et d'éducation thérapeutique pour améliorer le contrôle de l'asthme et éviter d'avoir recours à des thérapeutiques plus coûteuses.

4.3 . Perspectives

Notre étude confirme que l'appréciation des troubles du sommeil par autoquestionnaire ne peut se limiter à celui de la somnolence par le score d'Epworth, conformément aux données de la littérature. L'utilisation d'une évaluation systématique standardisée associant des questionnaires évaluant la qualité de sommeil (PSQI, Epworth), une évaluation clinique (anxiété et dépression, syndromes des jambes sans repos, contrôle de l'asthme et de ces comorbidités et facteurs aggravants, symptômes nocturnes) et une polysomnographie permet une identification plus précise des phénomènes nocturnes dans l'asthme sévère et difficile. Pour identifier de manière objective la survenue de symptômes nocturnes liés à l'asthme, il serait intéressant de développer des critères

polysomnographiques intriquant des données du débit respiratoire, des évènements sonores et des micro-éveils. Steier *et al* ont étudié l'intérêt d'un électromyogramme des muscles de la paroi thoracique dans l'identification des symptômes nocturnes d'asthme. Ils mesuraient l'activité des muscles intercostaux para-sternaux du deuxième espace intercostal chez les patients asthmatiques présentant un asthme contrôlé et non contrôlé défini par une variabilité du débit d'expiration de pointe diurne de plus de 20 % par rapport à une population contrôlée. Ils ont montré une plus grande activité de muscle parasternaux chez les patients présentant un asthme non contrôlé, que chez les patients ayant un asthme contrôlé (57).

Une autre technique possible a été développée par une équipe japonaise pour mesurer la toux nocturne chez l'enfant. Ils utilisaient un système associant un microphone de haute performance et un accéléromètre de forte sensibilité. Le signal microphone était défini par un son explosif de 0,2 à 0,3 secondes tandis que l'accéléromètre permettait de détecter un mouvement musculaire rapide des muscles abdominaux. La toux était comptée si il y avait une activation simultanée des deux signaux. En comparant cette méthode automatique à une méthode manuelle par un pédiatre spécialisé avec un enregistrement audio-visuel, ils retrouvaient une sensibilité de 98,8 % et une spécificité de 97,8 % (58).

5 . Conclusion

Les patients asthmatiques bénéficiant d'un traitement de palier IV ou V présentent une plus grande proportion de SAS et de syndrome des jambes sans repos. Ces troubles du sommeil s'accompagnent d'une plainte fréquente d'asthénie, de somnolence et de sommeil non réparateur. Cela s'associe d'une mauvaise efficacité de sommeil qui n'est pas expliquée par une fragmentation élevée ou une architecture du sommeil perturbée. L'analyse des données cliniques et paracliniques selon la fréquence de survenue des symptômes nocturnes retrouve une plus grande fréquence des pathologies ORL et du RGO mais ne retrouve pas de différence significative concernant les troubles spécifiques du sommeil. La prise en charge spécifique des troubles du sommeil du patient asthmatique difficile ou sévère nécessite donc une évaluation précise et rigoureuse.

Bibliographie

1. 2019 GINA Main Report [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Riviere S, Delmas M-C, Iwatsubo Y. [Asthma and socioeconomic characteristics in France in 2012]. *Rev Mal Respir.* mars 2018;35(3):287-94.
3. Tual S, Godard P, Bousquet J, Annesi-Maesano I. The decrease in asthma-related mortality in France. *Rev Mal Respir.* sept 2010;27(7):e1-5.
4. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2004;113(1):59-65.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 1 févr 2014;43(2):343-73.
6. Raheison C, Abouelfath A, Le Gros V, Taytard A, Molimard M. Underdiagnosis of nocturnal symptoms in asthma in general practice. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* avr 2006;43(3):199-202.
7. Ballard RD, Irvin CG, Martin RJ, Pak J, Pandey R, White DP. Influence of sleep on lung volume in asthmatic patients and normal subjects. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. mai 1990;68(5):2034-41.
8. Spengler CM, Shea SA. Endogenous circadian rhythm of pulmonary function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 2000;162(3 Pt 1):1038-46.
9. Morrison JF, Pearson SB. The effect of the circadian rhythm of vagal activity on bronchomotor tone in asthma. *Br J Clin Pharmacol.* nov 1989;28(5):545-9.
10. Kraft M, Vianna E, Martin RJ, Leung DY. Nocturnal asthma is associated with reduced glucocorticoid receptor binding affinity and decreased steroid responsiveness at night. *J Allergy Clin Immunol.* janv 1999;103(1 Pt 1):66-71.
11. Martin RJ, Cicutto LC, Smith HR, Ballard RD, Szeffler SJ. Airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis.* févr 1991;143(2):351-7.
12. Davies SE, Bishopp A, Wharton S, Turner AM, Mansur AH. The association between asthma and obstructive sleep apnea (OSA): A systematic review. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* 11 avr 2018;1-12.
13. Julien JY, Martin JG, Ernst P, Olivenstein R, Hamid Q, Lemièrre C, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol.* août 2009;124(2):371-6.

14. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links? *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 févr 2009;5(1):71-8.
15. Taillé C, Rouvel-Tallec A, Stoica M, Danel C, Dehoux M, Marin-Esteban V, et al. Obstructive Sleep Apnoea Modulates Airway Inflammation and Remodelling in Severe Asthma. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150042.
16. Kauppi P, Bachour P, Maasilta P, Bachour A. Long-term CPAP treatment improves asthma control in patients with asthma and obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath Schlaf Atm*. déc 2016;20(4):1217-24.
17. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, Mayos M, López-Viña A, Picado C, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy*. mai 2017;72(5):802-12.
18. Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Björnsson E, Gislason D, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest*. janv 2002;121(1):158-63.
19. Mody R, Bolge SC, Kannan H, Fass R. Effects of gastroesophageal reflux disease on sleep and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. sept 2009;7(9):953-9.
20. Naik RD, Vaezi MF. Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. juill 2015;9(7):969-82.
21. Wu T-J, Chen B-Y, Lee YL, Hsiue T-R, Wu C-F, Guo YL. Different Severity and Severity Predictors in Early-Onset and Late-Onset Asthma: A Taiwanese Population-Based Study. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2015;90(5):384-92.
22. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee A a. M, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. nov 2005;26(5):812-8.
23. Bengtsson C, Lindberg E, Jonsson L, Holmström M, Sundbom F, Hedner J, et al. Chronic Rhinosinusitis Impairs Sleep Quality: Results of the GA2LEN Study. *Sleep*. 1 janv 2017;40(1).
24. Craig TJ, McCann JL, Gurevich F, Davies MJ. The correlation between allergic rhinitis and sleep disturbance. *J Allergy Clin Immunol*. nov 2004;114(5 Suppl):S139-145.
25. Braidó F, Baiardini I, Lacedonia D, Facchini FM, Fanfulla F, Molinengo G, et al. Sleep apnea risk in subjects with asthma with or without comorbid rhinitis. *Respir Care*. déc 2014;59(12):1851-6.
26. Zheng M, Wang X, Ge S, Gu Y, Ding X, Zhang Y, et al. Allergic and Non-Allergic Rhinitis Are Common in Obstructive Sleep Apnea but Not Associated With Disease Severity. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 août 2017;13(8):959-66.

27. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med.* avr 2006;100(4):648-57.
28. van der Wiel E, Ten Hacken NHT, van den Berge M, Timens W, Reddel HK, Postma DS. Eosinophilic inflammation in subjects with mild-to-moderate asthma with and without obesity: disparity between sputum and biopsies. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mai 2014;189(10):1281-4.
29. Desai D, Newby C, Symon FA, Haldar P, Shah S, Gupta S, et al. Elevated sputum interleukin-5 and submucosal eosinophilia in obese individuals with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2013;188(6):657-63.
30. Ciprandi G, Schiavetti I, Rindone E, Ricciardolo FLM. The impact of anxiety and depression on outpatients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* nov 2015;115(5):408-14.
31. Luyster FS, Strollo PJ, Holguin F, Castro M, Dunican EM, Fahy J, et al. Association Between Insomnia and Asthma Burden in the Severe Asthma Research Program (SARP) III. *Chest.* déc 2016;150(6):1242-50.
32. Leclair-Visonneau L, Vecchierini M-F, Schröder C, Charley Monaca C. French Consensus: How to diagnose restless legs syndrome. *Rev Neurol (Paris).* oct 2018;174(7-8):508-14.
33. Budhiraja P, Budhiraja R, Goodwin JL, Allen RP, Newman AB, Koo BB, et al. Incidence of restless legs syndrome and its correlates. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 avr 2012;8(2):119-24.
34. Güngen AC, Güngen B, Aydemir Y, Aras YG, Çoban H, Düzenli H. The relationship between restless legs syndrome and bronchial asthma. *Clin Respir J.* avr 2018;12(4):1460-5.
35. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy.* 2018;11:193-204.
36. Teodorescu M, Consens FB, Bria WF, Coffey MJ, McMorris MS, Weatherwax KJ, et al. Predictors of habitual snoring and obstructive sleep apnea risk in patients with asthma. *Chest.* mai 2009;135(5):1125-32.
37. Teodorescu M, Xie A, Sorkness CA, Robbins J, Reeder S, Gong Y, et al. Effects of inhaled fluticasone on upper airway during sleep and wakefulness in asthma: a pilot study. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 févr 2014;10(2):183-93.
38. Turner-Warwick M. Epidemiology of nocturnal asthma. *Am J Med.* 29 juill 1988;85(1B):6-8.
39. Mastrorade JG, Wise RA, Shade DM, Olopade CO, Scharf SM, American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Sleep quality in asthma: results of a

- large prospective clinical trial. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. avr 2008;45(3):183-9.
40. Kales A, Beall GN, Bajor GF, Jacobson A, Kales JD. Sleep studies in asthmatic adults: relationship of attacks to sleep stage and time of night. *J Allergy*. mars 1968;41(3):164-73.
 41. Montplaisir J, Walsh J, Malo JL. Nocturnal asthma: features of attacks, sleep and breathing patterns. *Am Rev Respir Dis*. janv 1982;125(1):18-22.
 42. Luyster FS, Teodorescu M, Bleecker E, Busse W, Calhoun W, Castro M, et al. Sleep quality and asthma control and quality of life in non-severe and severe asthma. *Sleep Breath Schlaf Atm*. déc 2012;16(4):1129-37.
 43. Hiles SA, Harvey ES, McDonald VM, Peters M, Bardin P, Reynolds PN, et al. Working while unwell: Workplace impairment in people with severe asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2018;48(6):650-62.
 44. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. janv 1993;103(1):30-6.
 45. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. mai 1989;28(2):193-213.
 46. Pichot P, Brun JP. [Brief self-evaluation questionnaire for depressive, asthenic and anxious dimensions]. *Ann Med Psychol (Paris)*. juin 1984;142(6):862-5.
 47. Consensus et recommandations Sommeil des experts SFRMS [Internet]. SFRMS. [cité 24 août 2019]. Disponible sur: <http://www.sfrms-sommeil.org/recommandations/censensus-recommandations-sommeil/>
 48. Bonnet MH, Arand DL. EEG Arousal Norms by Age. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 avr 2007;3(3):271-4.
 49. AASM Scoring Manual - American Academy of Sleep Medicine [Internet]. American Academy of Sleep Medicine – Association for Sleep Clinicians and Researchers. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/>
 50. Boulos MI, Jairam T, Kendzerska T, Im J, Mekhael A, Murray BJ. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. juin 2019;7(6):533-43.
 51. Escourrou P, Meslier N, Raffestin B, Clavel R, Gomes J, Hazouard E, et al. [Which clinical approach and which diagnostic procedures for obstructive sleep apnea syndrome?]. *Rev Mal Respir*. oct 2010;27 Suppl 3:S115-123.
 52. 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.

53. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin A-HE, Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* déc 2003;40(8):865-71.
54. Sundbom F, Janson C, Malinowski A, Lindberg E. Effects of Coexisting Asthma and Obstructive Sleep Apnea on Sleep Architecture, Oxygen Saturation, and Systemic Inflammation in Women. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 févr 2018;14(2):253-9.
55. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelmann JW, et al. Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 1 août 2014;15(8):860-73.
56. Luyster FS, Ritterband LM, Sereika SM, Buysse DJ, Wenzel SE, Strollo PJ. Internet-Based Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia in Adults With Asthma: A Pilot Study. *Behav Sleep Med.* 25 sept 2018;1-13.
57. Steier J, Jolley CJ, Polkey MI, Moxham J. Nocturnal asthma monitoring by chest wall electromyography. *Thorax.* juill 2011;66(7):609-14.
58. Hirai K, Tabata H, Hirayama M, Kobayashi T, Oh Y, Mochizuki H. A new method for objectively evaluating childhood nocturnal cough. *Pediatr Pulmonol.* mai 2015;50(5):460-8.

Annexes

Annexe 1 : Asthma Control Test (Score ACT)

1. Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?				
Tout le temps	La plupart du temps	Quelquefois	Rarement	Jamais
1	2	3	4	5
2. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) ?				
Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	3 à 6 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaines	Jamais
1	2	3	4	5
3. Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?				
4 nuits ou plus par semaine	2 à 3 nuits par semaine	Une nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais
1	2	3	4	5
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation ?				
3 fois par jour ou plus	1 ou 2 fois par jour	2 ou 3 fois par semaine	1 fois par semaine ou moins	Jamais
1	2	3	4	5
Comment évalueriez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?				
Pas contrôlé du tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalement contrôlé
1	2	3	4	5

Annexe 2: Echelle de somnolence d'Epworth

Nom : Prénom :

Date :

ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Consigne de passation :

Afin de pouvoir mesurer chez vous une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant **le chiffre le plus approprié** pour chaque situation :

- 0 = aucune chance de somnoler ou de s'endormir**
- 1 = faible chance de s'endormir**
- 2 = chance moyenne de s'endormir**
- 3 = forte chance de s'endormir**

Situation	Chance de s'endormir			
Assis en train de lire	0	1	2	3
En train de regarder la télévision	0	1	2	3
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0	1	2	3
Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0	1	2	3
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
Étant assis en parlant avec quelqu'un	0	1	2	3
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	0	1	2	3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0	1	2	3

TOTAL :

Echelle de fatigue de Pichot (pour l'évaluation de la Fatigue)

(Ref. « Echelles et outils d'évaluation en médecine générale » J. Gardenas et Coll. -Le Généraliste- Supplément du N° 2187; Mars 2002).

La fatigue est une sensation d'affaiblissement physique ou psychique qui survient normalement à la suite d'un effort soutenu, et qui impose la mise au repos.

On parle de fatigue pathologique lorsque la personne se sent handicapée par rapport à son niveau de forme habituel pour effectuer ses activités quotidiennes.

L'échelle subjective de Pichot a été proposée pour mesurer l'importance de ce handicap.

Prénom :	Nom :	Date de naissance:.....
Date du test :	Traitement en cours	

Parmi les huit propositions suivantes, déterminez celles qui correspondent le mieux à votre état en affectant chaque item d'une note entre 0 et 4:

(0 = pas du tout; 1= un peu, 2 = moyennement, 3= beaucoup, 4 = extrêmement)

- Je manque d'énergie..... 0 1 2 3 4
- Tout demande un effort..... 0 1 2 3 4
- Je me sens faible à certains endroits du corps..... 0 1 2 3 4
- J'ai les bras ou les jambes lourdes 0 1 2 3 4
- Je me sens fatigué sans raison..... 0 1 2 3 4
- J'ai envie de m'allonger pour me reposer..... 0 1 2 3 4
- J'ai du mal à me concentrer 0 1 2 3 4
- Je me sens fatigué, lourd et raide 0 1 2 3 4

Total (sur 32) :.....

Un total supérieur à 22 est en faveur d'une fatigue excessive, vous souffrez peut être d'un sommeil inefficace.

NB. Ce questionnaire aide à mesurer votre niveau général de Fatigue et n'établit pas de diagnostic. Apportez le à votre médecin pour discuter des causes et des conséquences de cette fatigue dans votre vie.

Annexe 4: Questionnaire basé sur les critères diagnostiques de syndrome des jambes sans repos



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille
Unité de sommeil – Hôpital Albert Calmette

Syndrome des Jambes Sans Repos

Critères diagnostiques

Appelé aussi « Impatiences », le syndrome des jambes sans repos est un syndrome neurologique sensitivo-moteur.

Il se manifeste par des sensations désagréables, parfois douloureuses, ressenties dans les pieds, dans les jambes et parfois dans les bras.

Ces sensations sont décrites comme des fourmillements, picotements, brûlures, contractures, secousses, torsions, décharges électriques qui surviennent exclusivement au repos, principalement en position assise ou couchée, le soir et la nuit, à l'endormissement ou au cours du sommeil.

Entourez la réponse qui correspond le mieux à vos sensations :

1 – Un besoin impérieux de bouger les jambes, habituellement accompagné ou causé par des sensations inconfortables et désagréables dans les jambes (les membres supérieurs ou les autres parties du corps peuvent parfois être affectés en plus des jambes) :

A-OUI

B-NON

2 – Le besoin impérieux de bouger les jambes ou les sensations désagréables apparaissent ou s'aggravent lors des périodes de repos ou d'inactivité, particulièrement dans la position allongée ou assise :

A-OUI

B-NON

3 – Le besoin impérieux de bouger les jambes ou les sensations désagréables sont partiellement ou totalement soulagés par les mouvements, tels que la marche ou l'étirement, au moins aussi longtemps que dure l'activité :

A-OUI

B-NON

4 – Le besoin impérieux de bouger les jambes ou les sensations désagréables sont plus marqués le soir ou la nuit que pendant la journée ou ne surviennent qu'en soirée ou la nuit :

A-OUI

B-NON

Nombre de réponses OUI : _____

Annexe 5: Echelle d'évaluation de la sévérité du syndrome des jambes sans repos



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille
Unité de sommeil – Hôpital Albert Calmette

Questionnaire d'évaluation de la sévérité du Syndrome des Jambes Sans Repos (IRLS)

IRLS (International Restless Legs Syndrome) est l'échelle d'évaluation de la sévérité composée de 10 questions cotées de 0 à 4. Le score final varie de 0 à 40 :

- 0 à 10 : Atteinte légère
- 10 à 20 : Atteinte modérée
- 21 à 30 : Atteinte sévère
- 31 à 40 : Atteinte très sévère

SCORE =

Au cours de la semaine dernière...	Au cours de la dernière semaine...
<p>1- D'une manière générale, comment évaluez-vous les sensations désagréables dans vos jambes ou vos bras dues au Syndrome des Jambes Sans Repos ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très importante.....4 - Importantes.....3 - Modérées.....2 - Légères.....1 - Inexistantes.....0 <p>2- D'une manière générale, comment évaluez-vous votre besoin de bouger à cause des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très important.....4 - Important.....3 - Modéré.....2 - Léger.....1 - Inexistant.....0 <p>3- D'une manière générale, les sensations désagréables dans vos jambes ou vos bras dues au Syndrome des Jambes Sans Repos ont-elles été soulagées par le fait de bouger ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucun soulagement.....4 - Léger soulagement.....3 - Soulagement modéré.....2 - Soulagement complet ou presque complet.....1 - aucun symptôme à soulager.....0 <p>4- Quelle a été l'importance des troubles du sommeil dus aux symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très importants.....4 - Importants.....3 - Modérés.....2 - Légers.....1 - Inexistants.....0 <p>5- Quelle a été l'importance de la fatigue ou de la somnolence ressenties pendant la journée à cause des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très importantes.....4 - Importantes.....3 - Modérées.....2 - Légères.....1 - Inexistantes.....0 	<p>6- Dans l'ensemble, comment évaluez-vous votre Syndrome des Jambes Sans Repos ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très important.....4 - Important.....3 - Modéré.....2 - Léger.....1 - Inexistant.....0 <p>7- Avec quelle fréquence avez-vous eu des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très souvent (6 à 7 jours par semaine).....4 - Souvent (4 à 5 jours par semaine).....3 - Parfois (2 à 3 jours par semaine).....2 - De temps en temps (1 jour par semaine).....1 - Jamais.....0 <p>8- Lorsque vous avez eu des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos, quelle a été, en moyenne, leur importance ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très importants (8 heures ou plus sur 24 heures).....4 - Importants (3 à 8 heures sur 24 heures).....3 - Modérés (1 à 3 heures sur 24 heures).....2 - Légers.....1 - Inexistants.....0 <p>9- D'une manière générale, quel a été l'impact des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos sur votre capacité à accomplir vos activités quotidiennes (par exemple, mener de façon satisfaisante votre vie à la maison, avec votre famille, vos activités avec les autres, votre vie scolaire ou professionnelle) ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très important.....4 - Important.....3 - Modéré.....2 - Léger.....1 - Inexistant.....0 <p>10- Quelle a été l'importance de vos troubles de l'humeur (par exemple, colère, déprime, tristesse, anxiété ou irritabilité) dus aux symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très importants.....4 - Importants.....3 - Modérés.....2 - Légers.....1 - Inexistants.....0

AUTEUR : Nom : LOUISE

Prénom : Sébastien

Date de soutenance : 14 Octobre 2019 à 18 h

Titre de la thèse : Caractéristiques des troubles du sommeil chez les asthmatiques sévères et difficiles

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Doctorat en médecine

DES + spécialité : Pneumologie

Mots-clés : troubles du sommeil, asthme sévère, asthme difficile, polysomnographie

Résumé :

Introduction : Près de deux tiers des asthmatiques présentent une symptomatologie nocturne. De nombreuses comorbidités et facteurs aggravants d'asthme peuvent altérer son contrôle et impacter le sommeil. L'objectif de cette étude était de caractériser les troubles du sommeil chez l'asthmatique sévère et difficile.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective au centre hospitalier université de Lille chez les patients atteints d'un asthme sévère ou difficile. Nous avons évalué les troubles respiratoires et l'architecture du sommeil par polygraphie ventilatoire ou polysomnographie. L'évaluation des symptômes évocateurs de trouble du sommeil et le syndrome des jambes sans repos (SJSR) étaient évalués par questionnaire.

Résultats : Quarante-trois patients ont été inclus. On ne retrouve pas de score médian pathologique pour les questionnaires d'Epworth (8, IQ [3;14]) et de Pichot (16, IQ [6;22]) alors que les principaux symptômes liés aux troubles du sommeil étaient la somnolence (58,02%), l'asthénie diurne (70,89%) et la sensation d'un sommeil non réparateur (75,31%). La prévalence du syndrome d'apnée du sommeil (SAS) toute sévérité confondue était de 82,93 % avec un IAH médian à 12 par heure (IQ [6,7;24]). Les stades de sommeil étaient répartis de la manière suivante en valeur médiane N1 13,3 % (IQ [6,8;20,8]), N2 45,9 % (IQ [37;56,3]), N3 22,9 % (IQ [14,7;28,7]) et REM 14,65 (IQ [9,5;19,2]). L'efficacité de sommeil médiane était médiocre (79,4, IQ [66,1;87,8]) avec un pourcentage d'éveil après endormissement de 16,1 % (IQ [8,95;28,95]). La fréquence du SJSR était de 26,39 % avec une prédominance d'atteinte modérée (19, IQ [16;25]).

Conclusion : La qualité et l'efficacité de sommeil des patients asthmatiques difficiles et sévères sont altérées quelque soit la fréquence des réveils nocturnes rapportée par les patients. La prévalence du SAS et du SJSR sont élevées, participant à un sommeil perçu comme non récupérateur.

Composition du Jury :

Présidente : Madame la Pr C. CHENIVESSE

Assesseurs : Madame la Pr C. CHARLEY-MONACA, Monsieur le Dr O. LE ROUZIC, Madame la Dr S. ROMANET

Directrice de thèse : Madame la Dr Stéphanie FRY