

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 14 décembre 2015
Par Melle Cassandre Mittenaere**

**Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil :
Place du pharmacien**

Membres du jury :

Président : M. GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie, Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

Assesseur : M. DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique, Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

Membre extérieur : GRAFF Marie-Pierre, Pharmacien titulaire, Pharmacie Graff à Saint-Omer (62500).



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Eric KERCKHOVE
	Professeur Eric BOULANGER
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Damien CUNY
	Professeur Benoît DEPREZ
	Professeur Murielle GARCIN
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Thierry Dine, mon maître de thèse, pour avoir accepté d'encadrer cette thèse, pour sa gentillesse, sa disponibilité et ses conseils avisés.

A Monsieur Bernard Gressier, président du jury, pour le temps consacré à lire mon travail et l'honneur de présider cette thèse.

A Madame Marie-Pierre Graff, pour avoir consenti à participer à ce jury et pour sa présence rassurante en ce jour important.

A mes parents et à mes grands-parents, que je ne remercierai jamais assez de m'avoir permis de faire de longues études et pour leur soutien et leur implication.

A Etienne, qui partage ma vie depuis plus de onze ans, pour son soutien infaillible, sa patience et son amour.

A Iris, ma sœur dont j'admire le parcours d'étudiante en chirurgie dentaire mais également le parcours de Miss.

A Baptiste, à Manon, et à tous les autres membres de ma famille pour leur soutien malgré la distance me séparant de certains d'entre eux.

A mes amis, pharmaciens et non pharmaciens, pour leur amitié sincère et tous les bons moments passés ensemble.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	10
PARTIE 1 : LE SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL (SAOS) : UNE PATHOLOGIE PLURIFACTORIELLE.....	11
1 Généralités.....	12
1.1 Prévalence.....	12
1.2 Définitions.....	12
1.3 Physiopathologie.....	14
1.4 Symptomatologie.....	15
1.4.1 Signes cliniques diurnes.....	16
1.4.2 Signes cliniques nocturnes.....	16
1.4.3 Prévalence des symptômes.....	16
1.5 Diagnostic.....	18
1.5.1 Interrogatoire.....	18
1.5.2 Mesures subjectives.....	18
1.5.3 Mesures objectives.....	24
1.5.4 Etude du sommeil nocturne par enregistrements polygraphiques.....	25
2 Complications du syndrome d'apnées obstructives du sommeil.....	27
2.1 Mécanismes responsables des complications.....	27
2.2 Complications.....	28
2.2.1 Complications cardiovasculaires.....	28
2.2.1.1 Hypertension artérielle.....	28
2.2.1.2 Troubles du rythme.....	29
2.2.1.3 Accidents vasculaires cérébraux.....	30
2.2.1.4 Insuffisance cardiaque	30
2.2.1.5 Insuffisance coronarienne.....	31
2.2.2 Complications métaboliques.....	32
2.2.2.1 Insulinorésistance et diabète.....	32
2.2.2.2 Syndrome métabolique	34
2.2.3 Complications neurologiques.....	35
2.2.3.1 Dépression.....	35
2.2.3.2 Troubles cognitifs.....	36
2.2.4 Conséquences sociales.....	38
PARTIE 2 : LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL ET LA PLACE DU PHARMACIEN.....	40
3 Traitements.....	41
3.1 Pression positive continue (PPC).....	41
3.1.1 Principe.....	41
3.1.2 Indications.....	43
3.1.3 Efficacité.....	43
3.1.4 Impact sur les comorbidités.....	44
3.1.5 Effets secondaires.....	45
3.1.6 Observance.....	46
3.2 Orthèses d'avancée mandibulaire.....	47
3.2.1 Principe.....	47
3.2.2 Indications.....	48
3.2.3 Efficacité.....	48
3.2.4 Effets secondaires et contre-indications.....	49
3.2.5 Observance.....	49

3.3Traitements chirurgicaux.....	49
3.4Traitements associés.....	50
3.4.1Réduction pondérale.....	50
3.4.2Traitement du syndrome d'apnées du sommeil positionnel.....	52
3.4.3Traitement de la somnolence résiduelle sous PPC.....	53
4Place du pharmacien.....	53
4.1Dépistage.....	53
4.2Suivi du traitement	54
4.3Conseils à l'officine.....	54
4.3.1Substances à éviter dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil.....	54
4.3.2Conseils hygiéno-diététiques.....	56
5Perspectives thérapeutiques.....	58
5.1Antagonistes sérotoninergiques.....	58
5.2Neurostimulation du nerf hypoglosse.....	58
5.3Pression négative appliquée sur la langue.....	60
5.4Système d'implant palatin.....	61
CONCLUSION.....	62
LISTE DES FIGURES.....	63
BIBLIOGRAPHIE.....	65

INTRODUCTION

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une affection fréquente qui touche entre 2 et 5% de la population adulte. Il est caractérisé par une fermeture intermittente, totale ou partielle, des voies aériennes supérieures, entraînant des apnées et hypopnées. Ces pauses respiratoires sont responsables de désaturations nocturnes, de fluctuations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, d'augmentation de l'activité sympathique et d'une fragmentation du sommeil. Les symptômes principaux du SAOS sont la somnolence diurne et les ronflements. On retrouve également des difficultés de concentration, des troubles de la mémoire ou du comportement. Ses signes cliniques n'étant pas spécifiques, cette pathologie est malheureusement sous-diagnostiquée. Le SAOS a de nombreuses répercussions sur la santé avec des effets néfastes au niveau cardio-vasculaire et métabolique, c'est un facteur de morbidité et de mortalité accrue. Ses retentissements économiques sont importants également du fait de ses comorbidités mais aussi des accidents de la voie publique qu'il peut engendrer. Le traitement de référence est la ventilation par pression positive continue (PPC), et nous verrons que des alternatives thérapeutiques sont disponibles. La place du pharmacien a son importance dans la prise en charge globale de ce problème de santé publique, qu'il est nécessaire d'inscrire dans une stratégie thérapeutique combinée avec notamment des mesures hygiéno-diététiques pour lutter contre l'excès de poids. Le pharmacien a un rôle à jouer à différents niveaux, du dépistage aux conseils pour mieux vivre au quotidien avec cette pathologie.

PARTIE 1 : LE SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL (SAOS) : UNE PATHOLOGIE PLURIFACTORIELLE

1 Généralités

1.1 Prévalence

La prévalence du SAOS dans la population générale semble assez homogène à l'échelle planétaire, elle est de 3 à 7% de la population adulte masculine et de 2 à 5% de la population adulte féminine. [1]

Les hommes sont en général plus touchés que les femmes jusqu'à l'âge de la ménopause, et la prévalence du SAOS augmente avec l'âge. En effet, une étude de cohorte de Young et al. [2] sur 5650 sujets âgés de 40 à 98 ans, étudiés par polysomnographie ambulatoire (*Cf. Diagnostic*) a montré une prévalence de 10% entre 39 et 49 ans alors qu'elle était de 20% chez les sujet âgés de 80 à 99 ans. Il faut noter également que cette forte prévalence chez le sujet âgé est associée à une comorbidité et mortalité non négligeables.

1.2 Définitions

Les apnées du sommeil se définissent par des arrêts répétés de la respiration au cours du sommeil. Ces pauses respiratoires résultent le plus souvent d'un blocage au passage de l'air dans les voies aériennes supérieures, on parle alors d'apnées obstructives. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil est le plus fréquent.

Il existe également des apnées de type central lorsque c'est une anomalie de la commande respiratoire par le système nerveux qui est en cause. D'autres peuvent être de type mixte, avec un début central suivi d'un mécanisme obstructif à la fin.

Dans les apnées de type obstructif il y a persistance des efforts ventilatoires contrairement aux apnées de type central.

On définit donc par apnée l'arrêt complet du flux d'air pendant au moins 10 secondes, et il s'agit d'hypopnée quand le flux d'air est réduit pendant au moins 10 secondes, soit de 50%, soit de 30% associé à une désaturation ou à une réaction d'éveil. [3]

Les enregistrements de la figure ci-dessous montrent qu'à chaque apnée il y a interruption de la respiration (V), chute du taux d'oxygène dans le sang (SaO₂), et persistance des efforts respiratoires (Po).

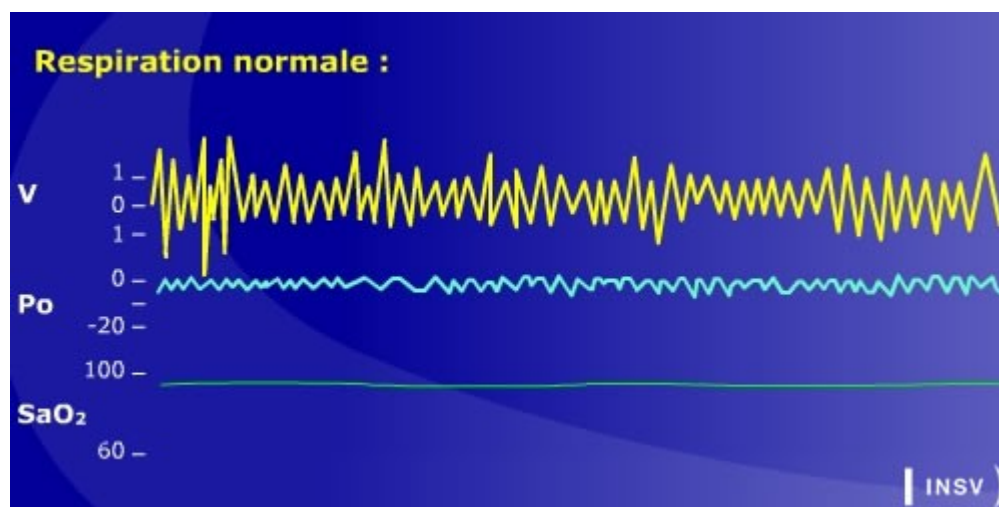
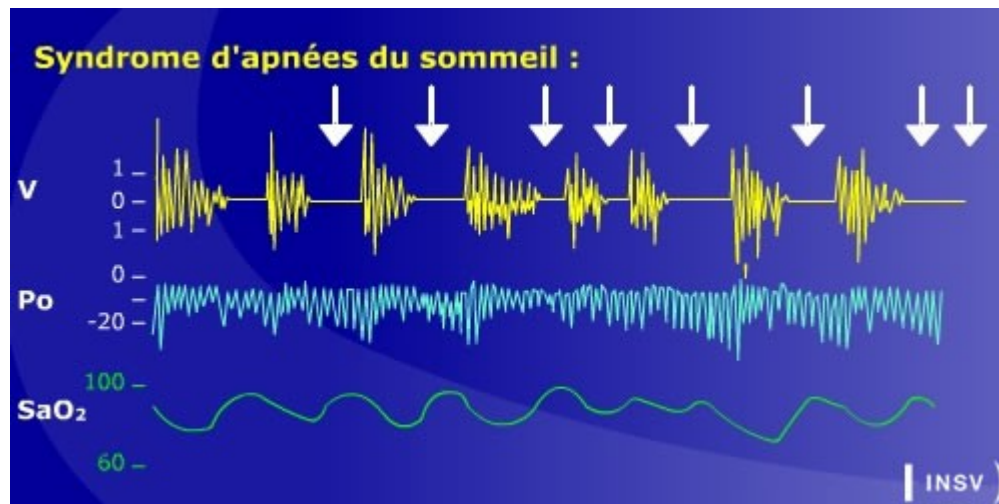


Figure 1 : Extraits d'enregistrements de la respiration au cours du sommeil [6]

La sévérité de l'apnée est déterminée en fonction de l'IAH, c'est-à-dire l'Index d'Apnées Hypopnées par heure de sommeil : [3]

- **IAH entre 0 et 5/h** → Pas de SAS
- **IAH entre 5 et 15/h** → SAS léger
- **IAH entre 15 et 30/h** → SAS modéré
- **IAH supérieur à 30/h** → SAS sévère.

Un syndrome d'apnées du sommeil existe donc à partir d'un IAH supérieur ou égal à 5/heure.

Il est également important d'apprécier la capacité à s'endormir en journée, c'est-à-dire la somnolence diurne :

- **légère** : Somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire ayant peu de répercussion sur la vie sociale ou professionnelle et apparaissant pendant des activités nécessitant peu d'attention (regarder la télévision, lire, être passager d'une voiture).

- **modérée** : Somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire ayant une répercussion modérée sur la vie sociale ou professionnelle et apparaissant pendant des activités nécessitant plus d'attention (concert, réunion).
- **sévère** : Somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire perturbant de façon importante la vie sociale ou professionnelle et apparaissant lors d'activités de la vie quotidienne (manger, tenir une conversation, marcher, conduire).

Le niveau de sévérité du SAOS est défini sur la composante la plus sévère. [8]

1.3 Physiopathologie

Au cours du sommeil, les muscles du fond de la gorge se relâchent, ce qui entraîne un affaissement des tissus pharyngés et le rétrécissement voire l'obstruction des voies aériennes. Quand le flux d'air peut encore circuler, il fait vibrer les tissus et on obtient alors le ronflement. En cas d'apnée, la circulation de l'air est abolie, le patient se retrouve en hypoxie et en bradycardie, ce qui va stimuler les centres nerveux de la respiration pour augmenter l'effort inspiratoire, c'est-à-dire augmenter le tonus musculaire et induire une tachycardie et une augmentation de la tension artérielle, provoquant ainsi un micro-éveil chez le patient.

Ces micro-éveils répétés au cours de la nuit provoquent une fragmentation du sommeil. Le sommeil reste donc plutôt léger et les phases de sommeil profond réparateur sont plus rares, ce qui explique la symptomatologie en particulier la somnolence diurne. [4], [5]

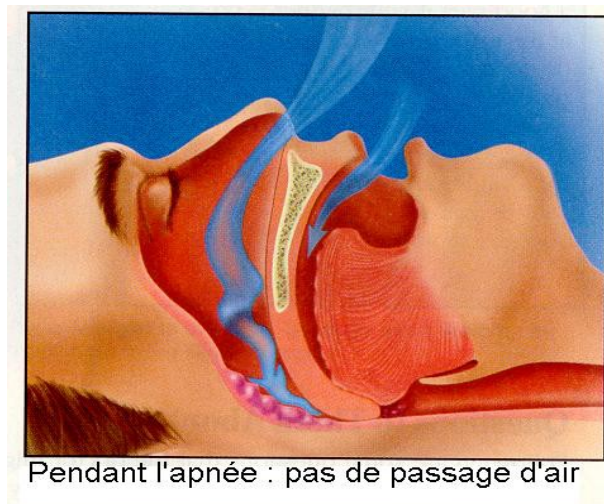


Figure 2 : Représentation de l'obstruction des voies aériennes supérieures pendant une apnée [3]

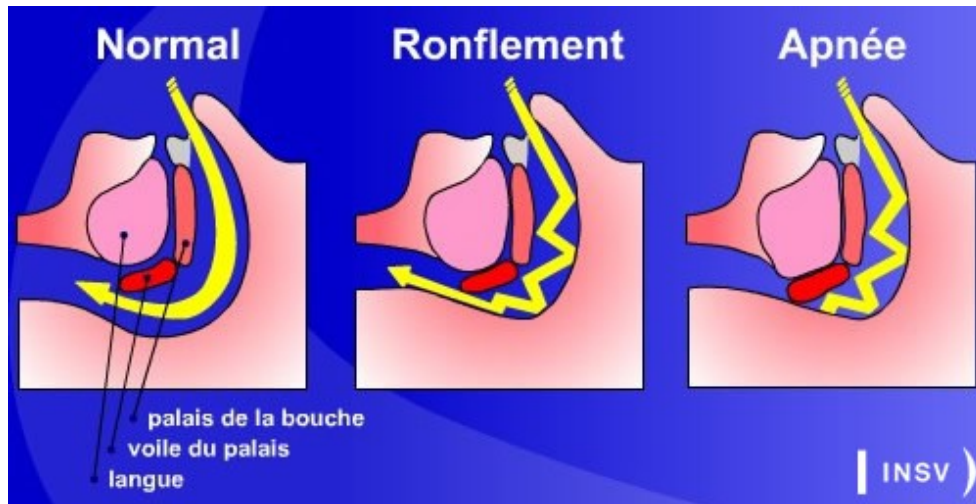


Figure 3 : Représentation du passage facile de l'air dans la gorge normalement ouverte (à gauche), le passage difficile avec des vibrations dans un pharynx rétréci (au centre) et le passage impossible dans un pharynx obstrué (à droite) [6]

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil peut être favorisé par certains facteurs anatomiques qui vont réduire l'espace rétrolingual et oropharyngé : [5]

- rétrognathie (petite mâchoire, menton fuyant)
- hypertrophie amygdalienne
- macroglossie (langue épaisse)
- voile du palais épais
- obstruction nasale chronique
- surcharge pondérale de type androïde (infiltration graisseuse du fond de la gorge).

Un bilan ORL sera parfois nécessaire pour détecter les anomalies des voies aériennes supérieures.

D'autres facteurs de risque entrent en jeu, en particulier le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de médicaments sédatifs (hypnotiques) qui vont majorer le relâchement musculaire.

Par ailleurs, il a été mis en évidence récemment le rôle des fluides extravasculaires tissulaires : l'eau extravasculaire accumulée au cours de la journée dans la partie inférieure du corps se redistribue lors du sommeil en décubitus vers le tronc et les tissus mous péripharyngés, ce qui favorise le collapsus pharyngé. [18]

De nombreux paramètres sont donc à prendre en compte dans cette pathologie complexe, et nous verrons par la suite que certaines maladies notamment cardiovasculaires sont étroitement intriquées dans le SAOS.

1.4 Symptomatologie

Il est très fréquent que le patient ignore qu'il souffre d'apnées du sommeil, il a même rarement conscience de ronfler. Les signes cliniques nocturnes sont souvent remarqués par le partenaire (ou l'équipe de soins), en revanche les signes cliniques diurnes sont plus faciles à repérer pour le patient.

1.4.1 Signes cliniques diurnes

- Réveil matinal difficile, asthénie matinale
- Céphalées matinales
- Somnolence diurne excessive
- Difficultés de concentration
- Troubles de la mémoire
- Troubles du comportement, irritabilité, parfois syndrome dépressif
- Troubles de la libido, impuissance
- Accidents de la vie courante et professionnelle

1.4.2 Signes cliniques nocturnes

- Ronflements bruyants et irréguliers
- Apnées nocturnes (éveils en sursaut avec sensation d'étouffement ou pauses respiratoires constatées par le conjoint)
- Insomnie
- Sommeil agité (changements répétés de position)
- Sueurs nocturnes
- Nycturie, énurésie
- Angor, hypertension artérielle nocturne, arythmie. [3]

1.4.3 Prévalence des symptômes

Une étude de N.Meslier et coll. [7] a cherché à déterminer la prévalence des symptômes du SAOS dans une population française d'âge moyen et évaluer la proportion de sujets présentant l'association de plusieurs symptômes justifiant une exploration pendant le sommeil.

Pour cette étude, 2195 hommes et 2 247 femmes de 33 à 69 ans ont rempli un auto-questionnaire « sommeil » et un auto-questionnaire général.

AUTO-QUESTIONNAIRE SUR LE SOMMEIL

• Quelle est la durée de votre sommeil (en heures)? *quand vous travaillez / quand vous ne travaillez pas*

• Vous a-t-on fait remarquer qu'il vous arrivait d'arrêter de respirer pendant votre sommeil ? *Oui / Non*

Si OUI, cela vous arrive-t-il ? *Rarement / souvent / presque toutes les nuits*

• Avez-vous habituellement un sommeil agité ? *Oui / Non*

• Avez-vous du mal à vous réveiller le matin ? *Oui / Non*

Si OUI, cela vous arrive-t-il ? *Rarement / souvent / presque toujours*

- Êtes-vous gêné(e) par une fatigue chronique inexpliquée ? *Oui / Non*
- Vous arrive-t-il de vous réveiller le matin en ayant mal à la tête ? *Oui / Non*
- Vous réveillez-vous fréquemment au cours de la nuit ? *Oui / Non*

- Vous arrive-t-il de ronfler au cours de la nuit ? *Oui / Non / Ne sais pas*

Si OUI, cela vous arrive-t-il ?

Presque toujours (*6 à 7 nuits par semaine*)

Souvent (*4 à 5 nuits par semaine*)

Parfois (*2 à 3 nuits par semaine*)

Rarement (*1 nuit par semaine ou moins*)

Ne sais pas

A quel âge vous l'a-t-on signalé ou vous en êtes vous rendu compte pour la première fois ?

Faites-vous chambre à part à cause des ronflements ? *Oui / Non*

- Êtes-vous gêné(e) par une somnolence dans la journée? (Vous avez envie de dormir ou vous luttez pour rester éveillé) *Oui / Non*

Si OUI, cela vous arrive-t-il ? Rarement / souvent / presque toujours

Depuis combien d'années avez-vous ces problèmes de somnolence ?

- Imaginez-vous dans une des situations suivantes, et choisissez dans l'échelle ci-dessous le chiffre le plus approprié à votre cas.

Je ne serais jamais somnolent J'ai une faible chance de m'endormir

J'ai une chance moyenne de m'endormir J'ai une forte chance de m'endormir

Assis en lisant un livre ou un journal

En regardant la télévision

Assis inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, salle d'attente)

Passager d'une voiture pendant un trajet d'une heure, sans arrêt

Allongé pour se reposer après le repas de midi, lorsque les circonstances le permettent

Assis en parlant avec quelqu'un

Assis tranquillement après un repas sans boisson alcoolisée

Au volant, lors d'un arrêt de la circulation de quelques minutes

Figure 4 : Auto-questionnaire sur le sommeil [7]

L'auto-questionnaire général concernait les caractéristiques socio-économiques, le mode de vie (alimentation, activité physique, tabac, alcool), les traitements médicamenteux et l'état de santé ressenti.

Le poids, la taille, l'indice de masse corporelle, le tour de taille et la tension artérielle ont également été mesurés.

La forte suspicion de SAOS était caractérisée par l'association de trois symptômes : le ronflement habituel, la somnolence diurne et les apnées fréquentes.

RESULTATS

- **Ronflements** : 69% chez les hommes, 46% chez les femmes

- **Somnolence diurne fréquente** : 14%, 18%
- **Apnées fréquentes** : 5%, 2%

La forte suspicion de SAS a été trouvée chez 8,5 % des hommes et 6,3 % des femmes. Elle concernait des sujets plus âgés, avec un indice de masse corporelle plus élevé, une perception médiocre de leur état de santé et un usage plus important de tranquillisants ou de benzodiazépines. Chez les hommes, cette suspicion était aussi liée à l'existence d'une hypertension artérielle et à la consommation d'alcool et de tabac.

Conclusion : Ronflements, somnolence diurne et apnées sont des symptômes fréquents en population générale. L'association de ces symptômes, très évocatrice de SAS et justifiant une exploration pendant le sommeil, est retrouvée chez 7,5 % de la population. [7]

1.5 Diagnostic

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil est une pathologie encore sous-diagnostiquée. Son diagnostic repose sur la confrontation de signes cliniques non spécifiques, fréquents en population générale, et d'enregistrements polygraphiques complexes dont l'offre paraît actuellement inadaptée à la prévalence de la maladie. [10]

Cependant il existe des moyens d'évaluer la présomption clinique du SAOS pour arriver à son diagnostic.

Comment arriver au diagnostic de SAOS ?

Comme vu précédemment, la sévérité du SAOS dépend en partie de la somnolence du patient dans la journée, elle constitue donc un critère important à évaluer.

Tout d'abord, il s'agit d'interroger le patient et son entourage.

1.5.1 Interrogatoire

L'interrogatoire du patient doit rechercher l'existence d'un besoin de lutter contre le sommeil, ou la présence d'endormissements involontaires, mais en tenant compte de la fréquence et des circonstances de survenue. En effet, il s'agit de rechercher des accès de somnolence anormaux, en conduisant sa voiture ou en parlant avec quelqu'un par exemple. Il existe pour cela des questionnaires standardisés et validés permettant une mesure subjective du risque de somnolence. Il faudra également éliminer d'autres pathologies du sommeil (diagnostics différentiels ou diagnostics associés) comme le syndrome des jambes sans repos, la narcolepsie (ou autres hypersomnies), les insomnies et parasomnies. [10]

1.5.2 Mesures subjectives

Il existe différentes échelles ou questionnaires standardisés aidant le patient à évaluer sa somnolence dans la journée.

▪ **L'échelle de somnolence d'Epworth** [3], [6], [11]

L'échelle d'Epworth est un questionnaire rapide et bien validé qui permet de mettre en évidence une somnolence diurne excessive en évaluant la probabilité d'endormissement dans 8 situations :

- Lors de la lecture
- En regardant la télévision
- Assis inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)
- Comme passager lors d'un trajet en voiture (ou transport en commun) de plus d'une heure sans pause
- Allongé dans l'après-midi lorsque les circonstances le permettent
- Assis, en discutant avec quelqu'un
- Assis au calme après un repas sans alcool
- Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage.

Le patient met une note entre 0 et 3 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.

En fonction des réponses aux différentes situations, on obtient un total noté sur 24 :

Score inférieur à 10 = absence de risque de somnolence

Score compris entre 11 et 15 = risque modéré de somnolence

Score supérieur à 15 = risque élevé de somnolence. [11]

Le diagnostic d'une somnolence diurne excessive est évoqué à partir d'un score d'Epworth supérieur à 12/24. [6]

Cette échelle est actuellement la plus utilisée. On note qu'il est intéressant d'avoir confirmation du score par un proche. [15]

- **L'échelle de Stanford**

Cette échelle (Schulz et Coll., 1983) évalue subjectivement l'état de veille ou de somnolence immédiat d'une personne. Elle permet de faire des courbes d'évolution de l'état de veille ou cours d'une journée.

- **Le questionnaire de Berlin**

Le questionnaire de Berlin permet d'établir si le sujet est à faible ou haut risque de souffrir d'apnées du sommeil. Il pose différentes questions classées en 3 catégories, portant sur le ronflement et ses caractéristiques, les pauses respiratoires, la sensation de fatigue dans la journée, la somnolence au volant et également l'hypertension.

Une catégorie est positive si son score est supérieur ou égal à 2, ou à 1 pour la catégorie 3 ou si l'indice de masse corporelle est supérieur à 30 kg/m².

Le sujet est à haut risque d'apnée du sommeil si il y a 2 ou 3 catégories positives, à faible risque si il n'y a qu'une ou pas de catégorie positive.

Ce questionnaire peut être rempli directement sur internet. [16]



ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Date du jour :

Nom, prénom :

né(e) le :

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes ?

Cette question concerne votre mode vie habituel au cours des derniers mois. Au cas où une des situations ne s'est pas produite récemment, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement.

Utilisez l'échelle suivante en entourant le chiffre le plus approprié pour chaque situation :

notez 0 = aucune chance de somnoler, *c'est exclu*, « Il ne m'arrive jamais de somnoler »

notez 1 = faible chance de s'endormir, *ce n'est pas impossible* « Il y a un petit risque »

notez 2 = chance modérée de s'endormir, *c'est probable* « Il pourrait m'arriver de somnoler »

notez 3 = forte chance de s'endormir, *c'est systématique* « Je somnolerais à chaque fois »

Situations				
Assis(e) en train de lire	0	1	2	3
Devant la télévision ou au cinéma	0	1	2	3
Assis(e) inactif(ve) dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès ...)	0	1	2	3
Passager, depuis au moins une heure sans interruptions, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro)	0	1	2	3
Allongé(e) pour vous reposer, lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone)	0	1	2	3
Assis(e) à table au calme à la fin d'un repas sans alcool	0	1	2	3
Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage	0	1	2	3
TOTAL				

Résultats

Total (de 0 à 24) =

- En dessous de 8: vous n'avez pas de dette de sommeil.

- De 9 à 14: vous avez un déficit de sommeil, revoyez vos habitudes.

- Si le total est supérieur à 15: vous présentez des signes de somnolence diurne excessive. Consultez votre médecin pour déterminer si vous êtes atteint d'un trouble du sommeil. Si non, pensez à changer vos habitudes.

NB. Ce questionnaire aide à mesurer votre niveau général de somnolence, il n'établit pas un diagnostic.

Apportez le à votre médecin pour discuter avec lui des causes et des conséquences de ce handicap dans votre vie.

John MW (Sleep 1991; 14:540-5) «A new method for measuring day time sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale.Sleep»

Figure 5 : Échelle de somnolence d'Epworth

Questionnaire de Berlin*

*Questionnaire d'évaluation du risque d'avoir un Syndrome d'Apnées du Sommeil
Netzer N.C., Stoohs R.A., Netzer C.M., Clark K., Strohl K.P. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med, 1999, 131, 485-491.

Questionnaire à renseigner par le médecin

Nom Prénom Sexe ☐ Masculin ☐ Féminin
Age Taille Poids IMC
Son poids a-t-il changé ? ☐ Il a augmenté ☐ Il a diminué ☐ Il est stable

Catégorie 1 RONFLEMENT

Ronflez-vous ?

☒ Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas

Intensité du ronflement

☐ Fort comme la respiration ☐ Fort comme la parole ☒ Plus fort que la parole ☒ Très fort

Fréquence du ronflement

☒ Presque tous les jours ☒ 3-4 fois/semaine ☐ 1-2 fois/semaine ☐ 1-2 fois/mois ☐ Jamais ou presque jamais

Votre ronflement gêne-t-il les autres ?

☒ Oui ☐ Non

Avec quelle fréquence vos pauses respiratoires ont-elles été remarquées ?

☒ Presque tous les jours ☒ 3-4 fois/semaine ☐ 1-2 fois/semaine ☐ 1-2 fois/mois ☐ Jamais ou presque jamais

SCORE :

Catégorie 2 SOMNOLENCE

Etes-vous fatigué après avoir dormi ?

☒ Presque tous les jours ☒ 3-4 fois/semaine ☐ 1-2 fois/semaine ☐ 1-2 fois/mois ☐ Jamais ou presque jamais

Etes-vous fatigué durant la journée ?

☒ Presque tous les jours ☒ 3-4 fois/semaine ☐ 1-2 fois/semaine ☐ 1-2 fois/mois ☐ Jamais ou presque jamais

Vous êtes-vous déjà endormi en conduisant ?

☐ Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas

Si Oui, avec quelle fréquence cela se produit-il ?

☒ Presque tous les jours ☒ 3-4 fois/semaine ☐ 1-2 fois/semaine ☐ 1-2 fois/mois ☐ Jamais ou presque jamais

SCORE :

Catégorie 3 FACTEURS DE RISQUES

Etes-vous hypertendu ?

☒ Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas

SCORE :

CALCUL DU SCORE

☒ 1 point
☒ 2 points

INTERPRETATION DES RESULTATS

Une catégorie est considérée positive si son score est ≥ 2

> **Sujet à haut risque : 2 ou 3 catégories positives**

> **Sujet à faible risque : 0 ou 1 catégorie positive**

Figure 6 : Questionnaire de Berlin

▪ L'agenda du sommeil

L'étude de l'agenda du sommeil permet de différencier une privation de sommeil, une mauvaise hygiène du sommeil ou des troubles circadiens (retard de phase, travail posté, jet-lag itératif). [11]

En effet, le patient va reporter sur l'agenda ses horaires de sommeil au jour le jour, chaque matin au lever pour juger la nuit qu'il vient de passer, et le soir au coucher pour évaluer la journée.

L'agenda va donc donner de nombreuses informations sur son profil de sommeil et répondre à plusieurs questions comme : « A-t-il des habitudes de sommeil régulières ou non ? », « Est-il plutôt « du soir » ou « du matin » ? », « A-t-il besoin de beaucoup de sommeil ? » etc.

La période minimale est habituellement de deux semaines, mais certains patients remplissent l'agenda du sommeil pendant un mois, ce qui donne encore plus d'informations. [14]

AGENDA VEILLE-SOMMEIL		Prénom : _____ NOM : _____	
Période du _____ au _____			
Note jour :	Traitement en cours :	Commentaires :	Note nuit :
1a			
	21h 22h 23h 24h 1h 2h 3h 4h 5h 6h 7h 8h 9h 10h 11h 12h 13h 14h 15h 16h 17h 18h 19h		
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
	21h 22h 23h 24h 1h 2h 3h 4h 5h 6h 7h 8h 9h 10h 11h 12h 13h 14h 15h 16h 17h 18h 19h		

Figure 7 : Grille d'agenda de sommeil

Il faut noter que ces échelles de mesure subjective de la somnolence diurne ont leurs limites, elles dépendent de la perception du sujet de ses propres endormissements, et ce dernier a souvent tendance à les sous-évaluer, consciemment ou non. Le témoignage du conjoint apporte en général plus d'objectivité, bien que dans certains cas l'entourage est peu sensible au caractère anormal de la somnolence. [12]

1.5.3 Mesures objectives

▪ **L'actimétrie**

L'actimétrie est un moyen simple et précis pour apprécier les rythmes d'éveil et de sommeil sur plusieurs semaines et pour mieux comprendre l'horloge biologique.

L'actimètre ressemble à une petite montre qu'il faut porter au poignet non dominant jour et nuit pendant toute la période. Il enregistre le nombre et l'intensité de tous les mouvements, une puce électronique enregistre ces informations sur les mouvements en fonction de l'heure.



Figure 8 : Actimètre

Les résultats de l'analyse de l'actimètre permettent donc d'apprécier :

- Les horaires de coucher et de lever
- Le décalage entre semaine et week-end
- Le temps d'endormissement
- Le temps de sommeil total par 24 heures
- Le temps de sieste
- La nature de l'horloge biologique: "du soir" ou "du matin". [14]

L'enregistrement actimétrique permet d'objectiver les données subjectives de l'interrogatoire ou de l'agenda du sommeil. [12]

▪ **Le Test Itératif de Latence d'Endormissement (TILE)**

On mesure la latence d'endormissement à 5 reprises dans la journée, toutes les 2 heures, dans des conditions standardisées (à l'abri de la lumière et du bruit, à température confortable, en position allongée), en demandant au sujet de se laisser aller au sommeil, de faire son possible pour s'endormir. [12]

Le sujet est surveillé par EEG (électroencéphalogramme), électro-oculogramme et électromyogramme du menton. [15]

On recherche la présence d'endormissements anormaux en sommeil paradoxal. Ce test est basé sur le principe selon lequel plus un sujet est somnolent, plus il s'endort rapidement. [14]

Une latence moyenne d'endormissement (pour les 5 tests) supérieure à 10 minutes est considérée comme normale. On considère qu'il existe une somnolence

pathologique si la latence moyenne d'endormissement est inférieure à 5 minutes. Entre 5 et 10 minutes, on se trouve dans une zone d'indécision. [12]

▪ **Le Test de Maintien de l'Éveil (TME)**

Le test de maintien de l'éveil s'effectue dans les mêmes conditions de lumière, de bruit et de température, mais avec un sujet en position assise et une consigne de résister au sommeil. On considère qu'il existe une somnolence pathologique si la latence moyenne est inférieure à 11 minutes. [12]

En mesurant la latence d'endormissement dans des conditions soporifiques pendant 40 minutes, on estime une latence moyenne d'endormissement comme normale si elle est supérieure à 19 minutes chez les sujets entre 20 et 40 ans, et supérieure à 33 minutes chez les sujets de plus de 40 ans. [15]

Ce test itératif de maintien de l'éveil est surtout utilisé pour évaluer l'effet d'un traitement mis en place chez le sujet. On note qu'il est recommandé en France chez les conducteurs professionnels. [15]

▪ **Le Test d'Osler**

Le test d'Osler mesure la vigilance c'est-à-dire le temps moyen de réaction à un signal. Le sujet est en position assise, au calme, face à un ordinateur, à quatre reprises dans la journée. Il doit appuyer sur une touche chaque fois qu'un signal lumineux apparaît.

Les résultats du test donnent donc le temps moyen de réaction, le nombre d'erreurs par omission (quand le sujet n'a pas appuyé sur le bouton alors qu'il y avait le signal), le nombre d'erreurs par persévération (quand il a appuyé en l'absence du signal).

Quand il y a eu plus de 7 signaux sans réponse, on considère que le sujet s'est endormi. Le test d'Osler détecte donc les microsommeils.

Ce test a l'avantage d'être simple et de pouvoir être réalisé n'importe où (pas de polysomnographie nécessaire). [15]

1.5.4 Etude du sommeil nocturne par enregistrements polygraphiques

Il existe plusieurs types d'enregistrements nocturnes pour le diagnostic du syndrome d'apnées obstructives du sommeil, effectués en fonction de la présomption clinique du syndrome. Les critères de gravité favorisant l'accès à ces enregistrements sont notamment la sévérité de la somnolence diurne, les comorbidités cardiovasculaires (cardiopathie, antécédents neurovasculaires, hypertension artérielle réfractaire) et/ou respiratoires (insuffisance respiratoire), ainsi que le risque professionnel impliquant la sécurité du patient mais aussi celle des autres. [10]

• **L'oxymétrie nocturne**

Actuellement c'est l'oxymétrie nocturne qui est proposée en première intention. [38]

On mesure donc la saturation artérielle en oxygène et les désaturations répétitives « en dents de scie » qui évoquent un syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

Cependant, en cas de résultat discordant, il sera nécessaire de procéder à une polygraphie ventilatoire ou à une polysomnographie. [10]

- **La polygraphie ventilatoire à domicile**

Il s'agit de la méthode la plus fréquemment employée, elle se fait au domicile du patient.

Elle permet un enregistrement nocturne des paramètres de la respiration, c'est-à-dire :

- le débit aérien naso-buccal, grâce à une canule nasale
- les mouvements respiratoires thoraco-abdominaux, grâce à des sangles au niveau ventre et thorax
- la saturation en oxygène, grâce à une pince oxymétrique
- la fréquence cardiaque ou l'électrocardiogramme
- la position corporelle. [9]

Elle doit être effectuée aux horaires habituels de sommeil du patient avec une durée minimum de 6 heures d'enregistrement et des signaux de qualité suffisante. [10]

Si la polygraphie ventilatoire est négative mais qu'il existe une forte présomption clinique de syndrome d'apnées obstructives du sommeil, il sera nécessaire de réaliser une polysomnographie pour confirmer ou infirmer le diagnostic. [9] [10]

- **La polysomnographie à l'hôpital**

La polysomnographie permet l'enregistrement des paramètres du sommeil, de la ventilation et également les conséquences des apnées.

- *Paramètres du sommeil* : EEG (électroencéphalogramme), EOG (électro-oculogramme) c'est-à-dire les mouvements oculaires, EMG (électromyogramme) c'est-à-dire le tonus musculaire en particulier celui du muscle mentonnier.
- *Paramètres de ventilation* : pneumotachographie (débit de gaz instantané à la bouche), capnographie (concentration en CO₂ dans l'air expiré par le patient), reconnaissance des flux ventilatoires, ampliation (augmentation de capacité) thoracique et abdominale, pression oesophagienne.
- *Conséquences des apnées* : saturation en oxygène, fréquence cardiaque, pression artérielle. [13]

La polysomnographie est en général surveillée par du personnel formé, en laboratoire de sommeil. Elle peut également se faire en condition non surveillée dans certains cas : quand le patient est stable, qu'il n'a pas de problème cognitif ni de pathologie complexe, en cas d'absence d'obésité marquée avec sudation importante, quand le patient est calme, compliant et qu'il vit dans un environnement adéquat. [9]

La polysomnographie permet le calcul d'un index fiable d'évènements respiratoires par heure de sommeil. Elle peut être réalisée lorsqu'on suspecte un problème complexe associant plusieurs causes de troubles du sommeil. [4]

Les paramètres enregistrés permettent une étude détaillée du sommeil du patient, on peut ainsi définir le temps de sommeil, les cycles, la latence d'endormissement, l'efficacité du sommeil (c'est-à-dire le rapport du temps de sommeil total sur le temps passé au lit), les anomalies respiratoires, cardiaques ou neurologiques qui peuvent agir sur le sommeil. [14]

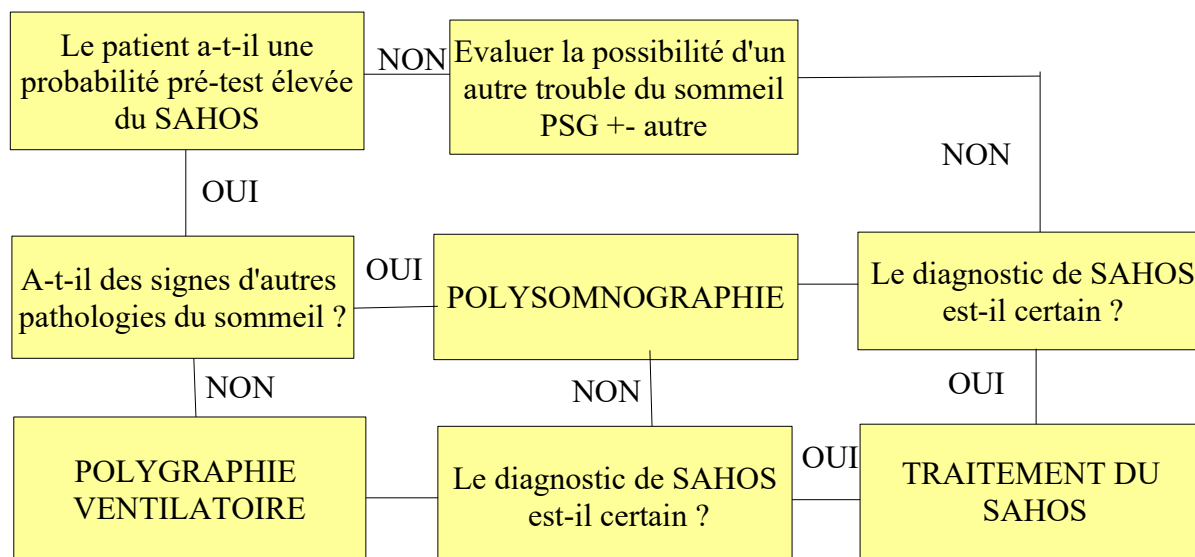


Figure 9 : Proposition de stratégie diagnostique chez un patient adressé en consultation pour suspicion de SAHOS

Nous avons donc explicité le syndrome d'apnées obstructives du sommeil et les caractéristiques physiopathologiques des patients les plus souvent concernés par celui-ci. On peut maintenant se demander quelles peuvent être les conséquences de ces apnées du sommeil sur la santé et la vie des patients. Nous allons voir que le SAOS est étroitement impliqué dans certaines pathologies.

2 Complications du syndrome d'apnées obstructives du sommeil

2.1 Mécanismes responsables des complications

Le SAOS présente de nombreuses complications, au niveau cardiovasculaire et métabolique principalement mais il a également des conséquences neurologiques et sociales.

Les mécanismes pouvant expliquer ces conséquences sont notamment l'hypoxie intermittente, la fragmentation du sommeil et l'hyperactivité sympathique. En effet, l'hypoxémie et l'hypercapnie secondaires à la succession d'apnées et d'hypopnées au cours du sommeil induisent une activation du système sympathique. L'augmentation de l'effort respiratoire et le micro-éveil de fin d'apnée sont également

à l'origine de cette stimulation sympathique. De plus, l'enchaînement des apnées aboutit à une fragmentation du sommeil altérant ainsi son architecture normale. [17]

En outre, l'hypoxémie suivie de réoxygénation entraîne la formation de radicaux libres provoquant un stress oxydatif et une inflammation tissulaire, en particulier vasculaire à l'origine d'une dysfonction endothéliale. L'effet de l'hypoxie intermittente sur d'autres tissus contribue aux complications métaboliques, comme la stéatose hépatique et l'insulinorésistance. [19]

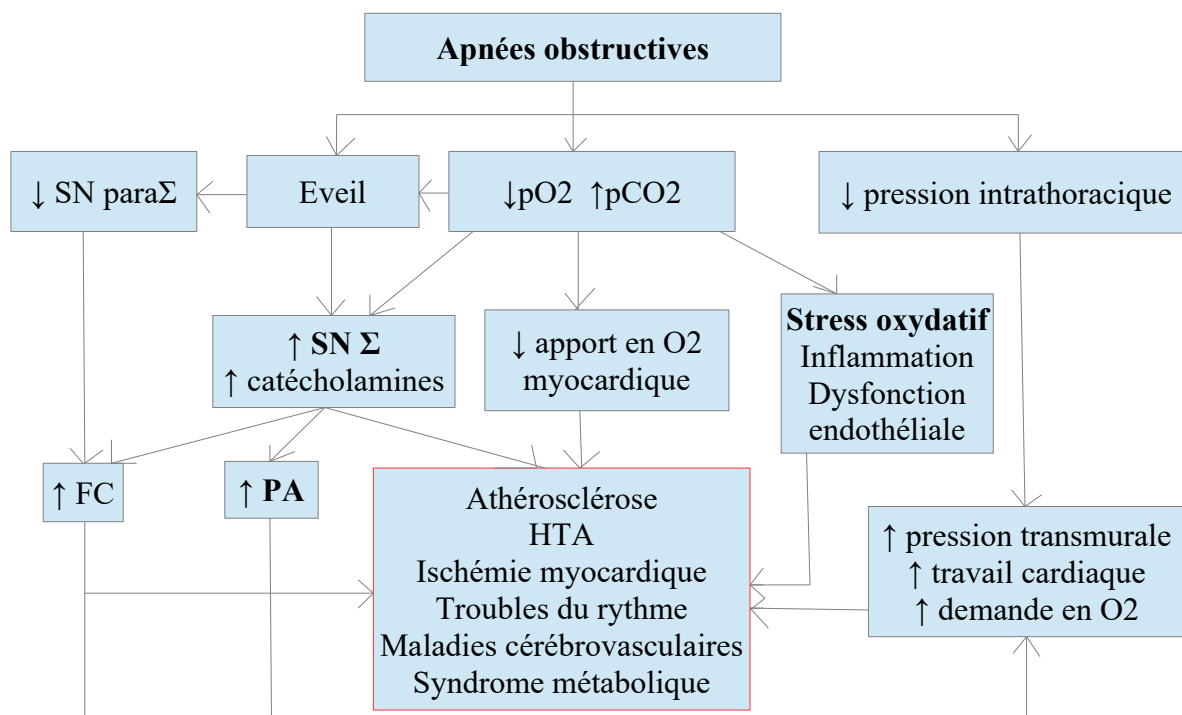


Figure 10 : Représentation schématique des mécanismes physiopathologiques des complications cardiovasculaires du SAS [19] [20]

2.2 Complications

2.2.1 Complications cardiovasculaires

2.2.1.1 Hypertension artérielle

L'association entre le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) et l'hypertension artérielle (HTA) est à ce jour bien confirmée. Le SAOS est même la première cause à évoquer devant la présence d'une HTA non expliquée. En effet, les stimuli à la suite des apnées évoqués précédemment, en particulier l'hypoxémie et le micro-éveil provoquent un pic d' HTA.

La pression artérielle est au niveau le plus bas au début de l'apnée, augmente progressivement et atteint son niveau maximum après la reprise ventilatoire.

Il a été montré que la prévalence de l' HTA était élevée au sein d'une population de patients apnéiques : plus des deux tiers présentent une HTA clinique ou masquée, c'est-à-dire révélée par la mesure ambulatoire. [21]

On peut dire que le SAOS est un facteur de risque indépendant pour l' HTA, et il existe une relation entre la pression artérielle et l'index d'apnées-hypopnées (IAH). Ainsi, le risque relatif de survenue d'HTA s'établit entre 1,37 et 2,27 pour un IAH supérieur à 30 événements par heure. [21]

L'étude de la cohorte du Wisconsin [22] sur la base d'un suivi à 4 et 8 ans a montré que lorsque l'IAH initial est compris entre 0 et 5 → le risque relatif (RR) est 1,42

entre 5 et 15 → le RR est 2,03

supérieur ou égal à 15 → le RR est 2,89.

On en conclut que plus l'IAH est élevé, plus grand est le risque d'HTA. On note également que ce risque commence à apparaître pour des IAH très modestes.

En outre, la prévalence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil lors d'une HTA réfractaire est particulièrement élevée, mais aussi très largement méconnue.

Une étude récente [23] d'automesure de la pression artérielle à domicile associée à une plateforme de télémédecine sur 306 patients apnéiques (âge 60+/-9 ans ; IMC 32,9 +/-6,3 kg/m² ; 74% d'hommes ; IAH 50,9 +/-19,2/h ; PA systolique/PA diastolique 137,7 +/-17,9 / 81,1 +/-12,5 mmHg) et sur 4 jours consécutifs a montré qu'une HTA était présente chez 64,2% des patients sans antécédent connu d'HTA. Chez les patients avec antécédent connu d'HTA, 78,4% étaient mal contrôlés malgré un traitement médicamenteux.

L'hypertension artérielle est donc sous-diagnostiquée ou très souvent mal contrôlée dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil, d'où l'importance du diagnostic par mesure ambulatoire de la pression artérielle.

2.2.1.2 Troubles du rythme

Les apnées du sommeil provoquent des désaturations nocturnes qui entraînent une augmentation de la fréquence cardiaque, ainsi qu'une hyperexcitabilité auriculaire et ventriculaire. Il y a donc une grande fluctuation de la fréquence cardiaque dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil. [17]

D'après une étude prospective récente [24] [25], 78% des patients ont des modifications du rythme cardiaque mais seulement 18% montrent des dysrythmies pathologiques, tachycardie supraventriculaire, pauses de plus de 2 secondes, blocs auriculo-ventriculaires du second et troisième degré, extrasystoles ventriculaires, voire tachycardie ventriculaire. Ces troubles sont clairement liés à la sévérité de l'IAH.

La relation entre le SAOS et les troubles du rythme est plutôt complexe. En effet, il reste difficile de savoir si le trouble est lié au SAOS lui-même ou secondaire à l'une de ses complications associées (hypertension artérielle, cardiopathie ischémique, hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque congestive

etc). Cependant, il est établi que les brady-arythmies sont plus fréquentes et plus sévères dans le SAOS. De même, les troubles de l'excitabilité sont plus fréquents dans les formes sévères de la pathologie.

C'est la fibrillation auriculaire qui est la plus répandue parmi ces troubles, et la relation entre cette dernière et le SAOS est parfaitement établie : 50% des patients hospitalisés pour fibrillation auriculaire présentent un SAOS. [26]

2.2.1.3 Accidents vasculaires cérébraux

Lors des apnées, il y a fluctuation de la pression intracrânienne et du débit sanguin cérébral. [24]

On retrouve fréquemment des anomalies du sommeil après un accident vasculaire cérébral (AVC). En effet, après un premier AVC, la prévalence d'un IAH supérieur à 10 est de plus de 60%. Différents facteurs peuvent être à l'origine de l'AVC : les variations de tension artérielle nocturne, le trouble du rythme auriculaire, les anomalies de perfusion cérébrales, et aussi les anomalies vasomotrices et de coagulation ainsi que l'augmentation de la concentration plasmatique de fibrinogène. [17]

On sait que l'élévation du fibrinogène chez les patients présentant un AVC est corrélée à la gravité du syndrome d'apnées du sommeil. [27]

Il est difficile d'affirmer une relation de cause à effet indépendante entre syndrome d'apnées obstructives du sommeil et AVC mais ces deux pathologies sont clairement intriquées.

La prévalence du SAOS chez les patients victimes d'AVC ou d'AIT (accident ischémique transitoire) est élevée, elle atteint 30 à 70%. [28] Il existe un risque accru de mort de toute cause d'AVC chez les patients apnéiques. On note que les patients souffrant d'apnées montrent divers troubles allant dans le sens de l'hypercoagulabilité sanguine avec des concentrations de fibrinogène plus élevées que chez les sujets contrôles. La présence d'un SAOS est donc un facteur prédictif de fibrinogène élevé. Parallèlement, l'hyperagrégabilité plaquettaire est plus élevée, en particulier à cause de l'augmentation des catécholamines, l'hypoxie intermittente et l'hypercapnie. De plus, le SAOS contribue au pronostic de l'AVC, car la récupération des zones cérébrales lésées s'opère de façon plus performante dans un cerveau non hypoxique et non soumis à des fluctuations de débit sanguin. [28]

Le SAOS serait donc bien un facteur de risque d'AVC.

Une étude [29] sur des patients apnéiques présentant un IAH moyen de 35 a montré que le SAOS était associé à la survenue d'AVC ou de décès et que ce risque était amplifié lorsque l'apnée du sommeil était plus sévère au moment de l'inclusion.

2.2.1.4 Insuffisance cardiaque

Il existe au cours de chaque apnée une baisse du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque, puis une hausse brusque du débit cardiaque lors de la reprise ventilatoire. L'élévation du tonus sympathique, l'augmentation des résistances périphériques, les anomalies de pression intrathoracique ou encore l'ischémie

myocardique peuvent aboutir à des anomalies de contraction du ventricule gauche. [17]

Près de la moitié des insuffisants cardiaques chroniques présenteraient des apnées nocturnes, obstructives dans environ 20% des cas, le plus souvent centrales. [17]

La proportion de patients porteurs d'apnées du sommeil dans des populations d'insuffisants cardiaques serait de 46 à 70%. Et cette proportion est d'autant plus conséquente à mesure que l'insuffisance cardiaque est sévère. Il semblerait que l'apnée du sommeil soit un facteur de risque indépendant chez les insuffisants cardiaques. En effet, l'hypoxémie a pour conséquence néfaste d'augmenter la post-charge ventriculaire par augmentation de la pression artérielle et d'augmenter la consommation d'oxygène par le myocarde en fin d'apnée. [30]

On note que la présence d'un IAH élevé chez un insuffisant cardiaque est un facteur de mauvais pronostic. [17]

La présence d'un syndrome d'apnées du sommeil constitue donc un marqueur de sévérité et un facteur d'aggravation du pronostic. [31]

Les troubles respiratoires du sommeil sont encore insuffisamment dépistés, on retrouve ici l'intérêt du dépistage des apnées par des oxymètres ambulatoires pour pouvoir appréhender le risque cardio-vasculaire lié au syndrome d'apnées du sommeil.

2.2.1.5 Insuffisance coronarienne

Les patients porteurs de syndrome d'apnées du sommeil ont une forte prévalence de cardiopathie ischémique et inversement. [30]

Comme nous l'avons vu précédemment, les apnées du sommeil déclenchent une série de conséquences notamment une dysfonction endothéliale et une baisse du NO circulant qui contribuent à l'apparition d'une ischémie myocardique et au développement de la plaque d'athérome et sa déstabilisation. [17]

Les modifications de la coagulation, des cytokines et du fibrinogène peuvent également favoriser l'athérosclérose. De plus, l'hypertension artérielle et les anomalies métaboliques souvent présentes dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil sont des facteurs de risque d'athérosclérose. [17]

La *Sleep Heart Health Study* a établi un risque relatif d'accidents coronariens chez 6424 sujets de 1,27 lorsque l'IAH est supérieur à 11. [32]

Dans la *Sleep Cohort Study of Wisconsin*, le risque relatif de coronaropathies passe de 1,2 pour un IAH entre 2 et 15 et à 3 pour un IAH supérieur à 30, après ajustement à l'âge, à l'indice de masse corporelle et au sexe. [33]

On constate que près d'un tiers des patients ayant eu un infarctus du myocarde ou devant bénéficier d'une revascularisation coronaire seraient porteurs d'un SAOS. [17]

Il est pour le moment difficile d'affirmer que le SAOS est un facteur de risque de coronaropathie mais on peut tout de même attester l'étroitesse des relations entre ces deux pathologies.

Au vu des différentes études sur le sujet, on peut affirmer que le risque cardiovasculaire lié au SAOS est indiscutable. Cependant, c'est un lien complexe car les facteurs de risque des patients porteurs de SAOS sont à prendre en compte, notamment l'hypertension artérielle, le syndrome métabolique et le diabète. On note que l'intérêt du dépistage de l'apnée du sommeil en cardiologie n'est plus à démontrer.

2.2.2 Complications métaboliques

2.2.2.1 Insulinorésistance et diabète

Le diabète de type 2 est déterminé par une dégradation progressive de la tolérance au glucose dans le temps, allant de l'anomalie de la glycémie à jeun ou de l'intolérance au glucose à l'insulinorésistance et finalement au diabète de type 2. Il a été montré que les troubles respiratoires du sommeil ont des répercussions sur l'insulinorésistance, et que l'hypoxie intermittente influe sur les mécanismes de régulation de la glycémie. [34]

La cohorte du Wisconsin a indiqué une prévalence du diabète plus élevée chez des patients avec un IAH supérieur à 15 par rapport à un groupe avec un IAH inférieur à 5, ce qui suggère une association indépendante entre syndrome d'apnées du sommeil et diabète, significative après ajustement pour l'âge, le sexe et le tour de taille. [34]

La dette de sommeil et les dérèglements du sommeil amènent au développement d'une insulinorésistance et d'un diabète de type 2, par effet direct sur les mécanismes de régulation de la glycémie ou par effet indirect par l'intermédiaire d'une dysrégulation de l'appétit. Ce défaut de régulation de l'appétit amène à une prise de poids et une obésité, facteur de risque important d'insulinorésistance et de diabète. [34]

L'hypoxie intermittente et la fragmentation du sommeil ont une incidence sur le système nerveux autonome et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe H-H-S) et somatotrope, accroissent le taux circulant de cytokines inflammatoires et stimulent certaines adipokines conduisant ainsi à des troubles du métabolisme glucidique.

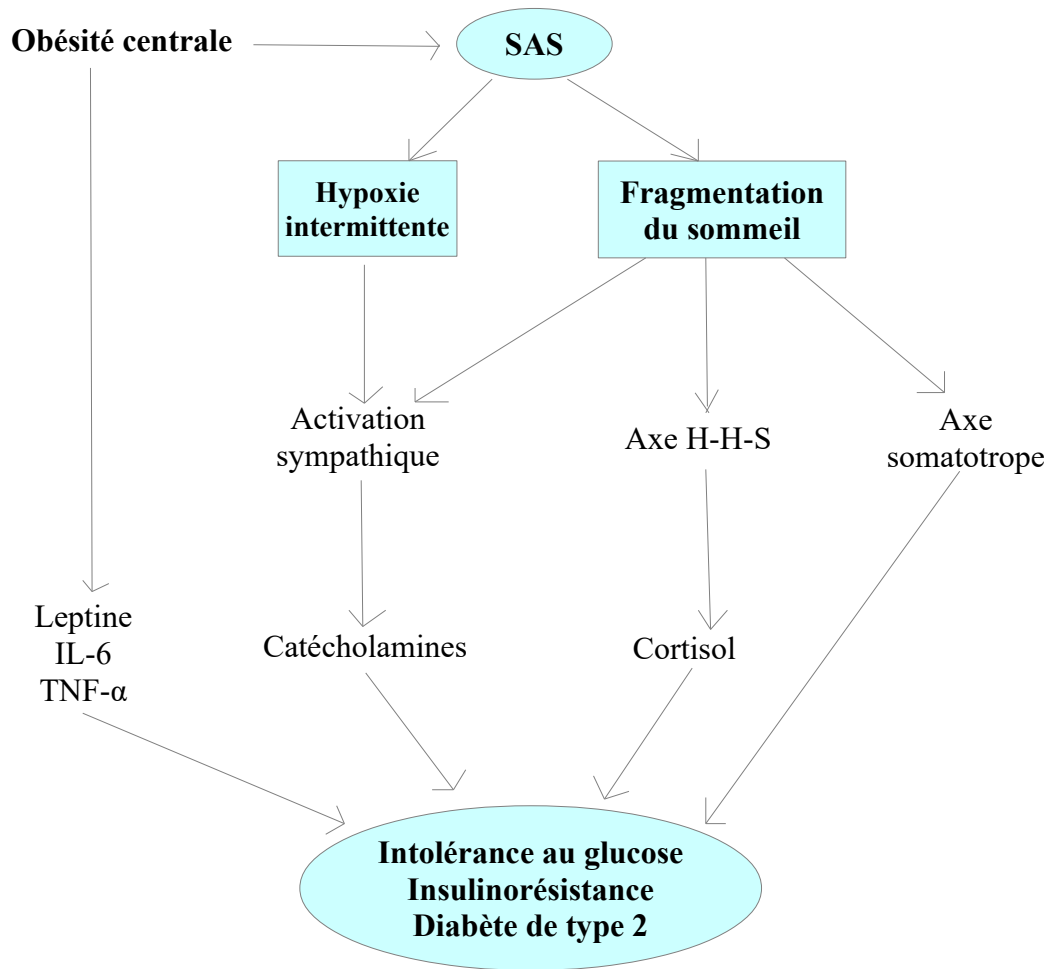


Figure 11 : Mécanismes liant le syndrome d'apnées du sommeil et les troubles du métabolisme glucidique [34]

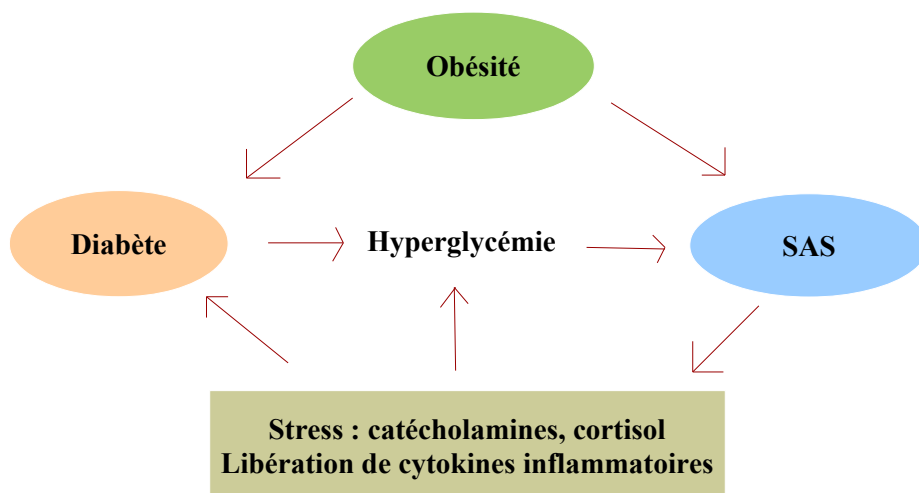


Figure 12 : Relations physiopathologiques entre diabète et SAS [35]

La prise en compte de l'obésité dans l'association entre syndrome d'apnées du sommeil (SAS) et diabète est incontournable. Il existe bien un lien de causalité

entre SAS et diabète. On peut même dire que l'indice de masse corporelle et le diabète sont des facteurs prédictifs indépendants de SAS et que ce dernier est clairement impliqué dans la survenue d'anomalie de la tolérance glucosée. [35]

Il serait intéressant d'améliorer le dépistage du syndrome d'apnées du sommeil chez le diabétique de type 2, en particulier obèse, étant donnée la morbidité liée à ces pathologies, accrue si celles-ci sont associées.

2.2.2.2 Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est défini par l'association de troubles, d'origine glucidique, lipidique ou vasculaire, associés à une surcharge pondérale, qui vont agir synergiquement, provoquer un diabète de type 2 et prédisposer à l'athérosclérose et à ses événements cliniques. Il réunit des anomalies morphologiques, physiologiques et biochimiques qui évoluent en fonction du temps. [36]

Le syndrome métabolique a de nombreuses définitions, notamment celle de l'OMS revue en 1999, celle de la *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) [36] et plus récemment celle de la Fédération Internationale du Diabète (FID). [38] Selon l'OMS, la régulation du glucose est un élément clé, alors que selon l'ATP III une glycémie à jeun suffit à établir le facteur de risque. Dans tous les cas, le syndrome métabolique réunit des critères de diabète, d'obésité, de dyslipidémie et d'hypertension artérielle.

	OMS (1999)	NCEP ATP III (2001)	FID (2005)
Diagnostic de syndrome métabolique	3 des 5 critères, dont la glycémie obligatoirement	3 des 5 critères indifféremment	3 des 5 critères, dont l'obésité obligatoirement
Glycémie à jeun	> 1,10 g/L ou intolérance au glucose ou diabète de type II avéré et/ou insulino-résistance	> 1,10 g/L	> 1,10 g/L (>5,6 mmol/L) ou diabète de type II avéré
Obésité abdominale	IMC > 30 kg/m ² et/ou rapport tour de taille/tour de hanche > 0,9 (homme) > 0,85 (femme)	Tour de taille > 102 cm (homme) > 88 cm (femme)	Tour de taille > 94 cm (homme) > 80 cm (femme)
Pression artérielle	> 140/90 mmHg	> 130/85 mmHg	> 130/85 mmHg
Dyslipidémie	Triglycérides (TG) >1,5 g/L et/ou HDL-cholestérol < 0,35 g/L (homme) < 0,39 g/L (femme)	TG > 1,5 g/L HDL-cholestérol < 0,4 g/L (homme) < 0,5 g/L (femme)	TG > 1,5 g/L HDL-cholestérol < 0,4 g/L (homme) < 0,5 g/L (femme) ou traitement spécifique
Autres	Albuminurie > 20 µg/min ou rapport albumine/créatinine > 30 mg/g		

Figure 13 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique [36] [38]

L'obésité se trouve parmi les facteurs de risque principaux et représente le seul facteur de risque modifiable pour la survenue de syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Il a été montré que le SAOS est indépendamment associé au syndrome métabolique ou à ses composants.

En effet, les troubles respiratoires du sommeil sont corrélés à une augmentation de la pression artérielle, une augmentation du taux de LDL-cholestérol et de l'insulinémie. La fréquence des anomalies respiratoires est liée au degré de sévérité du syndrome métabolique. [37]

Chez les patients obèses, la distribution anatomique de la masse grasse est considérablement prédictive de survenue de maladies cardio-vasculaires. La graisse viscérale a en réalité une part de responsabilité dans l'état inflammatoire lié au SAOS, elle possède une activité métabolique importante, menant à la sécrétion d'hormones et de cytokines pro-inflammatoires conduisant à l'insulinorésistance. Les patients obèses porteurs de SAOS ayant davantage de graisse viscérale, on comprend que cette accumulation de graisse représente un facteur prédictif quant à la présence d'un SAOS dans des populations de patients obèses. [37]

En parallèle, on note que de nombreuses perturbations du métabolisme lipidique ont été retrouvées chez patients porteurs de SAOS : une augmentation du cholestérol total et du LDL-cholestérol, une baisse du HDL-cholestérol, une altération de la capacité oxydative du HDL-cholestérol et une peroxydation augmentée des lipides. [37]

Il y a donc une relation indépendante et possiblement causale entre le syndrome d'apnées obstructives du sommeil et l'obésité viscérale, l'insulinorésistance, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle. Les mécanismes physiopathologiques en cause sont complexes et emmêlés, mais l'activation de la cascade d'inflammation apparaît ici comme un élément clé.

2.2.3 Complications neurologiques

2.2.3.1 Dépression

Le syndrome d'apnée du sommeil et la dépression sont fréquemment associés cliniquement avec une prévalence de 7 à 45% selon les études. [39]

Cas clinique : Prenons le cas d'un homme, âgé de 40 ans, qui présente un syndrome d'apnées obstructives du sommeil modéré (IAH de 23 événements par heure) avec une fragmentation importante du sommeil.

Après une intervention chirurgicale visant à traiter les apnées (amygdalectomie, radiofréquence du voile et septoplastie), l'IAH s'est normalisé à 10 événements par heure un an plus tard, mais le patient se sent toujours fatigué et se plaint de maux de tête. Le fractionnement du sommeil subsiste.

Plus tard, une nouvelle polysomnographie confirme qu'il n'y a plus de SAOS.

Le patient a des idées noires, une vision pessimiste de l'avenir, un sentiment de diminution, une forte anxiété.

Après la mise en place d'un traitement anti-dépresseur (Sertraline), son état s'améliore. Cependant, quelques mois plus tard, après une prise de poids (8 kgs en

3 mois), il présente à nouveau un IAH à 18/heure et une réapparition des apnées. [39]

On comprend grâce à cet exemple la complexité d'une prise en charge des apnées chez un patient dépressif et qu'il faut favoriser l'accompagnement psychologique en association au traitement des apnées.

La dépression et le fait d'avoir un IMC élevé, ainsi que d'être un homme et d'être plus âgé, est vivement prédictive de SAOS associé.

Il a été montré qu'une somnolence importante doit faire suspecter une dimension dépressive, ainsi plus les patients apnéiques sont déprimés et plus ils sont somnolents. Si sous traitement pour le SAOS, l'amélioration est insuffisante malgré la correction des événements respiratoires, il est nécessaire de demander un avis psychiatrique. De même, si le patient est résistant au traitement anti-dépresseur mis en place, il est nécessaire de s'intéresser à ses conditions de sommeil. [39]

Le SAOS peut donc conduire à la dépression à cause de la fatigue, la somnolence, la diminution des performances et la détérioration de la qualité de vie qu'il engendre. En outre, la prise de poids éventuelle associée à la dépression ou les effets sédatifs des médicaments peuvent également mener à un SAOS. [40]

Nous verrons dans la deuxième partie que les anti-sérotoninergiques engendreraient une diminution des apnées et hypopnées ou une amélioration de l'hypoventilation, la sérotonine aurait donc un rôle à jouer dans l'intrication de ces deux pathologies. [40] Une prise en charge pluridisciplinaire du SAOS est fondamentale.

2.2.3.2 Troubles cognitifs

Au sein des multiples conséquences du SAOS, on note des troubles cognitifs prédominant sur l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire. [41]

On sait que la prévalence du SAOS augmente avec l'âge, elle est estimée à environ 25% dans la population âgée et atteindrait jusqu'à 48% dans la population de patients déments institutionnalisés. [42]

Les signes cliniques du SAOS chez les patients âgés ne sont pas spécifiques, d'où la difficulté du diagnostic.

Pour améliorer le dépistage du SAOS en milieu hospitalier, il existe un test de dépistage appelé ONSI (*Observation-based Nocturnal Sleep Inventory*). Il s'agit d'un inventaire du sommeil comportemental qui permet aux équipes de nuit de déceler des épisodes de ronflements et d'apnées grâce aux visites nocturnes standardisées. Ce test aide au dépistage non invasif des apnées chez les patients âgés, même en présence d'altération sévère des fonctions cognitives. Il a une excellente sensibilité et une bonne spécificité. [43]

Soir, heure d'extinction des lumières :	Pauses respiratoires ou bruits de suffocation ou d'étouffement	Ronflement audible à 2 m environ	Eveillé(e)
Visite n°1, environ 2h après extinction des lumières heure : commentaires :	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non
Visite n°2, environ 1h après la visite précédente heure : commentaires :	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non
Visite n°3, environ 1h après la visite précédente heure : commentaires :	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non
Visite n°4, environ 1h après la visite précédente heure : commentaires :	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non
Visite n°5, environ 1h après la visite précédente heure : commentaires :	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non

Figure 14 : Test de dépistage ONSI [43]

Le test est positif si il y a au moins un épisode de pause respiratoire ou au moins deux épisodes de ronflements.

Les conséquences du SAOS, l'hypoxémie nocturne et l'atteinte vasculaire cérébrale particulièrement, seraient à l'origine des troubles cognitifs. Ces troubles rassemblent aussi bien des troubles de l'attention, de la vigilance, de la performance psychomotrice, de la mémoire, que des troubles des fonctions exécutives notamment flexibilité mentale. [41]

Le SAOS est donc à considérer comme une comorbidité ou un facteur de risque de troubles cognitifs, et même un facteur d'aggravation de troubles cognitifs déjà présents chez le sujet âgé. La présence d'altérations cognitives chez certains apnéiques ainsi que la prévalence élevée des apnées chez les patients déments fait suspecter un lien entre les apnées et les démences. Il a été montré une association entre un SAOS avec un IAH supérieur à 20 événements par heure et les démences les plus sévères. Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, le SAOS serait à même de contribuer à l'altération cognitive par l'intermédiaire de ses complications cardio-cérébro-vasculaires. Il apparaît donc comme facteur de risque d'aggravation du statut cognitif chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. [42]

On note qu'une amélioration de la compréhension des liens entre SAOS et fonctionnement cognitif permettrait d'envisager des stratégies préventives.

2.2.4 Conséquences sociales

- **Accidents de la route**

La somnolence diurne excessive due aux apnées augmente le risque d'avoir un accident de la route. Selon une étude rétrospective effectuée chez des chauffeurs poids lourds, les chauffeurs souffrant d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil ont un risque d'accident double par rapport à ceux sans SAOS. [44] [45]

Récemment, Ellen et al. [46] ont résumé vingt études sur le sujet et confirmé un risque 2 à 3 fois plus élevé d'accidents de la route chez les apnéiques.

La capacité à conduire est perturbée, notamment le temps de réaction. [44]

La somnolence au volant serait impliquée dans 10 à 20% des accidents de la route, et ce risque est particulièrement élevé parmi les conducteurs professionnels. [47]

Il y a un important retentissement du syndrome d'apnées du sommeil sur la vigilance, et l'hypersomnolence affecte la capacité à conduire. On relate des endormissements au volant, une inattention, une augmentation du temps de réaction et des erreurs de jugement. [49]

Le dépistage des apnées et les tests de vigilance apparaissent donc indispensables pour certains travailleurs en particulier les chauffeurs routiers.

Il existe différents tests d'évaluation de la somnolence (*Cf. Diagnostic*), comme le test de maintien de l'éveil et le test d'Osler. En pratique ils sont assez chronophages et ne sont pas forcément représentatifs des conditions réelles (condition soporifique, sensibilité à la motivation du sujet). [49]

D'autres tests permettent d'évaluer la vigilance : le *Continuous Performance Test* (CPT) et le simulateur de conduite.

Le CPT mesure le temps de réaction, le nombre de fausses réponses en rapport avec une consigne donnée.

Le simulateur de conduite détermine le temps de réaction également, mais aussi les sorties de route. On note que ces tests ne sont pas représentatifs des conditions réelles non plus. [49]

Par ailleurs, d'autres facteurs interviennent dans le risque accidentel : l'alcool, la prise de médicaments, le travail de nuit, la privation de sommeil.

En France, l'hypersomnolence fait partie de la liste des pathologies contre-indiquant l'obtention du permis de conduire ou nécessitant une révision de celui-ci, selon l'arrêté du 21 décembre 2005. [48] [50]

L'importance du dépistage des apnées dans le cadre d'une consultation de médecine du travail est indéniable.

- **Qualité de vie**

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le SAOS peut parfois être à l'origine d'une dépression. C'est une pathologie qui n'est pas toujours bien acceptée par le patient (sentiment de diminution, mauvaise acceptation du traitement (*Cf. Partie 2*)), et la somnolence diurne excessive affecte souvent la vie sociale du patient.

Dans la deuxième partie, nous allons nous intéresser à la prise en charge du syndrome d'apnées obstructives du sommeil, ses traitements existants, visant à corriger les apnées, leurs effets secondaires et la prise en charge globale associée. Nous verrons quelle peut être la place du pharmacien dans cette prise en charge, au niveau du dépistage et des conseils à l'officine. Enfin, nous nous pencherons sur les perspectives thérapeutiques de cette pathologie.

PARTIE 2 : LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL ET LA PLACE DU PHARMACIEN

3 Traitements

Les traitements du syndrome d'apnées obstructives du sommeil sont essentiellement mécaniques, mais aussi chirurgicaux dans une moindre mesure. Le traitement par pression positive continue (PPC) est le traitement de référence, il est proposé en première intention. Actuellement on estime au nombre de 700 000 les patients étant appareillés en France. [52]

Cependant, il est nécessaire de disposer d'autres alternatives thérapeutiques, comme les orthèses d'avancée mandibulaire ou les opérations chirurgicales, en deuxième intention ou quand le traitement par PPC n'est pas indiqué.

3.1 Pression positive continue (PPC)

3.1.1 *Principe*

Il s'agit d'envoyer un débit d'air suffisant grâce à un générateur d'air à haut débit pour empêcher le collapsus des voies aériennes supérieures en agissant comme une attelle pneumatique. Cela permet de s'opposer au gradient de pression transpharyngée due à la mise en jeu des muscles inspiratoires thoraciques. La base de la langue et le palais mou se retrouvent ainsi refoulés vers l'avant.

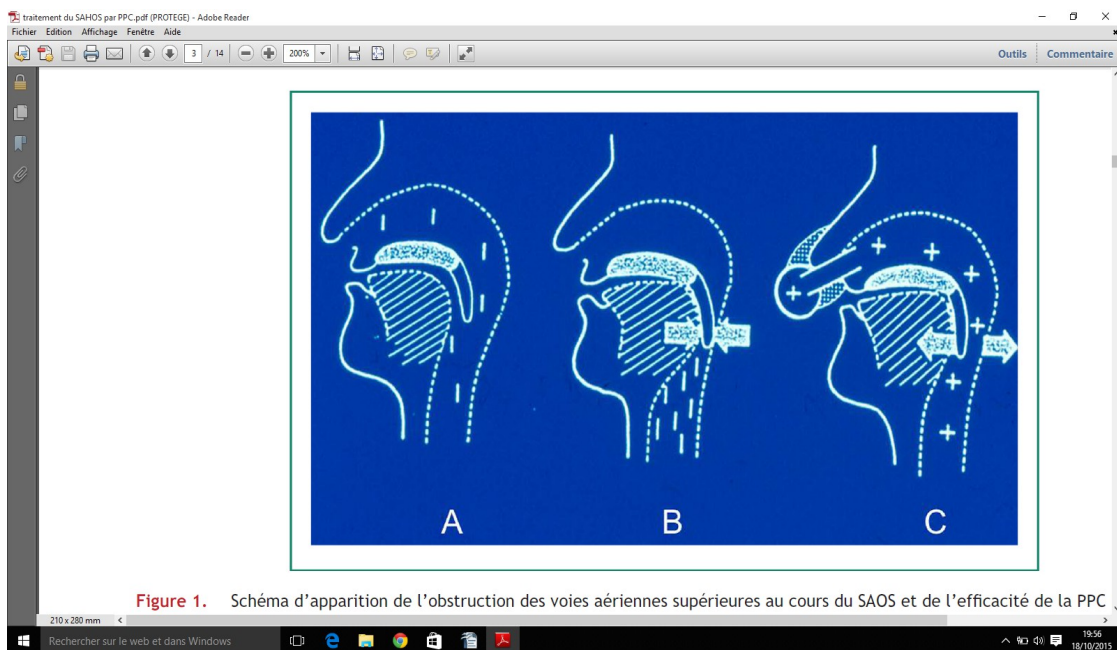


Figure 15 : Schéma d'apparition de l'obstruction des voies aériennes supérieures au cours du SAOS et de l'efficacité de la PPC [52]

Il est nécessaire de déterminer un niveau de pression positive efficace lors de l'initiation du traitement, qui peut être fixe ou variable. La détermination peut être réalisée manuellement lors d'un enregistrement polysomnographique, ou automatiquement à l'aide d'un algorithme propre à l'appareil de PPC. Le

fonctionnement de l'appareil peut être en mode constant ou varier spontanément au cours de la nuit, c'est le cas des appareils auto-pilotés.

La pression s'adapte alors en fonction des stades de sommeil, de la position du patient ou encore de la courbe pondérale. [52]

Le niveau de pression positive efficace doit correspondre à une régression des apnées, hypopnées et des ronflements, dans tous les stades de sommeil et toutes les positions du corps. [51]

Les appareils auto-pilotés sont plutôt adaptés aux patients avec un niveau de pression efficace élevé ou très fluctuant au cours de la nuit. Ils sont en général mieux tolérés mais pourraient avoir une efficacité restreinte sur certains paramètres tensionnels ou métaboliques. [52]

Les pressions délivrées varient entre 3 et 20 cmH₂O, avec un débit d'air compris entre 20 et 60 L/min. [52]

Les différentes modalités de fonctionnement des appareils permettent une personnalisation de la prise en charge. De même, il existe de nombreux types de masques différents : nasal, bucco-nasal ou avec embouts narinaux, avec des variantes concernant l'ajustement du harnais. On recommande de commencer par un masque nasal. [52]



Figure 16 : Appareil de PPC [53]



Figure 17 : Appareil de PPC [54]

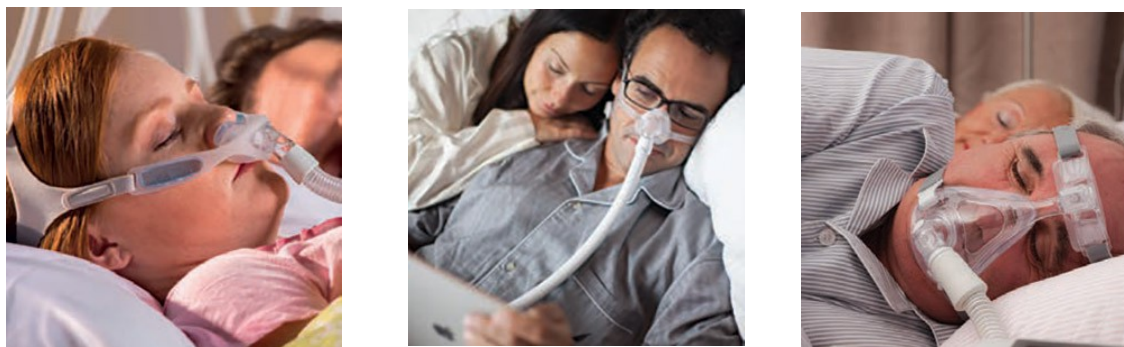


Figure 18 : De gauche à droite : Masque à contact minimum, masque nasal, masque bucco-nasal [55]

3.1.2 Indications

La PPC est indiquée en première intention lorsque l'IAH est supérieur ou égal à 30 événements par heure.

Cependant, il faut tenir compte de l'importance des symptômes (la somnolence diurne en particulier), des comorbidités cardio-vasculaires ou de la profession à risque si l'IAH est inférieur à 30/heure.

Un indice de micro-éveils supérieur à 10/heure autorise également la prise en charge. [51]

L'appareil de PPC est remboursé à hauteur de 65% par la sécurité sociale. [52]

La prescription initiale a une durée maximale de 21 semaines.

Les forfaits comprennent : le générateur de PPC avec dispositif de contrôle de l'observance, les consommables, les masques, éventuellement un humidificateur avec réchauffeur (Cf. *Effets secondaires*), la livraison, la mise à disposition, la maintenance et la désinfection, l'explication, le suivi et le contrôle de l'observance. [56]

Une observance de 3 heures minimum chaque nuit et l'évaluation de l'efficacité clinique lors du renouvellement conditionne la prise en charge. Il faut d'abord faire une demande d'entente préalable pour une période probatoire de 5 mois, puis pour un an. On confirme alors la justification du traitement et on évalue l'observance et l'efficacité clinique. [57]

3.1.3 Efficacité

L'efficacité de la PPC sur les troubles respiratoires nocturnes est admise de longue date. Les améliorations concernent la qualité de vie, la vigilance diurne, les tests objectifs de maintien d'éveil ou de latence d'endormissement, les performances de conduite sur simulateur. On constate également une diminution de la pression artérielle donc une diminution du risque vasculaire. [51]

- **Efficacité immédiate**

L'architecture du sommeil est améliorée, les micro-éveils diminuent, il y a une réduction du sommeil lent léger au profit d'une augmentation du sommeil profond et du sommeil paradoxal. Les paramètres de saturation se normalisent, ce qui diminue l'hypoxie intermittente responsable des complications. Le sommeil est donc de meilleure qualité, plus réparateur. L'hypersomnie diurne, les ronflements, les pauses respiratoires ainsi que la polyurie nocturne régressent. [52]

- **Efficacité à long terme**

On constate une amélioration de la vigilance diurne, une impression de repos au réveil, un meilleur dynamisme, un déclin des phases d'endormissement rapide dans la journée. La PPC permet donc un retour à une vie sociale et professionnelle normale, et le risque d'accident de la route est diminué.

En revanche, en cas d'inefficacité de la PPC, il y a persistance d'une hypersomnie diurne. Dans ce cas, il est nécessaire d'en rechercher la cause, qui peut être un syndrome dépressif, une mauvaise hygiène de sommeil, éventuellement une prise de poids ou une consommation de médicaments hypnotiques ou d'alcool. [52]

Parfois, cette hypersomnie diurne résiduelle peut révéler un syndrome des jambes sans repos ou une narcolepsie. [58]

3.1.4 Impact sur les comorbidités

L'impact positif du traitement par PPC le plus important est la réduction du risque de complications cardio-vasculaires.

- **Hypertension artérielle**

On note une réduction significative de la pression artérielle diastolique et systolique, d'autant plus lorsque l'IAH est sévère ou le nombre de micro-éveils important. [52]

- **Troubles du rythme**

Un effet protecteur coronarien a été démontré, avec une diminution du risque de récurrence d'arythmie par fibrillation auriculaire. [52]

- **Accidents vasculaires cérébraux**

Le traitement par PPC permettrait une réduction du risque d'accidents vasculaires cérébraux de 70%. [52]

- **Insuffisance cardiaque**

Il y a une amélioration de la fraction d'éjection du ventricule gauche et le nombre de décès et d'hospitalisations en rapport avec l'insuffisance cardiaque diminue. [52]

Le débit cardiaque semble être amélioré grâce à une diminution de la post-charge et de la fréquence cardiaque. On relate aussi une diminution de l'hyperexcitabilité

ventriculaire chez les patients insuffisants cardiaques qui normalisent leur IAH sous PPC. [17]

- **Complications métaboliques**

L'impact de la PPC sur les complications métaboliques reste encore discutée et motive la mise en place de mesures hygiéno-diététiques compte tenu de l'importance du rôle de l'obésité associée. [59]

La PPC semblerait provoquer une diminution des marqueurs inflammatoires à l'origine des risque cardio-vasculaires et métaboliques. [37]

Il a été montré une amélioration des paramètres d'insulinosensibilité chez des patients apnéiques non diabétiques, surtout chez les non-obèses, dès le deuxième jour de traitement et qui persistait à 3 mois. La PPC aiderait à réduire l'obésité viscérale également. [38]

- **Troubles cognitifs**

Un effet bénéfique sur la cognition est relevé, avec une amélioration des capacités mnésiques, qui dépend du temps d'utilisation de la PPC dans la nuit, ainsi qu'une amélioration modeste mais significative du bilan neuropsychologique. [41]

Ces effets favorables du traitement par PPC sur les comorbidités dépendent beaucoup de la qualité de l'observance, c'est-à-dire toutes les nuits et le plus longtemps possible par nuit. [59]

3.1.5 Effets secondaires

Les effets secondaires mineurs liés à l'utilisation de l'appareil de PPC sont fréquents et peuvent avoir un retentissement sur l'observance, c'est pourquoi il faut les prendre en charge rapidement.

- **Au niveau nasal** : Obstruction nasale, rhinorrhée avec congestion nasale en rapport avec la diminution du degré d'hygrométrie liée au débit d'air. [51]

On recommande alors l'utilisation d'un humidificateur chauffant. On peut également effectuer des lavages de nez au sérum physiologique hypertonique ou éventuellement utiliser un anti-inflammatoire local. Le choix du masque a son importance. [52] [59]

- **Fuites au masque** : pouvant entraîner une conjonctivite. [59]
- **Fuites à la bouche et sécheresse naso-buccale** [52]
- **Au niveau cutané** : irritation, érosion cutanée au niveau de l'arête du nez [59], dermatite séborrhéique, réaction allergique [51]
- **Autres** : aérophagie, claustrophobie [52], mauvaise tolérance de la pression [59]

Des effets indésirables rares mais plus sévères comme une conjonctivite purulente bilatérale ou un épistaxis de grande abondance ont été rapportés. [52]

3.1.6 Observance

L'acceptation de la ventilation en début de traitement est plutôt bonne, entre 70 à 90% des cas, dès lors que les règles de détermination de la pression efficace sont respectées. L'observance dépend aussi de l'éducation initiale du patient sur son traitement et du suivi régulier. [51]

En outre, l'amélioration clinique ressentie en particulier la diminution de la somnolence diurne excessive et de la polyurie nocturne sont des facteurs prédictifs d'une bonne qualité de l'observance. [52]

Généralement les patients abandonnent dans les six premiers mois à cause des effets secondaires vus précédemment. Entre 3 et 50% des patients refusent d'emblée la PPC, et entre 12 et 25% abandonnent avant 3 mois. [60] C'est pourquoi il faut tout mettre en œuvre pour optimiser la qualité de l'observance dans les trois premiers mois.

Il a été montré également que l'observance était corrélée à la gravité de la pathologie initiale, ainsi elle risque d'être moins bonne dans les cas les moins sévères ou les moins symptomatiques. [52]

L'observance serait favorisée chez les patients mariés et retraités, elle augmente avec l'âge, et les femmes seraient moins observantes que les hommes. La psychologie et l'attitude du patient vis-à-vis de sa pathologie joueraient un rôle également, les patients se plaignant le plus de leur état de santé seraient plus observants que ceux partant avec des croyances ou des attitudes négatives sur le traitement ou son efficacité. [60]

Il existe différents moyens d'améliorer la qualité de l'observance chez les patients apnéiques comme les programmes d'éducation thérapeutique, le coaching par téléphone ou encore la télésurveillance.

La télésurveillance consiste en une transmission de l'observance du patient mais aussi une transmission d'autres paramètres importants comme la valeur de l'IAH résiduel sous traitement, le niveau de fuite, les valeurs de pression utilisées. [52] [61] La télémedecine est déjà utilisée aux États-Unis et il a été montré que l'observance tendait à augmenter en cas d'association à la télésurveillance. [52]

Respiradom et *Optisas* sont deux projets visant à apporter des informations objectives et de qualité sur l'intérêt de cette télésurveillance. *Respiradom* est un projet mis en place par le réseau Morphée, qui est un réseau de santé financé par la mission régionale de santé d'Île-de-France. Le réseau Morphée a pour objet la prise en charge des troubles chroniques du sommeil. *Respiradom* concerne un système de télémedecine interopérable permettant le suivi à distance du traitement. Les données des appareils de PPC ainsi que les données sur l'état clinique du patient sont recueillies pour alimenter le Dossier Médical Sommeil (DMS) sécurisé. [70]

Le Dossier Médical Sommeil est en fonctionnement depuis 2004, il permet la circulation des informations entre les soignants. Il est alimenté automatiquement par

certaines appareils de PPC. Il y a mise en place d'un échange de données entre un logiciel de polysomnographie et le dossier clinique du patient. On note que des alertes peuvent être mises en place, comme la persistance d'un index d'apnées important sous traitement. [71]

Des extractions anonymisées du Dossier Médical Sommeil sont possibles pour constituer un observatoire du sommeil. [72]

Optisas est un projet piloté par la Fédération Française de Pneumologie et la Fédération des Spécialités Médicales dans le cadre de l'observatoire du sommeil. Il consiste en une télétransmission des données sur les traitements (observance, fuites, pressions) ainsi que sur le monitoring physiologique (saturation en oxygène, pression artérielle, activité physique). Il permet donc de surveiller les complications cardio-vasculaires et métaboliques. [70]

En conclusion, le traitement le plus utilisé et le plus efficace dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil est la pression positive continue et ses effets bénéfiques sur la plupart des symptômes et comorbidités sont confirmés. Cependant, l'étendue des facteurs pouvant influencer l'observance reste à explorer. Il est impératif d'intégrer le traitement du SAOS dans une stratégie thérapeutique combinée avec notamment des mesures hygiéno-diététiques et de l'exercice physique. Il est tout aussi essentiel de disposer d'autres propositions thérapeutiques que la PPC, pour s'adapter au terrain du patient et à ses troubles respiratoires, comme les orthèses d'avancée mandibulaire.

3.2 Orthèses d'avancée mandibulaire

3.2.1 *Principe*

Les orthèses d'avancée mandibulaire sont un moyen mécanique non chirurgical de traiter le SAOS. Il s'agit de propulser la mandibule en avant afin d'agrandir la filière pharyngée. Elles offrent de nombreux avantages : simplicité, portabilité et tolérance, absence de bruit ou de source d'énergie contrairement à la PPC. Elles se présentent sous forme de gouttières thermoformées adaptées sur mesure au maxillaire et à la mandibule du sujet avec réalisation d'empreintes dentaires au préalable. Des éclisses sont présentes pour permettre l'articulation de ces gouttières, elles sont facilement interchangeables. [62]



Figure 19 : Orthèse de propulsion mandibulaire [62]

La pose est réalisée après examen clinique et radiologique de la dentition par un spécialiste, il faut également vérifier la capacité du sujet à supporter la force de propulsion. [62]

Le niveau d'avancée mandibulaire optimum est à déterminer pour un confort idéal du patient. [51]

Il existe aussi des orthèses d'avancement lingual (*tongue retaining*), une ampoule externe est placée entre les incisives et cette bulle a pour effet d'attirer la langue en avant par un effet de succion. Certains praticiens combinent la présence de l'ampoule d'avancement lingual à une orthèse d'avancée mandibulaire. [63]

3.2.2 Indications

La prescription des orthèses d'avancée mandibulaire peut avoir lieu si :

- l'IAH est supérieur à 30/heure en deuxième intention après échec de la PPC
- l'IAH est compris entre 5 et 30/heure, associé à une somnolence diurne sévère, en deuxième intention après échec de la PPC [62]
- l'IAH est compris entre 10 et 30/heure sans symptômes ni risques cardiovasculaires ni contre-indications orthodontiques en première intention. [51]

3.2.3 Efficacité

Les orthèses d'avancée mandibulaire permettent une réduction significative de l'IAH et du nombre d'éveils par nuit, ainsi qu'une réduction du score d'Epworth. Il y a une amélioration notoire au niveau des symptômes du SAOS, en particulier la saturation en oxygène, le ronflement et la somnolence diurne. [62]

On note qu'il existe des patients « répondeurs » à l'orthèse d'avancée mandibulaire présentant des résultats aussi satisfaisants que sous PPC. L'efficacité est supérieure chez les patients avec un syndrome moins sévère ou un poids peu éloigné de leur poids théorique. Cependant, l'orthèse peut être performante chez des

patients sévères également, et il faut souligner que la majorité des patients préfèrent l'orthèse plutôt que la PPC. [51]

3.2.4 Effets secondaires et contre-indications

- **Effets secondaires** : sécheresse buccale, sensibilité dentaire, articulaire, musculaire, hypersalivation, douleurs faciales ou dentaires pendant la nuit, douleurs après le retrait dans la journée, perte de l'appareil pendant le sommeil, aggravation du bruxisme [62]

Ces effets secondaires sont fréquents mais plutôt modérés et en général transitoires.

- **Contre-indications** : mauvais état parodontal, nombre insuffisant de dents ou usure dentaire très importante, luxation chronique ou arthrose condylo-temporale [51]

La mise en place du traitement nécessite donc une évaluation de l'état dentaire et de l'articulation temporo-mandibulaire par un spécialiste.

3.2.5 Observance

L'observance varie selon le type d'orthèse utilisé (monobloc, bibloc, matériaux souples ou rigides), elle se situe entre 30 et 65%. [62]

Les différentes causes d'arrêt du traitement sont les effets secondaires, en particulier les douleurs dentaires, une fatigue persistante, un ronflement persistant, un IAH résiduel élevé, une somnolence résiduelle importante, ou encore la perte ou la casse de l'orthèse et son coût de remplacement. [62]

En conclusion, il est primordial de prendre en compte le confort du patient et celui-ci va dépendre de la qualité de fabrication et du réglage de l'orthèse. Une bonne communication avec le patient et la prise en compte de ses doléances jouent un rôle capital dans l'observance et le succès du traitement. On privilégie des orthèses robustes et confortables et on sélectionne de préférence des patients susceptibles d'adhérer au traitement par orthèse d'avancée mandibulaire.

3.3 Traitements chirurgicaux

Il existe de nombreuses interventions chirurgicales visant à réduire les apnées du sommeil, elles concernent le fond de la gorge, les fosses nasales, la base de la langue ou la mandibule. Ces traitements chirurgicaux ont une efficacité moindre par rapport à la PPC, on ne les recommandera qu'en cas de refus ou d'intolérance à la PPC et à l'orthèse d'avancée mandibulaire.

L'uvulopalatopharyngoplastie, c'est-à-dire la résection de tissus mous de la luette, du voile du palais et des amygdales, permet une amélioration de plus de 50%

de l'IAH et/ou un IAH inférieur à 20 événements par heure pour un peu plus de la moitié des patients opérés avec un SAOS modéré. [59]

La chirurgie septoturbinale (au niveau des fosses nasales) permet de traiter le problème de l'obstruction nasale. Les traitements chirurgicaux linguaux ont pour but de repositionner la langue ou de réduire son volume.

L'ostéotomie d'avancée maxillomandibulaire aurait 86% de succès chez les sujets avec un IAH inférieur ou égal à 20 et 45% de succès pour un IAH inférieur ou égal à 10. Elle concerne plutôt les sujets jeunes sans surcharge pondérale importante. [59]

La radiofréquence avec contrôle thermique appliquée sur le voile du palais est efficace pour traiter les SAOS minimes à modérés dans le cas d'un obstacle purement vélaire. [64]

La radiofréquence de base de langue par voie cervicale a montré son efficacité dans les SAOS modérés à sévères en cas d'obstacle basilingual prédominant. [65]

Les traitements chirurgicaux nécessitent de prendre en compte les risques de complications, les saignements et les douleurs post-opératoires. Certains traitements sont assez lourds et présentent un intérêt controversé.

3.4 Traitements associés

3.4.1 Réduction pondérale

- **Prise en charge diététique**

L'obésité, définie par un IMC supérieur à 30 kg/m², est souvent retrouvée associée au SAOS, il paraît donc naturel de chercher à obtenir une réduction pondérale chez les patients apnéiques.

La prise en charge diététique regroupe des conseils alimentaires et un régime adapté à chaque patient en fonction de ses besoins caloriques quotidiens, ainsi qu'un minimum d'activité physique (par exemple une marche quotidienne de 30 minutes).

On peut se demander quels sont les effets de l'amaigrissement dans le SAOS et la légitimité de la réduction pondérale associée à la prise en charge classique de la pathologie.

Il a été montré que l'amaigrissement permet une amélioration des symptômes du SAOS, en particulier le ronflement, ainsi qu'une amélioration au niveau des perturbations métaboliques imputées à la surcharge pondérale. [59]

La perte de poids a une incidence positive également sur les symptômes respiratoires diurnes.

Il est important de noter que de faibles variations de poids sont capables d'entraîner d'importantes variations de l'IAH. La relation entre la perte de poids et l'amélioration de l'IAH n'est donc pas linéaire mais plutôt logarithmique.

En effet, l'étude de Peppard et coll. [67] a montré qu'une perte de 10% du poids provoquait une diminution de 26% de l'IAH et une perte de 20% du poids une diminution de 48% de l'IAH. A l'inverse, une prise de poids de 10% a pour conséquence une augmentation de 32% de l'IAH et une augmentation de plus de 50% de l'IAH pour une prise de poids de 20%. Le patient peut donc s'attendre à un résultat positif sur son SAOS malgré une perte de poids modérée.

En outre, la perte de poids permet une amélioration de la structure du sommeil avec réduction des désaturations, amélioration du volume de réserve expiratoire et de l'hypoxémie. Elle permet également de réduire les perturbations métaboliques, c'est-à-dire qu'il y a une diminution du risque cardio-vasculaire, de la glycémie, de l'insulinorésistance, des chiffres tensionnels, et des taux de cholestérol et de triglycérides. On note aussi une amélioration des symptômes de l'arthrose. [67]

- **Chirurgie de l'obésité**

La chirurgie bariatrique permet une perte de poids considérable grâce à la réduction du volume gastrique (anneau gastrique, gastrectomie partielle), ou un passage du bol alimentaire extra-gastrique (*by-pass* gastrique).

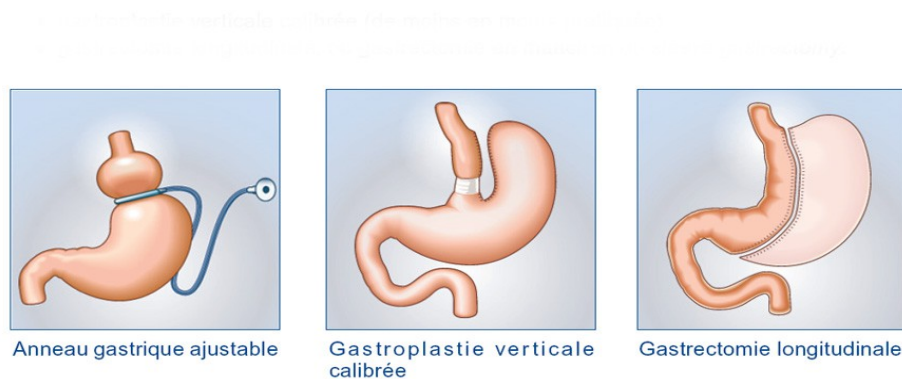


Figure 20 : Illustration des techniques de chirurgie bariatrique

Les effets positifs sont visibles dès la première année, avec un effet accentué pour le *by-pass* gastrique. On constate une réduction de l'IAH ainsi qu'une réduction de la mortalité. [59]

Les symptômes cliniques du SAOS sont améliorés, les patients sont moins essoufflés, la quantité de graisse au niveau péripharyngé diminue, diminuant ainsi la collapsibilité des voies aériennes. [67]

Pour pouvoir bénéficier des techniques chirurgicales, il faut un IMC supérieur ou égal à 40, ou un IMC supérieur ou égal à 35 avec présence de facteurs de comorbidités. On a recours à la chirurgie uniquement après une prise en charge spécialisée d'au moins un an et un échec du traitement conventionnel. [67]

- **Médicaments**

Chez les patients obèses ou en surpoids avec des facteurs de risque tels que hypertension, diabète ou SAOS, l'orlistat (**Xenical®**) est parfois prescrit. Cette

molécule inhibe l'action de la lipase intestinale, ce qui empêche la digestion des graisses qui sont éliminées avec les selles. Ce médicament se délivre uniquement sur ordonnance, il fait partie de la liste I. Ses effets indésirables fréquents sont une diarrhée sévère, une stéatorrhée, des selles impérieuses. Il doit être pris dans le cadre d'un régime contrôlé pour l'apport en graisses. On note qu'il y a un risque de carence en vitamines liposolubles et un risque d'hépatotoxicité avec cette molécule.

Le rôle de l'amaigrissement dans la prise en charge du SAOS n'est plus à démontrer. Cependant, le maintien du poids à long terme reste difficile, l'amélioration du SAOS n'est donc pas acquise définitivement. La pathologie peut malheureusement récidiver ou s'aggraver par la suite, surtout en cas de reprise de poids, parfois même alors que le poids n'a pas augmenté. [66]
Il est donc nécessaire là encore d'instaurer un suivi régulier prolongé des patients.

3.4.2 Traitement du syndrome d'apnées du sommeil positionnel

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil positionnel est caractérisé par la diminution d'au moins 50% de l'IAH entre la position dorsale et les autres positions. Le traitement consiste donc à empêcher le décubitus dorsal pendant le sommeil. On installe une balle de tennis dans le dos de la veste de pyjama. Ce traitement est plutôt controversé et en général peu efficace. [59]

Il existe une orthèse anti-décubitus dorsal (OA2D) qui oblige le patient à dormir uniquement sur les côtés.



Figure 21 : Orthèse anti-décubitus dorsal OA2D [68]

Une étude [69] a obtenu des résultats très prometteurs concernant cette orthèse dans le traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil positionnel. En effet on a constaté une amélioration significative de l'IAH, de la saturation minimale nocturne, une diminution des micro-éveils nocturnes et une tendance à la normalisation de la macrostructure du sommeil.

3.4.3 Traitement de la somnolence résiduelle sous PPC

On estime que 12% de patients gardent une somnolence résiduelle sous PPC et que 6% d'entre eux sont des cas qu'on ne peut expliquer par une autre pathologie du sommeil, une durée de sommeil insuffisante ou encore une mauvaise observance à la PPC. Il faut également éliminer un diagnostic de dépression ou une obésité. [66]

Si malgré l'élimination de ces causes potentielles, la somnolence diurne excessive persiste, il est recommandé de prescrire du modafinil (**Modiodal®**).

Le modafinil est un psychostimulant qui améliore la vigilance et permet donc un contrôle de la somnolence diurne excessive. Sa prescription est restreinte initialement aux centres du sommeil ou médecins hospitaliers spécialistes en neurologie, et le renouvellement peut se faire par le médecin de ville. Il s'agit d'un médicament d'exception nécessitant une ordonnance à 4 volets. Ses effets indésirables principaux sont des céphalées et de la nervosité, il est contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle non contrôlée.

Le modafinil permet une amélioration significative de la somnolence diurne excessive avec des modifications significatives du score d'Epworth, ainsi qu'une amélioration des temps de réaction et du fonctionnement cognitif. [66]

4 Place du pharmacien

Il est vrai que les traitements du syndrome d'apnées obstructives du sommeil sont actuellement rarement délivrés en officine, sans doute par ignorance des circuits de prise en charge ou par manque de formation sur le matériel spécialisé. Cependant, le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé de proximité à l'écoute de ses patients, aurait un rôle capital à jouer dans l'amélioration de la prise en charge de cette pathologie, que ce soit au niveau du dépistage, du suivi du traitement ou des conseils au comptoir à apporter.

4.1 Dépistage

Les symptômes cliniques du syndrome d'apnées obstructives du sommeil peuvent être repérés en interrogeant le patient lors d'une dispensation. En effet, si celui-ci se plaint d'épisodes de sommeil involontaire, de céphalées, de difficultés de concentration ou d'irritabilité, ou si son conjoint fait part de ses ronflements sonores, éveils nocturnes ou qu'il constate des pauses respiratoires pendant son sommeil, cela peut être le signe d'un SAOS non diagnostiqué.

Le pharmacien pourra alors questionner le patient, pour savoir par exemple dans quelle situation de la vie quotidienne survient préférentiellement la somnolence diurne.

Il est important d'avoir une bonne connaissance des facteurs de risque de SAOS, c'est-à-dire l'âge, la surcharge pondérale, les comorbidités telles que l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, des antécédents d'AVC, du diabète, ou encore un syndrome dépressif.

Le pharmacien sera alors à même de détecter un profil à risque de SAOS et pourra agir en amont en informant le patient et en l'orientant vers son médecin traitant en premier lieu, qui pourra à son tour lui recommander un centre du sommeil pour la confirmation du diagnostic si besoin.

4.2 Suivi du traitement

Comme nous l'avons vu précédemment, l'observance au traitement du SAOS n'est pas toujours optimale chez les patients. Bien que les prestataires à domicile assurent déjà un suivi du traitement et des programmes d'éducation thérapeutique, le pharmacien a tout à fait sa place dans l'accompagnement du patient au quotidien. Il est là pour répondre à ses questionnements, le rassurer, et peut rapidement contacter les intervenants à domicile si il détecte un effet indésirable lié au traitement.

En effet, de nombreuses causes de mauvaise adhésion au traitement sont relatées par les patients. Tout d'abord, il est souvent difficile pour le patient d'appréhender la réalité de sa maladie. Il ne se rend pas compte de ses symptômes nocturnes, trouve que le fait de ronfler la nuit ou d'être fatigué dans la journée est plutôt banal, trouve le traitement lourd, encombrant et s'interroge au départ sur son intérêt. Il y a parfois une mauvaise compréhension du mode d'action de la PPC, et dans certains cas une confusion entre la PPC et un respirateur, que le patient assimile à la réanimation. [73]

Le pharmacien peut donc apaiser le patient en lui expliquant le principe de la PPC et le fait que le traitement n'a aucun rapport avec de la réanimation ou du handicap, ce qui pourra diminuer son appréhension. La répercussion sur la vie de couple n'est pas négligeable dans le SAOS, il est souvent difficile d'accepter ce nouvel « intrus » dans la chambre. Le pharmacien pourra aussi discuter avec le conjoint et motiver son implication dans la pathologie.

En se concentrant sur les besoins exprimés par le patient au comptoir, il est donc entièrement possible pour le pharmacien d'avoir sa place dans l'éducation thérapeutique et d'intervenir dans l'amélioration de l'observance. Chaque professionnel de santé a donc une légitimité différente à aborder avec le patient certains thèmes, dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire du problème de santé publique qu'est le SAOS.

4.3 Conseils à l'officine

4.3.1 Substances à éviter dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil

- **Alcool**

Le SAOS est fréquent chez les patients alcoolodépendants, et cela même après le sevrage. On estime la fréquence du SAOS à 29% chez les alcoolodépendants et celle-ci augmente avec l'âge. La survenue de troubles du sommeil et de la vigilance chez des patients alcoolodépendants doit donc motiver la

recherche systématique d'une pathologie du sommeil, en particulier d'un SAOS, et surtout chez les sujets âgés. [74]

On sait que l'alcool augmente le nombre d'anomalies respiratoires, c'est-à-dire le nombre d'apnées et de désaturations, principalement chez les hommes. [66]

Il diminue l'activité des muscles dilatateurs du pharynx, retarde les mécanismes d'éveil et augmente la durée des événements respiratoires hypopnéiques et apnéiques. [79]

La consommation d'alcool, notamment le soir, est donc à proscrire totalement chez les patients apnéiques.

- **Opiacés**

Chez les sujets traités par Méthadone, traitement substitutif aux opiacés, les troubles subjectifs du sommeil sont fréquemment retrouvés et l'efficacité du sommeil est diminuée. La Méthadone a une action dépressive sur les centres respiratoires du tronc cérébral. Dans une étude sur 10 sujets, 6 sujets présentaient des apnées du sommeil (index supérieur à 5). [74]

L'apparition de troubles du sommeil chez les toxicomanes doit faire rechercher un SAOS également.

- **Benzodiazépines**

Les benzodiazépines ont montré un effet aggravant des anomalies respiratoires préexistantes, en corrélation avec leur gravité préalable. [66]

Les hypnotiques apparentés (zolpidem, zopiclone) n'ont quant à eux pas montré de modifications des paramètres respiratoires. [66]

Il faut noter que les benzodiazépines ou les hypnotiques apparentés doivent être prescrits dans le cadre d'une stratégie à court terme, à la dose efficace la plus faible et sur une durée limitée. L'association de plusieurs médicaments à effet sédatif est à éviter, en effet cela augmente les effets indésirables des molécules sans pour autant apporter un bénéfice supplémentaire. Le pharmacien doit bien informer le patient du risque de somnolence imputé à la molécule, du risque de chute, de troubles de la mémoire, et surtout des phénomènes de tolérance pharmacologique et de dépendance. L'arrêt des benzodiazépines doit être progressif, sur plusieurs semaines voire plusieurs mois, et une diminution de posologie est déjà à considérer comme un bon résultat. Il faut encourager le patient à recommencer ultérieurement en cas d'échec. Dans certains cas, une prise en charge psychologique de type cognitivo-comportementale sera recommandée. [75]

D'autres traitements peuvent être proposés par le pharmacien, notamment dans le domaine de la phytothérapie, à base de valériane, passiflore, houblon, mélisse ou encore aubépine.

Les benzodiazépines doivent être prescrites à bon escient, après évaluation de la situation du patient, en prenant garde à ne pas négliger un symptôme évocateur de SAOS. Chez certains patients l'arrêt du traitement peut être une remise en cause totale de leur mode de vie et de leurs habitudes, surtout pour ceux qui en consomment depuis longtemps, il faudra donc mesurer le rapport bénéfice/risque de cette consommation et de son interruption. [75]

- **Tabac**

Le tabac est un facteur de risque et de sévérité du SAOS. Une étude [76] a mis en évidence un IAH plus élevé chez les fumeurs, et ces derniers auraient 3,7 fois plus de risque de développer un SAOS par rapport aux non fumeurs.

De plus, le tabagisme affecte la réactivité des voies aériennes supérieures associée à l'induction d'un œdème muqueux et d'une augmentation des voies aériennes supérieures. Le sevrage tabagique est donc primordial, en particulier pour améliorer la trophicité de la muqueuse des voies aériennes supérieures souvent remodelée par une inflammation chronique tabaco-dépendante. [79]

Plusieurs études s'accordent sur le fait que les substituts nicotiniques sont efficaces sur la sévérité de la pathologie, et cela même en dépit de l'effet nocif de la nicotine sur l'architecture du sommeil. La nicotine amplifie la contractilité des muscles oropharyngés et diminue ainsi le nombre d'apnées au cours du sommeil. Les substituts nicotiniques présentent donc un avantage supplémentaire de réduction de la sévérité du SAOS en plus d'aider au sevrage tabagique. [76]

4.3.2 Conseils hygiéno-diététiques

Le pharmacien est en mesure d'apporter de nombreux conseils au patient pour améliorer sa qualité de vie avec sa pathologie, tant au niveau du sommeil, de l'alimentation, qu'au niveau du sevrage tabagique ou encore du traitement de l'obstruction nasale.

Pour améliorer la qualité du sommeil, on conseille de dormir selon les besoins, mais pas plus, éviter les siestes trop longues (de plus d'une heure) ou trop tardives (après 16h). Il faut respecter un horaire régulier de lever et de coucher, ne pas se mettre en privation de sommeil car cela engendre une fatigue le lendemain qui s'ajoute à la somnolence due au SAOS. Dans le cas des personnes âgées, on conseille de retarder le coucher si possible. Il faut également éviter les repas trop riches le soir, qui entraînent un sommeil de mauvaise qualité, mais plutôt privilégier un repas avec un faible apport en matière grasse et une bonne digestibilité. [75] [77]

Comme nous l'avons vu précédemment, il faut éviter de consommer de l'alcool surtout le soir, il en va de même pour le café. En effet, la caféine perturbe le sommeil, elle prolonge le temps d'endormissement et peut interrompre le sommeil durant la nuit. Les somnifères et la cigarette sont proscrits également. Il est conseillé de maintenir ou réduire son poids et notamment de pratiquer un exercice physique dans la journée, mais pas trop tard dans la journée si possible.

La position dorsale est à éviter pendant le sommeil, on conseillera de dormir sur le côté en s'aidant d'oreillers, d'une balle de tennis cousue dans le haut de pyjama ou encore d'une orthèse spécifique comme vue auparavant (*Cf. Traitement du syndrome d'apnées du sommeil positionnel*). Il est également important de conseiller aux patients de dormir avec la tête et le tronc surélevés de 30 à 60° par rapport à l'horizontale. [79]

Le pharmacien peut apporter des conseils concernant le traitement de l'obstruction nasale, en encourageant les lavages de nez à base d'eau salée hypertonique, associée ou non à un antiseptique si il y a une cause infectieuse. Des corticoïdes à usage local pourront être prescrits si besoin. Les vasoconstricteurs par voie orale comme la pseudoéphédrine sont déconseillés dans le SAOS au vu de leurs contre-indications cardio-vasculaires en particulier l'hypertension artérielle. En cas d'obstruction nasale chronique, il faut recommander au patient une consultation ORL pour détecter un éventuel problème anatomique comme une déviation de la cloison nasale.

On conseille aussi d'humidifier l'air ambiant de la chambre, surtout en cas de chauffage l'hiver, pour aider à lutter contre la sécheresse nasale.

Les traitements nicotiniques de substitution sont recommandés en première intention pour le sevrage tabagique. Il existe différentes formes sur le marché, les patchs, les gommes à mâcher, les comprimés ou pastilles à sucer, les comprimés sublinguaux, les inhalateurs et les sprays buccaux. La combinaison d'un patch avec une autre forme de nicotine à absorption rapide est davantage efficace qu'une forme unique. On note qu'une période de 3 mois minimum de traitement substitutif est recommandée pour la réussite du sevrage. L'arrêt de la cigarette peut être immédiat ou le patient peut réduire sa consommation progressivement. [78]

- **Les patchs**

La nicotine des patchs est absorbée à faible vitesse, ce qui donne une nicotémie relativement constante dans la journée. L'observance est généralement bonne avec cette forme, du fait de la simplicité d'application. Des effets indésirables d'intolérance cutanée peuvent apparaître, c'est pourquoi on recommande de changer de site d'application tous les jours. Les patchs peuvent diffuser soit pendant 24h (dosages 7, 14 ou 21mg), soit pendant 16h (dosage 10,15 ou 25mg).

On considère qu'une cigarette représente 1mg de nicotine, donc on conseillera par exemple à un patient consommant un paquet de cigarettes par jour (20 cigarettes) de commencer par un patch dosé à 21mg, complété ou non par l'action d'une autre forme en fonction de ses besoins.

- **Les gommes à mâcher**

La nicotine est absorbée par la muqueuse buccale, elles existent en dosage de 2 ou 4mg, et différentes saveurs sont disponibles. La technique de mastication est importante, le patient ne doit pas mâcher sans interruption sa gomme au risque d'avoir des maux de gorge et des brûlures d'estomac.

- **Les comprimés à sucer, pastilles à sucer, comprimés sublinguaux**

Différents dosages (1 ; 1,5; 2 ; 2,5; 4mg) et différentes saveurs sont proposés. Comme pour les gommes, la nicotine est absorbée par la muqueuse buccale. Une irritation de la gorge est possible.

- **Les inhalateurs**

Une cartouche contient 10mg de nicotine. Le maximum à ne pas dépasser sur la journée est de 12 cartouches.

- **Les sprays buccaux**

La nicotine est absorbée plus rapidement avec cette forme de traitement. Une pulvérisation du spray représente 1 mg de nicotine. Le patient peut faire 2 pulvérisations maximum par prise, 4 pulvérisations maximum par heure et 64 pulvérisations maximum sur 24h. [78]

Remarque : Les cigarettes électroniques ne sont pas indiquées dans le sevrage tabagique, elles n'ont pas d'AMM et ne sont pas dispensées en pharmacie. Même si elles sont supposées être moins dangereuses que le tabac, il y a actuellement un manque de recul sur leurs effets à long terme sur la santé.

La place du pharmacien dans la prise en charge pluridisciplinaire du SAOS est donc justifiée, tant au niveau du repérage des symptômes cliniques et des facteurs de risque, de l'éducation thérapeutique du patient, qu'au niveau des conseils à apporter concernant l'hygiène de vie ou encore la iatrogénie médicamenteuse.

5 Perspectives thérapeutiques

5.1 Antagonistes sérotoninergiques

Actuellement, il n'existe pas de traitement médicamenteux du SAOS. Cependant, les substances antagonistes des récepteurs sérotoninergiques ont montré leur intérêt dans cette pathologie.

En effet, elles permettent d'augmenter le sommeil lent profond et de stimuler les muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures. Les phases de sommeil lent étant en général dénuées d'épisodes apnéiques et hypopnéiques en nombre significatif, il est intéressant d'en augmenter la durée. Il a été montré que l'administration orale d'antagonistes de la sérotonine a permis de doubler le temps passé en sommeil lent et ainsi de réduire de 24% l'IAH sans effets secondaires significatifs. Ces antagonistes sérotoninergiques auraient donc leur place dans la prise en charge du SAOS, préférentiellement dans les formes modérées. [79]

5.2 Neurostimulation du nerf hypoglosse

L'activité des muscles dilatateurs pharyngés est diminuée lors du collapsus des voies aériennes supérieures. On retrouve parmi ces muscles le muscle génioglosse. La contraction du génioglosse entraîne l'ouverture des voies aériennes supérieures par effet de protusion de la langue, la neurostimulation du nerf hypoglosse permet donc de reproduire cet effet pour réduire la collapsibilité des voies aériennes supérieures. [80]

Différents neurostimulateurs sont actuellement étudiés.

- Le stimulateur de la société *Apnex Medical* (Saint-Paul, États-Unis)

Il permet la délivrance d'un courant électrique grâce à une électrode dont l'extrémité est rattachée au nerf hypoglosse, reliée à un neurostimulateur implantable. L'impulsion électrique est intermittente et synchronisée avec l'inspiration du patient, repérée par des capteurs thoraciques. Elle est maintenue pendant toute la durée de l'inspiration. L'ensemble du système est mis en place sous anesthésie générale et sa mise en fonctionnement se fait un mois après l'intervention. Les résultats à 12 mois montrent une réduction de l'IAH de 50% et une amélioration subjective du niveau de somnolence diurne. [80]

- Le neurostimulateur de la société *Inspire Medical System* (Maple Grove, États-Unis)



Figure 22 : Neurostimulateur de la société *Inspire Medical System* [82]

Il présente le même mode de fonctionnement que le précédent, c'est un dispositif implantable qui délivre une stimulation électrique synchronisée sur l'inspiration des patients. Il comprend un implant générateur d'impulsions, un capteur de pression respiratoire et une électrode de stimulation qui délivre les impulsions électriques au nerf hypoglosse du patient. Les patients ont une télécommande pour allumer l'implant au moment du coucher et l'éteindre pendant les périodes de veille. La stimulation appliquée est suffisante pour provoquer une réponse de la part du nerf mais à un niveau assez bas pour ne pas déstabiliser le sommeil. [81]

Il permet d'obtenir une réduction de l'IAH ainsi qu'une amélioration significative du niveau de somnolence diurne. [80]

Les symptômes d'apnée du sommeil sont réduits de 68%. [82]

Il a été testé pour la première fois en France en 2011. L'utilisation de ce traitement est limitée aux patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère, présentant une intolérance au traitement par PPC et ne présentant pas de signe d'obésité. On note que l'assurance maladie ne prend pas en charge l'intervention. [82]

- Le neurostimulateur de la société *Imthera Medical* (San Diego, États-Unis)

Celui-ci présente un mode de fonctionnement différent, il fonctionne en permanence au cours de la nuit, sans capteur de reconnaissance de l'inspiration, selon un algorithme déterminé individuellement. L'IAH est réduit et l'index de

désaturations en oxygène significativement amélioré, en association avec une réduction significative de l'index de micro-éveils. De plus, le maintien de son efficacité après une nuit sans stimulation a été constaté, rendant possible le fait de ne pas utiliser la stimulation toutes les nuits. Ce maintien d'efficacité suppose un réentraînement musculaire du génioGLOSSe.

Ces trois neurostimulateurs sont donc très prometteurs en tant qu'alternative thérapeutique efficace aux traitements existants.

5.3 Pression négative appliquée sur la langue



Figure 23 : Système d'application d'une pression négative sur la cavité buccale au cours du sommeil (Winx sleep therapy system, Apnicure, États-Unis) [83]

Un nouveau système est proposé par la société *Apnicure* (Redwood City, États-Unis) permettant l'application d'une pression négative dans la cavité buccale ce qui agrandit les voies aériennes supérieures dans leur portion rétro-palatine, provoquant ainsi l'attraction antérieure de la langue et du palais mou. Cette pression négative a pour effet d'augmenter tous les diamètres (minimum, maximum, latéral, antéro-postérieur, en section de coupe) au niveau des voies aériennes rétro-palatines. Les diamètres rétro basi-linguaux ne sont pas modifiés. L'utilisation de cette pression négative a montré la réduction significative de l'IAH. On note que l'observance vis-à-vis de ce système est très convenable et le niveau de satisfaction des patients élevé. [80]

5.4 Système d'implant palatin



Figure 24 : Système d'implant palatin Pillar [84]

Le système d'implant palatin *Pillar* fabriqué par *Restore Medical* (Saint-Paul, Minnesota) est constitué d'un ensemble de trois fils de polyester fins et tressés que l'on implante de façon permanente dans le palais mou afin de réduire l'obstruction des voies aériennes chez les patients apnéiques. Ces fils mesurent 18mm de longueur et 1,5mm de diamètre. L'intervention est effectuée sous anesthésie locale par un oto-rhino-laryngologiste en cabinet. Des tissus fermes vont venir recouvrir l'implant au cours du temps, permettant un soutien structurel supplémentaire au palais mou, diminuant ainsi sa tendance à s'affaisser pendant le sommeil. Plusieurs essais ont été menés et ont montré une diminution modérée de l'index d'apnées et des améliorations significatives de l'hypersomnie et de l'intensité des ronflements. Les effets indésirables de l'implant sont minimes, un saignement ou un inconfort provisoire peut apparaître après l'insertion. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité à long terme de ces implants. [84]

CONCLUSION

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil est donc une pathologie complexe, encore sous-diagnostiquée, malgré ses nombreuses répercussions au niveau cardio-vasculaire, métabolique, neurologique et sur la vie sociale et professionnelle des patients. De nombreuses études sur ses mécanismes physiopathologiques ont permis d'expliquer ces conséquences avec notamment le rôle de l'hypoxie intermittente, de la fragmentation du sommeil et de l'hyperactivité sympathique liées aux apnées. Le champs des recherches concernant les liens entre le SAOS et ses comorbidités reste encore étendu. Le traitement par pression positive continue est recommandé en première intention, mais les orthèses d'avancée mandibulaire présentent un intérêt certain dans la prise en charge, et de nouvelles perspectives thérapeutiques s'annoncent prometteuses. La mise à jour permanente des connaissances du pharmacien lui permet d'avoir un rôle à jouer dans l'optimisation de la prise en charge de cette pathologie. Avec la loi HPST de 2009, l'accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques fait partie des nouvelles missions du pharmacien, et des entretiens pharmaceutiques sur le SAOS pourraient donc potentiellement voir le jour.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Extraits d'enregistrements de la respiration au cours du sommeil

Figure 2 : Représentation de l'obstruction des voies aériennes supérieures pendant une apnée

Figure 3 : Représentation du passage facile de l'air dans la gorge normalement ouverte (à gauche), le passage difficile avec des vibrations dans un pharynx rétréci (au centre) et le passage impossible dans un pharynx obstrué (à droite)

Figure 4 : Auto-questionnaire sur le sommeil

Figure 5 : Echelle de somnolence d'Epworth

Figure 6 : Questionnaire de Berlin

Figure 7 : Grille d'agenda de sommeil

Figure 8 : Actimètre

Figure 9 : Proposition de stratégie diagnostique chez un patient adressé en consultation pour suspicion de SAHOS

Figure 10 : Représentation schématique des mécanismes physiopathologiques des complications cardio-vasculaires du syndrome d'apnées du sommeil

Figure 11 : Mécanismes liant le syndrome d'apnées du sommeil et les troubles du métabolisme glucidique

Figure 12 : Relations physiopathologiques entre diabète et syndrome d'apnées du sommeil

Figure 13 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique

Figure 14 : Test de dépistage ONSI

Figure 15 : Schéma d'apparition de l'obstruction des voies aériennes supérieures au cours du SAOS et de l'efficacité de la PPC

Figure 16 : Appareil de PPC

Figure 17 : Appareil de PPC

Figure 18 : De gauche à droite : Masque à contact minimum, masque nasal, masque bucco-nasal

Figure 19 : Orthèse de propulsion mandibulaire

Figure 20 : Illustration des techniques de chirurgie bariatrique

Figure 21 : Orthèse anti-décubitus dorsal OA2D

Figure 22 : Neurostimulateur de la société *Inspire Medical System*

Figure 23 : Système d'application d'une pression négative sur la cavité buccale au cours du sommeil (*Winx sleep therapy system*, *Apnicure*, États-Unis)

Figure 24 : Système d'implant palatin *Pillar*

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **P.Escourrou, G.L. Roisman**, 2010, « Epidémiologie du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte et de ses complications », Médecine du sommeil, Elsevier Masson, p. 119-128
- [2] **Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al.**, 2002, « Predictors of sleep-disordered breathing in community dwelling adults: the Sleep Heart Health Study ». Arch Intern Med 2002;162:893-900
- [3] **F.Gormand**, « Le syndrome d'apnée du sommeil », <http://www.sante-travail-lyon.org/diaporamas/sas-accident-exploration-12-3-10.pdf>
- [4] **Réseau Morphée**, « Les apnées du sommeil », http://www.reseau-morphee.fr/wp-content/plugins/downloads-manager/upload/morphee_sas.pdf
- [5] **P.Philip**, 2005, « Essentiel sur le syndrome d'apnées obstructives du sommeil », http://www.respir.com/doc/abonne/essentiel-sur/SAOS_ES.asp
- [6] **Institut national du sommeil et de la vigilance**, « Les pathologies du sommeil » [En ligne] <http://www.institut-sommeil-vigilance.org/tout-savoir-sur-le-sommeil#savoir-sommeil-01>
- [7] **N.Meslier et coll.**, 2007, « Prévalence des symptômes du syndrome d'apnées du sommeil, Étude dans une population française d'âge moyen », Revue des Maladies Respiratoires, Vol.24 – N°3 – p.305-313
- [8] **HAS**, 2013, Note de cadrage « Évaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour prise en charge du syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS)» [En ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/note_de_cadrage_seesp_sahos_evaluation_economique.pdf
- [9] **HAS**, 2012, « Place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil » [En ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/place_et_conditions_de_realisation_de_la_polysomnographie_et_de_la_polygraphie_respiratoire_dans_les_troubles_du_sommeil_-_rapport_devaluation_2012-06-01_11-50-8_440.pdf
- [10] **SPLF** (Société de Pneumologie de Langue Française), 2008, « Recommandations pour la pratique clinique (RPC) du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) de l'adulte » [En ligne] <http://www.splf.org/s/IMG/pdf/RPC-SAHOS-2.pdf>
- [11] **INRS, K.Marques**, 2010, « Sommeil et rythme de travail », Documents pour le Médecin du Travail N°122, 2e trimestre 2010
- [12] **Collège des Enseignants de Neurologie**, 2002, « Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte », Référentiel national, Version du 30/08/02

[13] **J-F Payen, G. Bettega, P. Levy**, 1997, «Anesthésie et syndrome d'apnées du sommeil», Conférences d'actualisation 1997, p.303-18, Elsevier, Paris, et SFAR

[14] **Centre du sommeil et de la vigilance de l'Hôtel-Dieu**, « Les tests et les échelles » [En ligne] http://www.sommeil-vigilance.fr/examens/examens_tests.html

[15] **I. Arnulf**, « Evaluation de la somnolence et de la vigilance », Pathologies au cours du sommeil, Chapitre 4 - p.30-37
http://www.afvp.info/vietnamien/galleryUpload/883_Chapitre%204.pdf

[16] **Respir@dom** [En ligne] <http://respiradom.fr/evaluer-vos-risques/questionnaire-de-berlin/>

[17] **J-P Baguet, J-L Pépin, L. Hammer, P. Levy, J-M. Mallion**, 2003, « Conséquences cardiovasculaires du syndrome d'apnées obstructives du sommeil », La revue de médecine interne, Vol.24 - p.530-537

[18] **Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, et al.**, 2009, « Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men », PubMed, Am J Respir Crit Care Med, 179 (3) : 241-6

[19] **M-P d'Ortho**, 2012, « Physiopathologie des apnées du sommeil », Centre du sommeil, Service de physiologie, Hôpital Bichat, Paris, Elsevier Masson SAS

[20] **Bradley TD, Floras JS**, 2009, « Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences », Lancet 2009; 373: 82-103

[21] **P. Levy, J-L Pépin, J-P Baguet**, 2006, « Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil, une cause majeure et encore méconnue d'hypertension artérielle », Médecine du sommeil, Vol. 3 - N° 8 - p. 19-24

[22] **Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J.**, 2000, « Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension », N Engl J Med 2000; 342 : 1378-1384

[23] **R. Tamisier, P. Richard, M. Sapene, B. Stach, F. Le guillou, Y. Grillet, J-P Baguet, J-F Muir, J-L Pépin**, 2015, « L'hypertension artérielle est sous-diagnostiquée et/ou mal contrôlée chez les syndromes d'apnées obstructives du sommeil nouvellement diagnostiqués », Médecine du sommeil, Vol.12 – N°1 – p.10-11

[24] **Arlette Foucher**, 2002, « Conséquences cardiovasculaires des apnées du sommeil », Encyclopédie Médico-chirurgicale 11-053-B-10, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS

[25] **Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT.**, « Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome. Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy », Chest 2000 ; 118 : 591-595

- [26] **Jacques Clementy, Pierre Bordachar, Sylvain Reuter, Antoine Deplagne, Philippe Bordier**, 2007, « Troubles du rythme cardiaque dans le syndrome d'apnées du sommeil », *Presse Med* 2007 ; 36 : 1012-5, Elsevier Masson SAS
- [27] **Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H.**, « Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke », *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 2039-2042
- [28] **V. Viot-Blanc, J-Ph. Neau**, 2006, « Syndrome d'apnées du sommeil et accidents vasculaires cérébraux », *Médecine du sommeil*, Vol. 3 - N° 8 - p. 33-39
- [29] **Klar Yaggi et al.**, « Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death », *N Engl J Med*. 2005 ; 353: 2034-2041
- [30] **J. Blacher, A. Protogerou**, 2008, « Syndrome d'apnées du sommeil et risques cardiovasculaires », *Médecine des maladies métaboliques*, Mars 2008 - Vol.2 – N°2- p. 100-102
- [31] **Thierry Badoual, Luc Hittinger, M-P d'Ortho**, 2007, « Syndrome d'apnées du sommeil et insuffisance cardiaque », *Presse Med* 2007 ; Vol.36 – N°6- p.990-998
- [32] **Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al.**, « Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease : cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study », *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 19-25
- [33] **Young T, Peppard P**, « Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease : epidemiologic evidence for a relationship », *Sleep* 2000 ; 23(Suppl 4) : S122-6
- [34] **N. Meslier**, 2007, « Syndrome d'apnées du sommeil, diabète et insulino-résistance », *Médecine du sommeil*, Vol.4 – N°12- p.5-10
- [35] **L. Kessler, R. Kessler**, 2008, « Syndrome d'apnées du sommeil et diabète », *Médecine des maladies métaboliques*, Vol.2 – N°2 – p.111-115
- [36] **Didier Junquero, Yves Rival**, 2005, « Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) ? », *Médecine/Sciences* 2005 ; 21 : 1045-53
- [37] **V. Bosshard, F. Sériès**, 2008, « Syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil : facteur de risque pour le développement d'un syndrome métabolique ? », *Médecine des maladies métaboliques*, Vol.2 – N°2 – p.104-109
- [38] **R. Tamisier, S-H. Launois, J-L. Pépin, P. Lévy**, 2011, « Sommeil, métabolisme et apnées », *Médecine du sommeil*, Vol.8 – N°2 – p.78-81
- [39] **S. Royant-Parola**, 2013, « Dépression et SAS : une intrication sans fin », *Médecine du sommeil*, Vol.10 – N°1 – p.29-31
- [40] **S. Royant-Parola**, 2006, « Dépression et troubles cognitifs dans le SAS », *Revue des Maladies respiratoires*, Vol.23 – N°HS2 – p. 94-96

- [41] **K. Kinugawa, V.H. Nguyen-Michel, J. Mariani**, 2014, « Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil : une cause de troubles cognitifs chez les personnes âgées ? », *La Revue de médecine interne*, Vol.35 – N°10 – p.664-669
- [42] **Fannie Onen, Hakki Onen**, 2010, « Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et troubles cognitifs chez les sujets âgés », *Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, Vol.8 – N°3 – p.163-169
- [43] **S.H. Onen**, 2009, « SAOS du sujet âgé », *SFRMS, Sommeil et Vigilance* N°18, [En ligne] <http://www.sfrms-sommeil.org/wp-content/uploads/2012/10/SV2009.pdf>
- [44] **A. Metlaine, P. Philip, V. Bayon, E. Prevot, D. Choudat, D. Leger**, 2010, « Épidémiologie des accidents liés aux troubles du sommeil », *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, Vol.71 – N°3 – p.539-542
- [45] **Stoohs R.A., Guilleminault C., Itoi A., et al.**, 1994, « Traffic accidents in commercial long-haul truck drivers », *Sleep* ; 17 : 619-623
- [46] **Ellen R.L., Marshall S.C., Palayew M., et al.**, 2006, « Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea », *J Clin Sleep Med* ; 2 : 193-200
- [47] **H. Ben Ayed, B. Girard**, 2014, « Apnées du sommeil : un nouvel enjeu de santé au travail ? », *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, Vol.75 – N°3 – p.327
- [48] **Virginie Bayon, Damien Léger**, 2007, « Apnées du sommeil et accidents de la route », *Info Respiration* N°81, www.splf.org
- [49] **Sandrine Launois-Rollinat, Patrick Lévy, Jean-Louis Pépin, Renaud Tamisier**, 2006, « Troubles de la vigilance au travail, tests d'aide à la décision d'aptitude et structures de dépistage du syndrome d'apnées du sommeil à Grenoble » [En ligne] <http://www.smt-dauphine-savoie.fr/2006-06-23/2006-06-23-Vigilance-MedTrav.pdf>
- [50] Arrêté du 21 décembre 2005 [En ligne] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000265763&categorieLien=id>
- [51] **J-C. Meurice, F. Gagnadoux, B. Fleury, J-L. Racineux**, 2005, « Traitement instrumental du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) », *Médecine du sommeil*, Vol.1 - p. 14-20
- [52] **E. Antone, M. Gilbert, V. Bironneau, J-C. Meurice**, 2015, « Le traitement du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil par pression positive continue », *Revue des maladies respiratoires*, Vol. 32 – N°4 – p.447-460
- [53] Apnée Santé, [En ligne] <http://www.apneesante.com/whatisapnea.html>

- [54] Philips, Apnée du sommeil, [En ligne] <http://www.philips.fr/a-w/apnee-du-sommeil/tout-savoir-sommeil/solutions/appareils.html>
- [55] Philips, Apnée du sommeil, [En ligne] <http://www.philips.fr/a-w/apnee-du-sommeil/tout-savoir-sommeil/solutions/masques.html>
- [56] **Tarex** 2013, « Dispositif médical à pression positive continue pour le traitement de l'apnée du sommeil et prestations associées », p.36-37
- [57] **L'Assurance Maladie**, 2008, « Apnée du sommeil, prise en charge des patients en ville », [En ligne] http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Memo_Apneedusommeil.pdf
- [58] **Isabelle Arnulf**, « Somnolence résiduelle sous pression positive continue », AFVP, Pathologies du sommeil, Chapitre 9, p. 69-76
- [59] **P. Escourrou, F. Sériès, E. Orvoen-Frija, J-C. Meurice, V. Bironneau, G. Roisman**, 2015, « Diagnostic et traitement du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte », EMC-Pneumologie, Vol.12 – N°2 – p.1-7
- [60] **HAS**, Service évaluation économique et santé publique, 2014, « Évaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) » [En ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/rapport_sahos_-_evaluation_economique.pdf
- [61] **Fédération Française de Pneumologie**, 2014, « Apnées du sommeil : la téléobservance est morte, place à la télésurveillance ! », [En ligne] http://www.ffpneumologie.org/article.php3?id_article=201
- [62] **C. Brette, H. Ramanantsoa, J. Renouardiere, R. Renouardiere, G. Roisman, P. Escourrou**, 2012, « Orthèse de propulsion mandibulaire pour les apnées hypopnées obstructives du sommeil : utilisation et tolérance à long terme », International Orthodontics 2012 ; X : 1-14
- [63] **M. Amoric**, 2014, « Dispositifs endobuccaux pour le traitement du syndrome d'apnée-hypopnée obstructif du sommeil », EMC, Médecine buccale, 28-355-P-10
- [64] **M. Blumen, S. Dahan, C. Hausser Hauw, B. Fleury, D. Clero, F. Chabolle**, 2002, « La radiofréquence avec contrôle thermique dans le traitement du syndrome d'apnée du sommeil modéré », Annales Françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Vol. 119 – N°2 – p.103
- [65] **M. Blumen, F. Coquille, A. Guth, B. Fleury, C. Hausser Hauw, F. Chabolle**, 2003, « Radiofréquence de base de langue par voie cervicale : résultats préliminaires dans le traitement du syndrome d'apnée du sommeil modéré à sévère », Annales Françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Vol.120 – N°2 – p.130-33
- [66] **M-F. Vecchierini, J-P. Laaban, M. Desjobert, F. Gagnadoux, F. Chabolle, J-C. Meurice, M. Sapene, P. Serrier, P. Levy**, 2010, « Stratégie thérapeutique du

SAHOS intégrant les traitements associés ? », Revue des Maladies Respiratoires, Vol. 27 – S166-S178

[67] **E. Orvoen-Frija**, 2004, « Rôle du poids et effets de l'amaigrissement dans le syndrome d'apnées du sommeil », Médecine du sommeil – Octobre – Novembre - Décembre 2004

[68] **ANAPNAË** [En ligne] <http://anapnae.e-monsite.com>

[69] **A. Verbert, J. Paquereau, P. Ducrocq, G. Morin, V. Levrat, J-C. Meurice**, 2009, « Étude prospective pilote d'une orthèse anti-décubitus dorsal chez les patients atteints d'un syndrome d'apnées-hypopnées obstructif positionnel du sommeil », Revue des maladies respiratoires, Vol.26 – N°5 – p.568

[70] **Synalam**, 2012, « Rencontres sur le syndrome d'apnées du sommeil », [En ligne] http://www.synalam.fr/_lib_medias/files/25-188.pdf

[71] **S. Royant-Parola, A. de Mascarel, P. Escourrou**, 2009, « Rôle d'un réseau de santé dans la prise en charge des troubles du sommeil », Revue de pneumologie clinique, Vol.65 – p.273-277

[72] **S. Royant-Parola, S. Dagneaux, S. Hartley, P. Escourrou**, 2008, « Dossier médical sommeil : un outil de partage de données L'expérience du Réseau Morphée », Médecine du sommeil, Vol.5 – N°17- p.34-37

[73] **M. Chambouleyron, S. Jacquemet, J-L. Racineux**, 2007, « L'éducation thérapeutique des patients apnéiques : résultats d'une enquête de besoins », Médecine du sommeil, Vol.4 – N°11- p.33-39

[74] **A. Dervaux, X. Laqueille**, 2004, « Substances addictives, troubles du sommeil et somnolence », Médecine du sommeil, Vol.1 – N°2 – p.23-27

[75] **HAS**, 2015, « Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? », [En ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bzd_insomnie_v2.pdf

[76] **L. Boussoffara, N. Boudawara, M. Sakka, J. Knani**, 2013, « Tabagisme et sévérité du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil », Revue des maladies respiratoires, Vol.30 – N°1 – p.38-43

[77] **Réseau Morphée**, « Les apnées du sommeil », [En ligne] <http://www.reseau-morphee.fr/wp-content/plugins/downloads-manager/upload/brochuresasa5.pdf>

[78] **HAS**, 2014, « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours », [En ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/recommandations_-_arret_de_la_consommation_de_tabac_octobre_2014_2014-11-17_14-13-23_985.pdf

[79] **J-F. Muir, F. Portier**, 2002, « Syndrome d'apnées obstructives du sommeil : traitement médical », Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac., 2002;103(3) :164-169

[80] **J-C. Meurice**, 2012, « Alternatives thérapeutiques modernes à la pression positive continue dans le traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil », Revue des maladies respiratoires, Vol.4 – N°5 – p.399-404

[81] **Inspire Medical System**, 2009, « Inspire Medical System met au point son premier implant de la génération Inspire II System pour le traitement de l'apnée obstructive du sommeil », [En ligne]

<https://www.inspiresleep.com/pdf/fr/2.26.09-Inspire-Press-Release.pdf>

[82] **Amel Hebbali, AFP**, 2014, « Apnée du sommeil : un implant pour sauver vos nuits », [En ligne]

http://www.allodocteurs.fr/maladies/sommeil/apnee-du-sommeil-un-implant-pour-sauver-vos-nuits_13331.html

[83] **cpaptalk.com** [En ligne] <http://www.cpaptalk.com/viewtopic/t85470/Test-Users-Overview-of-Apnicures-Winx-system.html>

[84] **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé**, 2007, « Apnée obstructive du sommeil : une solution thérapeutique au goût du jour ? », [En ligne]

https://www.cadth.ca/media/pdf/E0008_obstructive-sleep-apnea_cetap_f.pdf

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : Mittenaere
Prénom : Cassandre

Titre de la thèse : Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil : Place du pharmacien

Mots-clés : apnée, sommeil, somnolence, pression positive continue, orthèse d'avancée mandibulaire, observance, pharmacien

Résumé : Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une affection fréquente qui touche entre 2 et 5% de la population adulte. Les apnées sont responsables de désaturations nocturnes, d'augmentation de l'activité sympathique et d'une fragmentation du sommeil à l'origine de complications cardio-vasculaires et métaboliques. C'est un problème de santé publique qui doit être diagnostiqué et pris en charge de manière précoce. Le diagnostic repose sur des mesures subjectives de la somnolence diurne et des enregistrements polygraphiques nocturnes des paramètres du sommeil. Le traitement de référence est la ventilation par pression positive continue (PPC), et l'une de ses alternatives les plus efficaces est l'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM). L'implication du pharmacien dans la prise en charge de cette pathologie complexe a son intérêt notamment dans l'amélioration du dépistage, de l'observance au traitement et des recommandations en terme d'éducation thérapeutique et d'hygiène de vie avec ce syndrome.

Membres du jury :

Président : M. GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie, Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

Assesseur : M. DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique, Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

Membre extérieur : GRAFF Marie-Pierre, Pharmacien titulaire, Pharmacie Graff à Saint-Omer (62500).