

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

**Soutenue publiquement le mardi 15 septembre 2020**

**Par Mme HECTOR Nolwen**

---

**Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil :**  
**physiopathologie, diagnostic et traitements.**  
**Une liaison dangereuse avec l'insomnie.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. Dine Thierry.

Professeur de Pharmacie clinique, PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lille.  
Praticien hospitalier au CH de Loos-Haubourdin.

**Assesseur, directeur de thèse :** M. Gressier Bernard.

Professeur de Pharmacologie, PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lille.  
Praticien hospitalier au CH d'Armentières.

**Membre extérieur :** Mme Hochart Caroline.

Pharmacienne Gérante de Pharmacie à Usage Hospitalière, PH, Hôpital Privé La Louvière à Lille.



## Faculté de Pharmacie 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Année 2017-2018 (mise à jour 29 janvier 2018)

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### 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

Année 2017-2018 (mise à jour 29 janvier 2018)

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
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.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Année 2017-2018 (mise à jour 29 janvier 2018)

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### 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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Année 2017-2018 (mise à jour 29 janvier 2018)

***Faculté de Pharmacie 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 :**

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon stage et qui m'ont aidée lors de la rédaction de cette thèse.

Je voudrais dans un premier temps remercier, mon directeur de thèse Monsieur Gressier Bernard, Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de l'université de Lille et Praticien hospitalier au CH d'Armentières, pour sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion et structurer cette thèse.

Je remercie Monsieur Dine Thierry, Professeur de Pharmacie clinique à la Faculté de Pharmacie de l'université de Lille et Praticien hospitalier au CH de Loos-Haubourdin pour avoir accepté d'être mon président de jury à la demande de Monsieur Gressier Bernard.

Je remercie également toute l'équipe pédagogique de l'université de Lille et les intervenants professionnels responsables de ma formation, pour avoir assuré la partie théorique de celle-ci.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux personnes suivantes, pour leur aide, leur bienveillance lors de mon parcours universitaire :

Messieurs Foiret Jean-Michel et Bocquet Hubert, Pharmaciens titulaires à Mons-en-Baroeul auprès desquels j'ai découvert l'officine lors du stage de deuxième année de faculté puis chez qui je suis revenu travailler en cinquième année avant de réaliser mon stage de sixième année toujours chez eux. Ils m'ont appris la rigueur et m'ont apporté une nouvelle expérience professionnelle.

Madame Dufour Nathalie, Pharmacienne titulaire à Lille ; qui m'a accueilli au sein de son officine pendant plus de deux ans à partir de ma troisième année de faculté et chez qui j'ai pu apprendre les bases de mon métier.

Madame Lesmere Brigitte, Pharmacienne titulaire à Mons-en-Pévèle ; qui m'a donné la possibilité de découvrir l'exercice officinal en milieu rural.

Madame Hochart Caroline, Pharmacienne gérante de PUI à l'hôpital Privé La Louvière ainsi que toute son équipe (Virginie, Didine, Sandrine, Alex, Mélanie, Anissa, Justine, Mélanie, Magalie, Christelle, Guy et Mourad). J'ai pu découvrir et partager pendant six mois de stage hospitalier leur travail, mais également leur bonne humeur et leur sympathie. Rarement un stage hospitalier ne fut aussi enrichissant à tout point de vue. Je tiens d'ailleurs à remercier encore une fois Madame Hochart Caroline pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse ainsi que pour la relecture de cette thèse et ses conseils avisés.

Toute l'équipe du Centre de Biologie Pathologie ainsi que celle du Centre Anti-Poison pour leur accueil pendant mes stages hospitaliers respectifs de trois mois.

Je remercie mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi et qui ont su accepter et accompagner mes choix professionnels et personnels. Je remercie mon frère Tanguy ainsi que ma belle-sœur Clémence, pour leurs encouragements.

Je remercie mes amis Laëtitia, Dylan, Antoine, Jean, François, Albane, Camille, Pauline, Manon, Laurine, Sophia, Gabrielle, Omar, mes copines de promotion (Anais, Claire, Angie) et ceux que je ne peux citer mais qui se reconnaîtront ; qui ont toujours été là pour moi.

Enfin, je remercie Pauline, qui a été ma motivation principale ces dernières années et qui me pousse chaque jour à être meilleure que la veille.

Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

## **Acronymes :**

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché.

**EMA** : Agence Européenne du Médicament.

**GABA** : Acide Gamma-Amino-Butyrique.

**HAS** : Haute Autorité de Santé.

**HMPC** : Committee on Herbal Medicinal Products.

**IAH** : Index d'apnées et hypopnées.

**IMC** : Indice de masse corporelle (= poids/taille<sup>2</sup>).

**PaCO<sub>2</sub>** : Pression Partielle de dioxyde de carbone.

**PaO<sub>2</sub>** : Pression Partielle d'Oxygène.

**PPC** : Pression Positive Continue.

**PPSI** : Potentiel Post-Synaptique Inhibiteur

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie.

**RCPG** : Récepteur couplé aux protéines G.

**SAOS** : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

**SMR** : Service médical rendu.

**SpO<sub>2</sub>** : Saturation pulsée en oxygène.

**TCC** : Thérapie cognitivo-comportementale.

## **Définitions :**

**Aérophagie :** Déglutition le plus souvent involontaire d'une certaine quantité d'air qui pénètre dans l'œsophage et l'estomac, provoquant des dilatations de l'œsophage et de l'estomac, des éructations, des ballonnements, ainsi que des phénomènes de dyspepsie, voire des douleurs précordiales simulant un angor(1).

**Allostérie :** Propriété de certaines protéines enzymatiques ou non qui peuvent changer de structure spatiale lorsqu'elles sont liées à un effecteur qui peut être le ligand lui-même, un activateur ou un inhibiteur(1).

**Collapsus :** Terme général donnant l'idée de chute, d'affaissement(1).

**Hypertension Artérielle Résistante :** Définie par une pression artérielle restant supérieure à 140/90 mmHg malgré des règles hygiéno-diététiques et une trithérapie anti-hypertensive bien conduite, à dose adéquate, incluant un diurétique(2).

**Hypercapnie :** Acidose gazeuse définie par une pression partielle artérielle de gaz carbonique supérieure à la limite normale ( $\text{PaCO}_2 = 56 \text{ hPa} = 42 \text{ mm de Hg}$ ) due à une inadaptation de la clairance pulmonaire en  $\text{CO}_2$  et correspondant en général à une ventilation alvéolaire insuffisante.

**Hypnogramme :** Enregistrement au cours du sommeil des principales fonctions naturelles afin de mesurer les durées de sommeil lent et paradoxal et de détecter les accidents tels que les apnées, les troubles du rythme cardiaque, les mouvements oculaires.

**Macroglossie :** Hypertrophie diffuse de la langue(1).

**Nycturie :** Rythme inversé de l'excrétion urinaire qui devient à prédominance nocturne(1).

**PaCO<sub>2</sub> (pression partielle de dioxyde de carbone)** : Elle correspond à la quantité résiduelle de dioxyde de carbone dans le sang artériel après élimination de l'excès de dioxyde de carbone au niveau pulmonaire(1).

**PaO<sub>2</sub> (Pression Partielle d'Oxygène)** : Concentration en oxygène dans le sang(1).

**Pléthysmographie** : Technique de mesure et d'enregistrement des changements de volume survenant soit sur un territoire vasculaire soumis à des variations de flux sanguin, soit sur des volumes gazeux au cours de l'exploration fonctionnelle pulmonaire, le sujet étant placé dans une enceinte étanche(1).

**Rétrognathisme** : Malformation du visage dans laquelle l'une ou les deux mâchoires paraissent reculées sur le profil(1)

**SpO<sub>2</sub>** : Saturation oxyhémoglobinée mesurée par un oxymètre de pouls(1).

# Sommaire

<b>Introduction.....</b>	<b>18</b>
<b>PARTIE I : Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil : physiopathologie et diagnostic.....</b>	<b>19</b>
<b>I. Généralités.....</b>	<b>20</b>
1. Histoire, définition et épidémiologie du SAHOS.....	20
2. Critères de définition du SAHOS.....	21
3. Critères de sévérité du SAHOS.....	21
4. Définitions et différenciation autour du SAHOS.....	22
<b>II. Physiopathologie.....</b>	<b>24</b>
1. Les phénotypes anatomiques.....	27
a) Infiltration graisseuse au niveau du pharynx.....	27
b) SAHOS positionnel.....	27
c) Anomalies purement anatomiques.....	28
d) La rétention hydrique.....	28
2. Les phénotypes non anatomiques.....	30
a) Le contrôle neuromusculaire de la perméabilité du pharynx.....	30
b) Le contrôle ventilatoire (chémosensibilité).....	31
<b>III. Facteurs de risque.....</b>	<b>32</b>
1. Position.....	32
2. Phase de sommeil.....	32
3. Obésité.....	32
4. Anomalies des voies aériennes supérieures.....	33
5. Age.....	33
6. Sexe.....	33
<b>IV. Diagnostic.....</b>	<b>34</b>
1. Diagnostic clinique.....	34
a) Symptômes nocturnes.....	34
b) Symptômes diurnes.....	34

c) Diagnostic différentiel.....	34
2. Examen clinique.....	36
a) Examen anthropométrique.....	36
b) Examen ORL.....	36
c) Examen cardiovasculaire et respiratoire.....	36
3. Explorations respiratoires.....	37
a) Polysomnographie.....	37
i) Paramètres étudiés au cours de l'examen.....	37
ii) Les indications de la polysomnographie.....	39
iii) Interprétation et intérêt de la polysomnographie.....	39
b) Polygraphie respiratoire.....	41
i) Paramètres étudiés au cours de l'examen.....	41
ii) Les indications de la polygraphie respiratoire.....	43
iii) Interprétation et intérêt de la polygraphie ventilatoire.....	44
<b>V. Conséquences.....</b>	<b>46</b>
1. Les conséquences du SAHOS sur le court terme.....	46
a) Somnolence diurne.....	46
b) Fonctions neuropsychologiques et qualité de vie.....	46
c) Accidents de la route.....	46
2. Les conséquences du SAHOS sur le long terme.....	47
a) Hypertension artérielle (HTA).....	47
b) Troubles du rythme.....	47
c) Accidents vasculaires cérébraux.....	48
d) Maladie coronarienne et athérosclérose.....	48
e) Mortalité cardiovasculaire.....	49
f) Métabolisme du glucose.....	50
g) Insuffisance cardiaque chronique et mort subite.....	50
<b>PARTIE II : Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil : solutions et traitements disponibles.....</b>	<b>51</b>
<b>I. Arbre décisionnel de la prise en charge d'un SAHOS.....</b>	<b>52</b>
<b>II. Mesures hygiéno-diététiques.....</b>	<b>54</b>

1. Perte de poids et activité physique.....	54
2. Suppression des facteurs de risque.....	54
3. Modification de la position au cours du sommeil.....	55
4. Accompagnement des autres pathologies associées.....	55
<b>III. Pression Positive continue.....</b>	<b>56</b>
1. Principe de fonctionnement.....	56
2. Manque d'observance et effets indésirables de la PPC.....	57
3. Indications de la ventilation par PPC.....	58
4. Efficacité de la ventilation par PPC.....	59
a) Effet du traitement par PPC sur les conséquences du SAHOS sur le court terme. .....	60
i) Effet de la pression positive continue sur l'IAH :.....	60
ii) Effet de la pression positive continue sur la somnolence :.....	60
iii) Effet de la pression positive continue sur la qualité de vie et les fonctions neuropsychologiques :.....	60
iv) Effet de la pression positive continue sur les accidents de la route :.....	61
b) Effet du traitement par PPC sur les conséquences du SAHOS sur le long terme. .....	61
i) Effet de la pression positive continue sur la pression artérielle :.....	61
ii) Effet de la pression positive continue sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire :....	61
iii) <i>Effet de la pression positive continue dans le diabète</i> .....	62
5. Conditions de prise en charge.....	62
<b>IV. Orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) sur mesure.....</b>	<b>63</b>
1. Principe de fonctionnement.....	63
a) Les orthèses par propulsion.....	64
b) Les orthèses dites en rétention ou retenue ou en traction.....	65
2. Manque d'observance et effets indésirables de l'OAM.....	65
3. Indications de l'OAM.....	66
4. Efficacité de l'OAM.....	67
5. Conditions de prise en charge.....	67
<b>V. Chirurgie.....</b>	<b>68</b>
1. Chirurgie des tissus mous.....	68

2. Chirurgie des tissus osseux.....	68
3. Stimulation nerveuse implantable.....	68
4. Trachéotomie.....	69
<b>PARTIE III : Une liaison dangereuse avec l'insomnie.....</b>	<b>71</b>
<b><i>I. Avant-propos.....</i></b>	<b><i>72</i></b>
<b><i>II. Les grands principes de l'insomnie.....</i></b>	<b><i>75</i></b>
1. Généralités.....	75
a) Définition et épidémiologie de l'insomnie.....	75
b) Critères de définitions de l'insomnie chronique.....	75
i) Critères d'insomnie selon l'international Classification of Sleep Disorders (ICSD-3). .....	76
ii) Critères d'insomnie selon le Diagnostic and Statistical Manual of Sleep Disorder (DSM-5).....	78
2. Physiopathologie.....	80
3. Facteurs de risque.....	83
a) Personnalité du patient.....	83
b) Conduites délétères.....	83
c) Environnement.....	83
d) Sexe.....	84
e) Age.....	84
f) Génétique.....	84
4. Diagnostic.....	84
a) Diagnostic clinique.....	84
b) Agenda du sommeil.....	85
c) Echelle de sévérité de l'insomnie.....	86
d) Examens complémentaires.....	86
i) Actimétrie.....	86
ii) Polysomnographie.....	86
e) Diagnostic différentiel.....	86
5. Conséquences.....	88
a) Conséquence sur le court terme.....	88
b) Conséquence sur le long terme.....	88

<b>III. Traitements :</b>	<b>89</b>
1. Mesures hygiéno-diététiques (RHD)	91
2. Prescription d'un hypnotique	92
a) Critère de prescription d'un hypnotique	92
b) Choix d'un traitement hypnotique	92
c) Molécules à éviter : Hypnotiques GABAergiques	93
i) Epidémiologie	93
ii) Structure chimique et relation structure activité	95
Benzodiazépines	95
Apparentées aux benzodiazépines	98
iii) Mécanisme d'action	100
Rappel sur le GABA	100
Les récepteurs du GABA	100
iv) Fixation des benzodiazépines et apparentés sur le récepteur GABA-A	102
v) Effets pharmacologiques des benzodiazépines et apparentés	104
Etude de Walsh JH <i>et al</i> (2019)(44)	105
Etude de Jennum <i>et al</i> (2018)(45)	106
Etude de Carberry <i>et al</i> (2019)(46)	107
Etude de Linselle <i>et al</i> (2015)(47)	108
vi) Mécanismes délétères des benzodiazépines :	109
Effet dépresseur respiratoire :	109
Elévation du seuil d'éveil :	109
Augmentation des résistances périphériques :	109
d) Hypnotiques anti-histaminergiques	110
i) Pharmacologie	110
ii) Spécialités pharmaceutiques	111
e) Autres molécules utilisées comme hypnotiques	112
i) Pharmacologie	112
Antidépresseurs à potentialité sédatrice	112
Antipsychotique	113
f) Hypnotique mélatoninergique	115

i) Pharmacologie.....	115
ii) Différentes présentations.....	115
Spécialité pharmaceutique.....	115
Préparation magistrale.....	116
Compléments alimentaires.....	117
g) Phytothérapie sédative.....	118
h) Aromathérapie.....	120
3. Thérapie cognitivo-comportementale.....	121
a) Psycho-éducation comportementale.....	121
b) Contrôle du stimulus.....	122
c) Restriction de sommeil.....	122
d) Relaxation.....	123
e) Thérapie cognitive.....	123
<b>Conclusion.....</b>	<b>124</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>126</b>
1. Annexe 1 : Echelle de Somnolence d'Epworth.....	126
2. Annexe 2 : Questionnaire de Berlin.....	127
3. Annexe 3 : Agenda du sommeil.....	128
4. Annexe 4 : Questionnaire pour l'Index de Sévérité de l'Insomnie.....	129
5. Annexe 5 : Schématisation des mécanismes d'action des médicaments hypnotiques.....	130
<b>IV. Bibliographie.....</b>	<b>131</b>

# ***Introduction.***

L'un des objectifs de cette thèse est de mettre en lumière une pathologie très peu fréquente à l'officine et pourtant dont l'incidence est loin d'être négligeable en médecine de ville : le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. Cette pathologie a également un lien particulier avec l'insomnie puisque la prévalence de l'insomnie dans le SAHOS est de l'ordre de 42 à 67 %. De même ces deux pathologies peuvent retentir l'une sur l'autre par des mécanismes physiopathologiques qui sont encore mal connus à ce jour.

Le SAHOS peut presque être qualifié « d'invisible » à l'officine de part l'absence de traitement médicamenteux. A cela s'ajoute que l'appareillage des patients se fait majoritairement par des prestataires spécialisés en dehors du circuit officinal. Ces deux facteurs expliquent pourquoi le pharmacien ignore bien souvent la présence de ce syndrome chez son patient.

Etant donné l'absence de traitement pharmacologique pour traiter ce syndrome, sa physiopathologie est absente du cursus universitaire en faculté de pharmacie. Le pharmacien se retrouve donc devant des patients dont il ignore la pathologie et quant bien même il la découvrirait, de manière fortuite le plus fréquemment, il ne possède pas forcément les connaissances pour conseiller ses patient au mieux. C'est pourquoi cette thèse s'intéresse dans un premier temps à la physiopathologie du SAHOS puis dans un second temps à ses traitements.

L'insomnie a elle seule engendre une consultation sur trois auprès des médecins généralistes. C'est également une demande spontanée fréquente à l'officine et c'est bien souvent la première étape pour les patients, avant de déclencher une consultation médicale. La question se pose donc au sujet de personne souffrant de SAHOS : Que peut-on conseiller dans ce cas particulier de co-existence de ces deux pathologies ? De la même façon, devant une prescription médicamenteuse dans le cadre d'une insomnie associée : Avons-nous le devoir en tant que pharmacien de refuser la délivrance de certaines molécules ?

C'est à ce cas particulier que s'intéresse la troisième partie de cette thèse.

---

**PARTIE I : Le syndrome d'apnées  
hypopnées obstructives du sommeil :  
physiopathologie et diagnostic.**

---

# I. **Généralités.**

## 1. **Histoire, définition et épidémiologie du SAHOS.**

Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est une pathologie ayant une composante à la fois respiratoire, neurologique et nocturne. Ce syndrome fut individualisé par le neurologue Dr Christian Guilleminault dans les années 1970.

Pendant longtemps cette pathologie fut considérée comme rare et bénigne. Cela s'explique par sa symptomatologie puisque les principaux symptômes décrits par les patients, en l'occurrence les ronflements ainsi qu'une fatigue diurne ; sont des symptômes très ordinaires dans la population générale, ainsi ils évoquent peu souvent un SAHOS.

De nos jours la Haute Autorité de Santé (HAS) définit le syndrome des apnées-hypopnées du sommeil (SAHOS) par la survenue, durant le sommeil, d'épisodes anormalement fréquents d'obstruction complète ou partielle des voies aériennes supérieures, responsables d'interruptions (apnées) ou de réductions conséquentes (hypopnées) de la ventilation, et associés à des manifestations cliniques le plus souvent dominées par une somnolence diurne surabondante associée quelquefois à des endormissements incoercibles(3).

Ces apnées et hypopnées peuvent se produire jusqu'à 50 à 100 fois par heure de sommeil.

La prévalence de ce syndrome est estimée à environ 2 % des femmes et 4 % des hommes d'âge moyen, c'est-à-dire de 30 à 60 ans. En France, des études estiment à approximativement 2 millions le nombre de personnes touchées par cette pathologie. Néanmoins, ces chiffres sont très probablement sous estimés puisqu'ils datent des années 80/90. Ils sont issus de la toute première étude de prévalence dans ce domaine (étude de Young et al. en 1991 basée sur la Wisconsin Sleep Cohort Study).

## 2. Critères de définition du SAHOS.

On peut ajouter à cette définition d'autres critères qui définissent le SAHOS selon la Société de pneumologie de langue française (SPLF)(4).

Le SAHOS est caractérisé par l'existence des critères A ou B **et** du critères C

**A.** Somnolence diurne excessive qui ne peut pas être expliquée par d'autres facteurs.

### **OU**

**B.** Deux au moins des critères suivants ne peuvent pas être expliqués par d'autres facteurs :

- Ronflements importants et quotidiens.
- Impressions d'étouffement et/ou de suffocation pendant le sommeil.
- Eveils répétés au cours du sommeil.
- Sommeil non réparateur.
- Fatigue au cours de la journée.
- Difficultés pour se concentrer sur les tâches du quotidien.
- Nycturie (plus d'une miction par nuit).

### **ET**

**C.** Critère après examen de polysomnographique ou polygraphique : index d'apnées et hypopnées (IAH) qui correspond au nombre d'apnées et hypopnées par heure de sommeil  $\geq 5(2)$ .

## 3. Critères de sévérité du SAHOS.

Chez un patient donné le niveau de sévérité du SAHOS se définit toujours par le critère le plus sévère.

Pour mettre en évidence cette sévérité, deux composantes sont retenues : l'indice d'apnée/hypopnée (IAH) et la somnolence diurne.

L'IAH a également été déterminé par le Dr Christian Guillemainault en collaboration avec le Dr William C. Dement. Cet index sert à caractériser la présence ainsi que la sévérité du SAHOS. Il est défini comme suit :

- Léger : entre 5 et 15 événements par heure.

- Modéré : entre 15 à 30 événements par heure.

- Sévère : 30 et plus événements par heure.

Pour ce qui est de la somnolence diurne, elle est définie comme :

- Légère : En cas de somnolence indésirable ou d'épisodes de sommeil involontaire ayant peu de répercussion sur la vie sociale ou professionnelle et se manifestant lors d'activités nécessitant peu d'attention comme lire, regarder la télévision ou encore être passager d'une voiture.

- Modérée : En cas de somnolence indésirable ou d'épisodes de sommeil involontaire ayant une répercussion modérée sur la vie sociale ou professionnelle et se manifestant pendant des activités nécessitant une attention plus soutenue tel qu'un concert ou une réunion.

- Sévère : En cas de somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire perturbant de façon importante la vie sociale ou professionnelle et se manifestant lors d'activités habituelles de la vie quotidienne comme manger, conduire, tenir une conversation, marcher etc...(4).

#### **4. Définitions et différenciation autour du SAHOS.**

Les définitions suivantes sont issues de la Société de pneumologie de langue française (SPLF)(4).

Ces définitions permettent de préciser certaines notions ainsi que de différencier le SAHOS d'autres syndromes.

**L'apnée** correspond à une interruption totale du flux d'air pendant au moins 10 secondes.

**L'hypopnée** correspond à :

- ➔ Une diminution supérieure à 50% du flux d'air pendant au moins 10 secondes.
- ➔ **Ou** correspond à une diminution moins importante mais associée à :
  - Une désaturation en oxygène d'au moins 3%.
  - **Et/Ou** à un micro-éveil.

**L'apnée obstructive** correspond à un arrêt du débit aérien naso-buccal pendant au moins 10 secondes avec persistance d'efforts ventilatoires au cours de l'apnée.

**L'apnée centrale** correspond à un arrêt du débit aérien naso-buccal pendant au moins 10 secondes avec absence d'efforts ventilatoires au cours de l'apnée.

**L'apnée mixte** correspond à un arrêt du débit aérien naso-buccal pendant au moins 10 secondes, celle-ci débute comme une apnée centrale donc sans effort ventilatoire puis se termine avec des efforts ventilatoires.

## II. ***Physiopathologie.***

Le SAHOS correspond à des épisodes répétitifs de collapsus partiel (hypopnée) ou complet (apnée) du pharynx survenant lors de la phase de sommeil. Ce collapsus se produit au niveau du voile du palais et/ou en arrière de la base de la langue.

En période d'éveil, la perméabilité des voies aériennes supérieures du pharynx est régie par les muscles dilatateurs du pharynx, ce sont ces muscles qui permettent de laisser ouvertes les voies aériennes supérieures et donc le passage de l'air lors de l'inspiration.

Cependant lors de la phase de sommeil, chez certaines personnes que l'anatomie prédispose ou par d'autres mécanismes s'y associant, on peut voir apparaître un épisode de collapsus complet ou incomplet du fait de la diminution du tonus des muscles dilatateurs du pharynx.

Ce collapsus qui se produit en regard du voile du palais et/ou en arrière de la base de la langue, résulte d'un déséquilibre entre d'un côté la contraction des muscles dilatateurs du pharynx qui tend à laisser ouvertes les voies aériennes supérieures et de l'autre côté la pression négative inspiratoire qui tend à collaber le pharynx.

Lorsqu'un collapsus se produit, il en résulte une obstruction complète ou incomplète des voies aériennes supérieures et donc une interruption ou une diminution du flux d'air selon s'il se produit une apnée ou une hypopnée ; cela engendre une même cascade d'évènement.

Pendant l'apnée ou l'hypopnée, il se produit une baisse progressive de la *PaO<sub>2</sub>* (*Pression Partielle d'Oxygène*) et en parallèle une augmentation de la *PaCO<sub>2</sub>* (*Pression Partielle de Dioxyde de Carbone*). Ces phénomènes engendrent une hypoxie, puis un micro-éveil. Ce micro-éveil permet de rétablir la perméabilité des voies aériennes supérieures par contraction des muscles dilatateurs du pharynx.

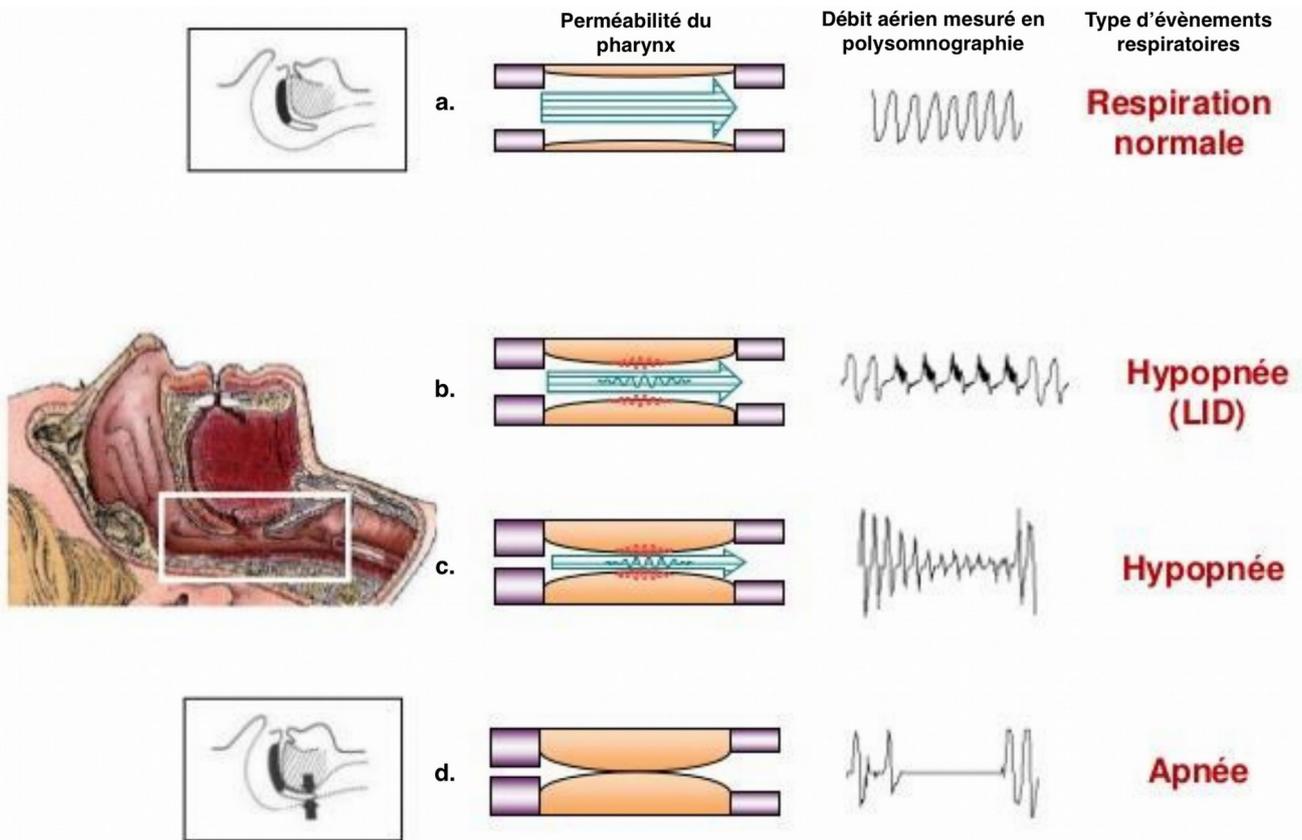
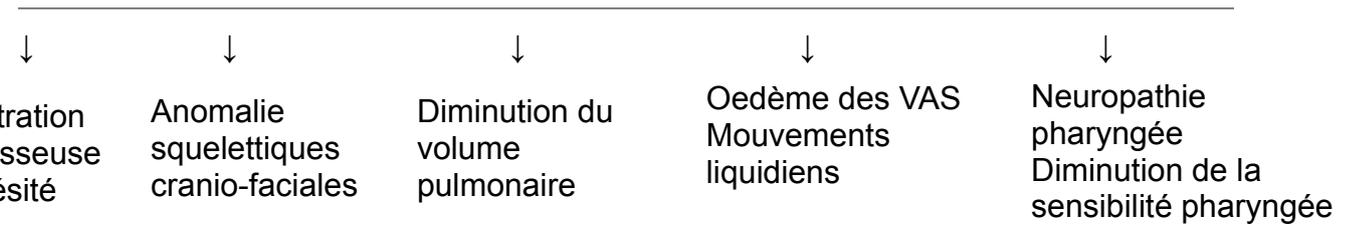


Figure : Évènements respiratoires et degré du collapsus : aspect du débit nasal(4)

Légende :

- a. absence de collapsus : respiration normale.
- b. Augmentation de résistance des voies aériennes supérieures entraînant une limitation du débit inspiratoire (LID).
- c. Collapsus incomplet : hypopnée.
- d. Collapsus complet : apnée.

## MECANISMES ANATOMIQUES ET FONCTIONNELS FAVORISANT LE COLLAPSUS DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES



↓  
SOMMEIL  
+ FRAGMENTATION DU SOMMEIL

Rythme respiratoire dépendant des variations de la PaCO<sub>2</sub>

Baisse de l'activité des muscles dilateurs des VAS

Variation cyclique de la commande ventilatoire

Augmentation de la compliance des VAS

INSTABILITE DU CONTROLE RESPIRATOIRE

COLLAPSUS DES VAS  
APNEES  
HYPOPNEES

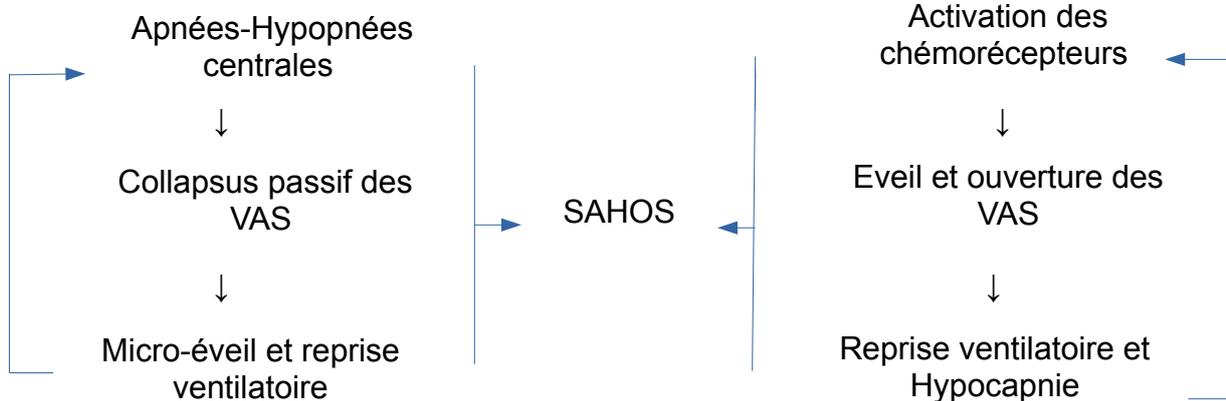


Figure : Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil : physiopathologie(2).

Au regard de la physiopathologie, il faut savoir que les mécanismes impliqués dans le collapsus pharyngé sont variables selon les phénotypes des patients(4).

## 1. Les phénotypes anatomiques.

Les patients ayant un phénotype anatomique sont des patients chez qui il existe pour de multiples raisons un rétrécissement anatomique des voies aériennes supérieures. Ce rétrécissement anatomique des voies aériennes supérieures est un facteur déclenchant d'obstruction pharyngée, notamment s'il est associé à une diminution du tonus des muscles dilatateurs du pharynx.

Ce rétrécissement peut être dû à plusieurs facteurs comme l'obésité, les anomalies squelettiques maxillo-faciales ou des tissus mous pharyngés, la qualité du tissu de soutien, les altérations neuromusculaires etc...(4).

Chaque « cause » agit différemment des unes des autres. En effet on retrouve comme mécanismes d'obstruction :

### a) *Infiltration graisseuse au niveau du pharynx.*

On peut retrouver une infiltration graisseuse au niveau du pharynx ce qui tend à réduire le calibre des voies aériennes supérieures. Cette infiltration graisseuse participe également à réduire le volume pulmonaire ce qui diminue encore la taille du pharynx ; on retrouve cette situation chez les sujets obèses.

SAHOS et obésité sont fréquemment associés, et cette dernière peut constituer un facteur de sévérité de ce syndrome. On considère qu'une réduction pondérale peut faire diminuer le nombre d'apnées de 3% à 75%, selon le poids de départ et l'importance de la perte de poids du patient. Néanmoins cette seule perte pondérale peut être insuffisante pour traiter les SAHOS sévères, ce qui nécessite la proposition d'autres thérapeutiques en complément(5).

### b) *SAHOS positionnel.*

Une position spécifique peut être à l'origine d'un rétrécissement des voies aériennes supérieures par diminution du calibre pharyngé et du volume pulmonaire : il s'agit de la position décubitus dorsal. Cette position favorise la survenue d'un SAHOS qui est dit purement ou préférentiellement positionnel.

### c) *Anomalies purement anatomiques.*

L'anatomie des voies aériennes supérieures est très fréquemment modifiée chez les patients souffrant de SAHOS.

La littérature décrit des anomalies des parties molles, par exemple :

- un voile du palais long et épais,
- une langue volumineuse avec un bombement postéro-inférieur,
- un rapprochement des piliers postérieurs

Il existe également des anomalies du squelette osseux du massif maxillo-facial, tel que :

- verticalisation de la mandibule,
- abaissement de l'os hyoïde,
- recul du point menton(4).

Ces anomalies ont pour conséquence un espace rétro-vélaire et pharyngé postérieur rétréci, ce qui induit une réduction de la taille des voies aériennes supérieures principalement dans leurs dimensions transversales.

Ces mauvaises conformations anatomiques impactent sur l'efficacité des muscles dilatateurs du pharynx, entraînant un écrasement paradoxal des voies aériennes supérieures lors de leurs contractions(2).

### d) *La rétention hydrique.*

Aujourd'hui la rétention hydrique fait l'objet d'une attention croissante puisque le SAHOS est particulièrement prévalent dans des pathologies qui conduisent à cet état.

On retrouve cet état de rétention hydrique dans des pathologies telles que l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique et l'hypertension artérielle (HTA) résistante, suggérant un lien de cause à effet entre la rétention hydrique dans les territoires vasculaires et interstitiels et l'obstruction des voies aériennes supérieures au cours du sommeil. L'accumulation de fluides dans les territoires déclives au cours de la journée (membres inférieurs) serait redistribuée dans les

zones centrales (thorax et le cou) lors de la position allongée qui est la position du sommeil. Ainsi cette redistribution de la surcharge hydrique réduirait le calibre pharyngé et participerait à son obstruction lors de la phase de sommeil(2).

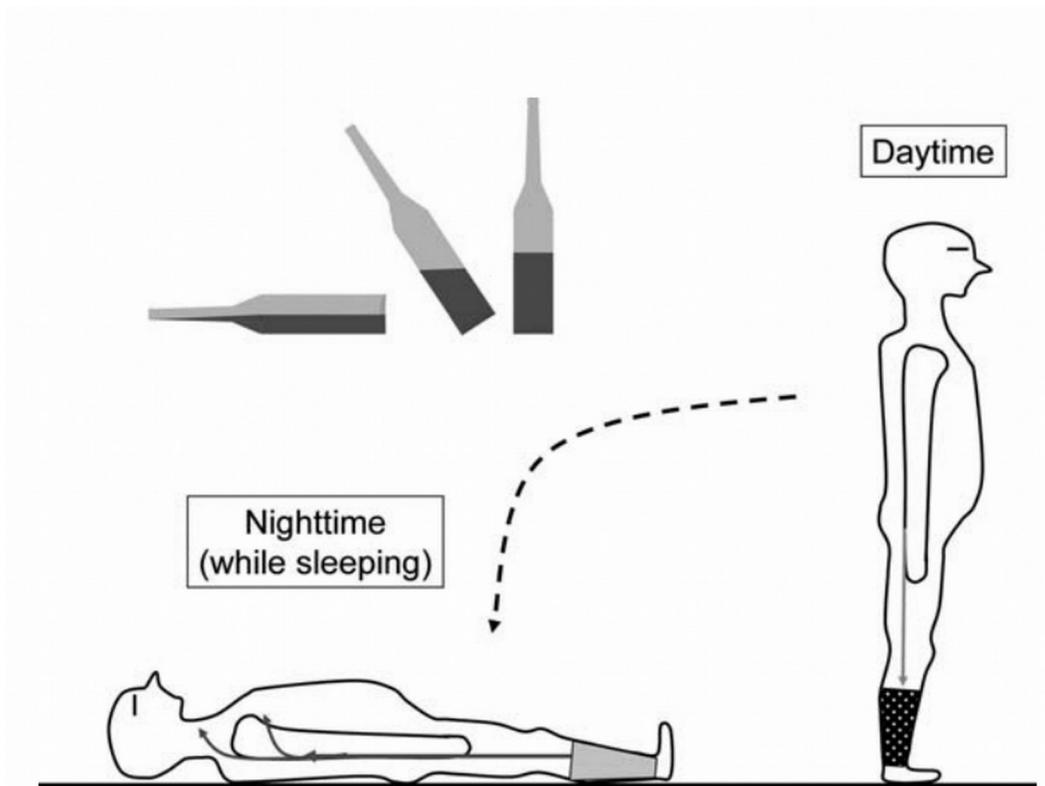


Figure 1 : Transfert rostral des oedèmes(6).

La répartition des fluides se fait de façon similaire à celle d'une bouteille que l'on retourne. Le liquide s'est accumulé dans les jambes en position verticale pendant la journée et pourrait se redistribuer dans le cou ou les poumons lorsque la personne est allongée pendant le sommeil en réponse à la gravité.

## 2. Les phénotypes non anatomiques.

Contrairement à ce que l'on pouvait penser dans les années 80/90, c'est-à-dire au début de la prise en charge des patients SAHOS, tous ne sont pas forcément obèses. En effet il existe plusieurs explications à leurs apnées qui ne relèvent pas de raisons proprement anatomiques (obésité, anomalies des parties molles etc.). Ces explications non anatomiques représentent une proportion de 50 % des patients souffrant de SAHOS, on parle ainsi d'obstructions secondaires des voies aériennes supérieures.

### a) *Le contrôle neuromusculaire de la perméabilité du pharynx.*

Dans ce cas la cause du collapsus des voies aériennes supérieures provient d'une diminution de la perméabilité du pharynx par une diminution du tonus des muscles dilatateurs du pharynx. Cette diminution du tonus des muscles dilatateurs du pharynx dont le plus important est le génioglosse, se fait par fatigue ou asynchronisme en parallèle de la diminution du tonus qui est physiologique lors de la phase de sommeil.

Chez le patient SAHOS le calibre du pharynx est réduit ainsi que le volume pulmonaire ; lors des micro-éveils il y a une augmentation du tonus des muscles dilatateurs du pharynx pour permettre de rétablir sa perméabilité. Les micro-éveils entraînent une compensation neuromusculaire puisqu'ils engendrent une perméabilité du pharynx et le passage de l'air.

Cette double diminution du tonus des muscles dilatateurs du pharynx ainsi que l'hypoxie intermittente conduit à une augmentation des résistances des voies aériennes supérieures à l'inspiration et à l'expiration, ainsi qu'à une augmentation de la collapsibilité du pharynx. Cette augmentation de la résistance pharyngée est la conséquence d'une altération du réflexe protecteur des voies aériennes supérieures due à une neuropathie pharyngée(7)

Une des hypothèses physiopathologiques avancée pourrait être que les milliers de vibrations (causées par les ronflements) des voies aériennes supérieures survenant chaque nuit lors des efforts inspiratoires des patients avec un SAHOS au moment des obstructions, provoqueraient une inflammation chronique des muqueuses

pharyngées associée à des lésions des capteurs et de leurs efférences (neuropathie) et une diminution de la trophicité musculaire(4).

Pour éviter ce collapsus, il pourrait être intéressant de traiter en amont en améliorant la performance de ces muscles particulièrement par le biais de la rééducation des muscles de la gorge ou de l'électrostimulation de la langue. A l'heure actuelle des traitements médicamenteux sont en cours de développement(8)

### **b) *Le contrôle ventilatoire (chémosensibilité).***

Chez certains patients, la moindre petite obstruction pharyngée va provoquer un micro-éveil, ce qui entraîne tout d'abord une impossibilité d'approfondir le sommeil mais également une réponse ventilatoire excessive à ces micro-éveils.

Une réponse ventilatoire excessive est susceptible de provoquer une déstabilisation de la boucle de contrôle respiratoire (loop gain) et d'induire des variations cycliques de la commande respiratoire et de l'activation associée des muscles pharyngés(2).

Dans ce cas précis, un traitement par sédatif non myorelaxant pourrait être profitable pour le patient.

Un autre cas décrit dans la littérature concerne des patients présentant une anomalie de la sensibilité des centres respiratoires. Cela engendre une dysthymie respiratoire, qui peut causer des pauses respiratoires. Dans ce cas précis, certains médicaments tels que l'acétazolamide (Diamox®) pourraient constituer une solution thérapeutique efficace(4).

### III. **Facteurs de risque.**

#### 1. **Position.**

La position du patient au cours du sommeil constitue un facteur de risque puisque celle-ci est déterminante dans le cas de certaines apnées dites positionnelles. Ces apnées se caractérisent comme ayant un IAH au moins deux fois supérieures en décubitus dorsal par rapport aux autres positions.

Ces apnées positionnelles se retrouvent préférentiellement chez des patients avec un SAHOS peu sévère et peuvent évoluer avec une prise de poids à des apnées survenant dans toutes les positions.

La littérature décrit également des apnées « exclusivement positionnelles », c'est-à-dire qu'on constate une diminution de moitié de la fréquence des apnées mais également un index considéré comme normal ( $< 5/h$  ou  $< 10/h$ ) en position non décubitus dorsal. La prévalence de ces patients s'élèverait à 27 %<sup>(9)</sup>.

#### 2. **Phase de sommeil.**

Le sommeil se découpe en plusieurs stades successifs, l'un de ces stades représente un facteur de risque de SAHOS. En effet, les apnées obstructives surviennent plus fréquemment pendant la phase de sommeil paradoxal (= « REM sleep ») que dans les autres stades du sommeil.

L'explication étant que pendant cette phase du sommeil, les muscles du pharynx se relâchent davantage, favorisant ainsi l'obstruction des voies aériennes supérieures chez les personnes anatomiquement prédisposées.

#### 3. **Obésité.**

L'obésité est un facteur de risque majeur du SAHOS, préférentiellement l'obésité androïde qui est abdomino-mésentérique et tronculaire.

Le risque de développer un SAHOS pour un IMC  $> 30 \text{ kg/m}^2$  est de 2,84 (odds ratio) chez les hommes et 1,75 chez les femmes après ajustement des autres facteurs de risques<sup>(9)</sup>.

De plus la prévalence du SAHOS augmente avec la sévérité de l'obésité puisqu'on considère que 60 à 80 % des patients en situation d'obésité morbide (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) ont un SAHOS(10).

#### **4. Anomalies des voies aériennes supérieures.**

Il existe chez certaines personnes des anomalies anatomiques considérées comme facteur de risque (liste non exhaustive) :

- Micromandibulie, rétrognathie.
- Hypertrophie des amygdales.
- Macroglossie.
- Obstruction nasale.

#### **5. Age.**

L'âge est aussi un facteur prépondérant puisque la prévalence du SAHOS augmente avec l'âge pour atteindre un maximum entre 50 et 70 ans.

L'étude de cohorte HypnoLaus par exemple, a déterminé que la prévalence d'un IAH  $\geq 15/h$  passe de 28,8 % chez les 40-60 ans à 48,7 % chez les 60-85 ans.

De plus, cette différence est encore plus importante chez les femmes puisque la prévalence passe de 13,9 % pour les 40-60 ans à 35,2 % pour les femmes de plus de 60 ans. Cette augmentation importante observée chez les femmes plus âgées serait due à la ménopause qui provoque un affaissement des tissus pharyngés ainsi qu'une augmentation de la compliance des voies aériennes supérieures(9).

La compliance étant un paramètre permettant d'apprécier le niveau de pression requis pour maintenir le pharynx ouvert.

#### **6. Sexe.**

Le sexe est un facteur de risque puisqu'il existe une prédominance masculine au développement de ce syndrome. Cela s'explique par le type d'obésité puisque l'obésité tronculaire et abdominale est davantage retrouvée chez les personnes de sexe masculin. Néanmoins cette différence tend à s'amoinrir avec l'âge puisque comme dit précédemment, la prévalence du SAHOS chez les femmes augmente après la ménopause.

## IV. ***Diagnostic.***

### 1. **Diagnostic clinique.**

Le syndrome d'apnée du sommeil est une pathologie qui est systématiquement recherchée chez des patients se plaignant des symptômes ci-dessous :

#### a) *Symptômes nocturnes.*

- Ronflements souvent constatés par l'entourage (ils sont présents dans 95 % des cas ; ils sont forts, irréguliers et entrecoupés d'arrêts : ronchopathie sévère).
- Existence de pauses respiratoires au cours du sommeil constatées par l'entourage.
- Impression d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil.
- Agitation nocturne ou insomnie (ce qui est moins typique).
- Nycturie.

#### b) *Symptômes diurnes.*

- Somnolence diurne excessive qui est le symptôme principal d'un SAHOS, associée à une asthénie.
- Céphalées matinales.
- Difficultés de mémoire et de concentration.
- Troubles du comportement : irritabilité, syndrome anxio-dépressif, perte de libido.
- Dysfonction érectile.

#### c) *Diagnostic différentiel.*

Le diagnostic différentiel permet d'écartier d'autres pathologies dont la symptomatologie peut s'avérer proche de celle de l'apnée du sommeil. Ainsi comme décrit par le collège de Pneumologie le diagnostic différentiel est avant tout celui de l'hypersomnie diurne et des affections pouvant être à l'origine de ces symptômes, telles que :

- Une insomnie.
- Un syndrome anxio-dépressif.
- Les traitements sédatifs (traitements psychotropes, antalgiques opioïdes).
- Une mauvaise hygiène de sommeil, comme une durée insuffisante ou des horaires inadaptés.
- Une affection de type neurologique (narcolepsie ; hypersomnie idiopathique)(10).

Il existe plusieurs questionnaires afin d'orienter le diagnostic :

- ➔ Le questionnaire d'Epworth (Annexe 1) : c'est un auto-questionnaire destiné à alerter les patients sur une anomalie et ainsi inciter le patient à en parler à son médecin traitant en cas de résultat pathologique. Ce questionnaire n'a donc pas pour but de diagnostiquer le SAHOS. Le questionnaire d'Epworth permet l'identification d'un score par addition des valeurs données à chaque item. Son score est compris entre 0 et 24 ; un score supérieur ou égal à 11 est considéré comme pathologique.
- ➔ Le questionnaire de Berlin (Annexe 2) : C'est un questionnaire utilisé pour évaluer le risque de présenter un SAHOS dans les pays anglo-saxons (peu utilisé en France).

## 2. Examen clinique.

De part les nombreux facteurs de risques qui prédisposent au SAHOS, un examen clinique est recommandé pour le diagnostic du SAHOS, celui-ci se décompose en plusieurs parties :

### a) *Examen anthropométrique.*

- Calcul de l'indice de masse corporel (IMC) qui correspond au poids divisé par la taille au carré. Celui-ci doit être compris entre 18,5 et 25 Kg/m<sup>2</sup>. Le patient est en situation d'obésité en cas d'IMC supérieur à 30 Kg/m<sup>2</sup>.
- Mesure du périmètre abdominal. L'obésité est définie pour un périmètre abdominal supérieur ou égal à 94 cm chez un homme et 80 cm chez une femme. Cette mesure ne prévaut que chez les sujets caucasiens.

### b) *Examen ORL.*

Il est recommandé de pratiquer un examen des voies aériennes supérieures chez tout patient susceptible d'être atteint d'un SAHOS ; l'objectif est la recherche d'obstacle ou d'une éventuelle réduction des voies aériennes supérieures capable d'expliquer les symptômes du patient.

- Rétrognathisme, macroglossie.
- Hypertrophie du palais mou et ses piliers avec hypertrophie de la luette.
- Hypertrophie des amygdales.
- Obstruction nasale etc..(10).

### c) *Examen cardiovasculaire et respiratoire.*

- Mesure de la pression artérielle.
- Fréquence et rythme cardiaque.
- Mesure de la saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) grâce à un oxymètre de pouls (non invasif).

### 3. Explorations respiratoires.

#### a) *Polysomnographie.*

La polysomnographie constitue l'examen de référence pour le diagnostic du SAHOS. Il se déroule toujours la nuit principalement sous surveillance dans un laboratoire du sommeil (service hospitalier spécialisé).

#### i) *Paramètres étudiés au cours de l'examen.*

La polysomnographie se base en partie sur des signaux communs à la polygraphie respiratoire :

- Le débit aérien nasobuccal
- Les mouvements respiratoires thoraco-abdominaux,
- L'oxymétrie de pouls (SpO<sub>2</sub>),
- La fréquence cardiaque ou ECG,
- La position corporelle.

Nous verrons en détail l'intérêt de chacun de ces signaux dans la partie « polygraphie respiratoire ».

En plus des signaux ci-dessus, la polysomnographie comporte l'enregistrement de plusieurs paramètres permettant d'analyser la qualité du sommeil :

- L'activité cérébral (EEG),
- L'électro-oculogramme (EOG),
- L'électrocardiogramme (ECG),
- L'électromyogramme du menton et des membres inférieurs (EMG)



Photo : Patient équipé pour réaliser l'examen de polysomnographie(11).

De manière plus précise, les paramètres ci-dessus permettent de :

- Déterminer la structure du sommeil et de quantifier le temps passé dans les différents stades du sommeil(12). Les différents stades étant : Sommeil lent léger, sommeil lent profond et sommeil paradoxal = « REM sleep ». A partir de ces différents éléments, il sera défini un *hypnogramme*. C'est en partie grâce aux données de l'EOG qu'il est possible de définir un hypnogramme, en effet les mouvements des globes oculaires sont plus lents en stade I de sommeil et nettement plus rapides en période de sommeil paradoxal. L'EMG mentonnier permet également la détermination des stades de sommeil puisque le tonus musculaire diminue progressivement du stade I au stade IV de sommeil lent, et qu'il disparaît en sommeil paradoxal(13)
- D'analyser la micro structure du sommeil à partir du signal d'électro-encéphalogramme pour la détection des micro-éveils.
- D'enregistrer les mouvements des membres inférieurs grâce à une électrode fixée sur le muscle tibial antérieur (pour faire le diagnostic différentiel avec le syndrome des jambes sans repos).

## ii) *Les indications de la polysomnographie.*

La polysomnographie est un examen coûteux avec des délais d'attente parfois importants, ainsi la HAS a définie des indications précises à cet examen :

- Diagnostic du SAHOS : En effet la polysomnographie constitue l'examen de référence pour le diagnostic du SAHOS en présence de signes d'appel.
  - Dépistage du SAHOS : Avant une chirurgie bariatrique, une chirurgie de désobstruction des voies aériennes supérieures, un traitement du ronflement ou une pose d'orthèse endobuccale, une polysomnographie est indiquée pour dépister un SAHOS(14).
  - Instauration d'un traitement pour le SAHOS : Avant l'instauration de tout traitement, il convient que le diagnostic soit confirmé par une polysomnographie, sauf si cet examen a déjà été réalisé récemment.
  - Suivi des traitements pour le SAHOS à court terme (1 à 5 mois) : Il est indiqué de réaliser systématiquement une polysomnographie, ceci afin d'évaluer l'efficacité des traitements du SAHOS à court terme, excepté concernant la Pression Positive Continue (PPC).
- Une polysomnographie peut être réalisée pour le suivi du traitement par PPC, mais cela n'est pas systématique étant donné l'existence de rapports d'observance des appareils de PPC qui donnent des informations sur l'efficacité, en plus de celles obtenues par l'évaluation clinique(14).
- Suivi des traitements à long terme (>5 mois) : Le suivi à long terme ne s'applique qu'en cas de complications de la maladie ou de paramètres pouvant influencer sur l'efficacité du traitement pour le SAHOS : diminution de l'efficacité du traitement, ajout d'autres traitements, modification du poids du patient.

## iii) *Interprétation et intérêt de la polysomnographie.*

Concernant l'interprétation des résultats de l'examen, une partie repose sur une analyse automatisée ; ceci constitue une première étape d'interprétation des résultats. Néanmoins, il existe en parallèle une analyse systématique manuelle par un médecin spécialisé en médecine du sommeil à partir des données brutes de tous les paramètres mesurés sur le patient.

Contrairement à la polygraphie respiratoire, la polysomnographie permet de faire le diagnostic différentiel ou additionnel avec d'autres pathologies non respiratoires du sommeil tel que le syndrome des mouvements périodiques des membres inférieurs au cours du sommeil. La polygraphie permet également de visualiser la qualité du sommeil ce que ne permet pas la polygraphie ventilatoire.

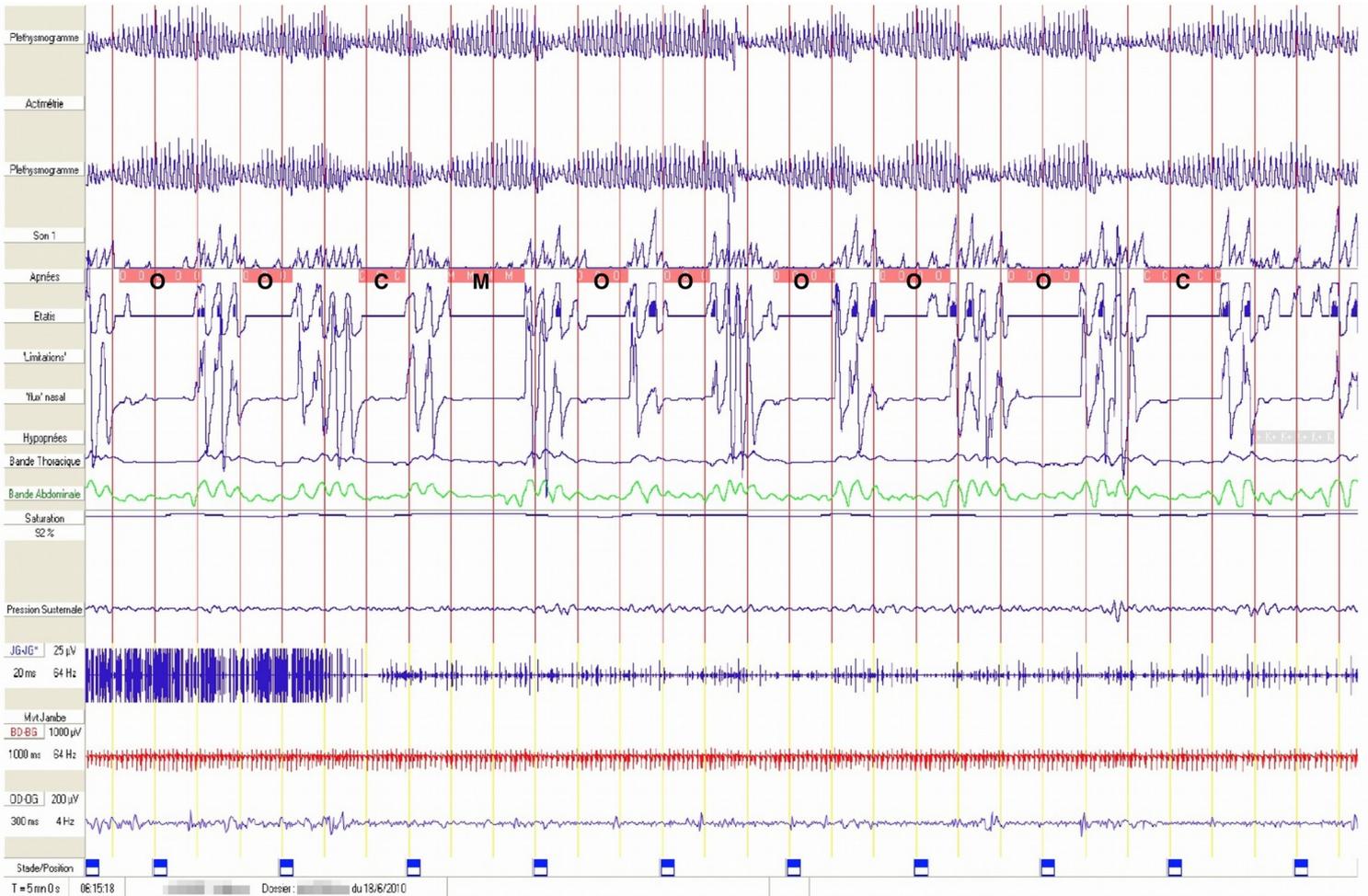


Figure : Exemple d'une polysomnographie montrant des apnées obstructives (O), centrales (C) et mixtes (M)(13).

Légende :

- O : Apnées obstructives.
- C : Apnées centrales.
- M : Apnées mixtes.

## b) *Polygraphie respiratoire.*

La polygraphie respiratoire est un examen qui peut se dérouler sous surveillance ou non, c'est-à-dire dans un service hospitalier non spécialisé ou à domicile. Néanmoins cette non surveillance ne s'applique que pour le diagnostic ou le suivi de patients SAHOS considérés comme stables (patient calme, avec une bonne compliance, pas de troubles psychologiques etc ...).

### i) *Paramètres étudiés au cours de l'examen.*

De même, la polygraphie respiratoire est un examen qui se déroule avec l'enregistrement d'au moins 5 signaux :

- Le débit aérien nasobuccal
- Les mouvements respiratoires thoraco-abdominaux,
- L'oxymétrie de pouls (SpO<sub>2</sub>),
- La fréquence cardiaque ou ECG,
- La position corporelle.

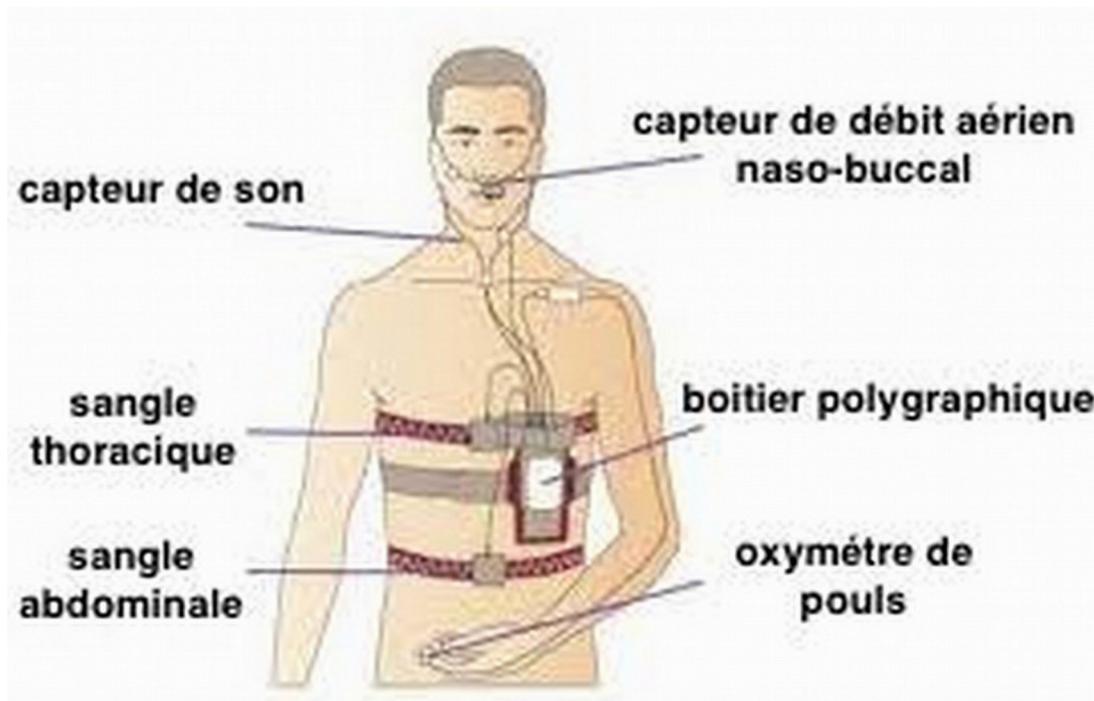


Figure : Equipement nécessaire pour réaliser l'examen de polygraphie respiratoire(15).

Chacun des différents signaux ci-dessus enregistrés pendant la polygraphie ventilatoire nous donne des informations relatives ou non avec le SAHOS :

- Le débit aérien nasobuccal est mesuré par l'intermédiaire d'un capteur de pression relié à une canule nasale.

Ce capteur permet une analyse quantitative du flux aérien ainsi que la mise en évidence des troubles respiratoires nocturnes qui seront comptabilisés sous la forme de l'Indice Apnée-Hypopnées (IAH)(10).

- Les mouvements respiratoires thoraco-abdominaux sont mesurés grâce à des sangles de *pléthysmographie* d'inductance thoracique et abdominale. Ces sangles permettent de distinguer l'origine obstructive de certains évènements respiratoires. En effet cela met en évidence la persistance de mouvements thoraco-abdominaux en opposition de phase au cours des arrêts respiratoires typique du SAHOS.

De même en cas de disparition des mouvements thoraco-abdominaux au cours de certains évènements respiratoires, on s'orientera plutôt pour un caractère central de ces anomalies.

- L'oxymétrie permet quant à elle de détecter les désaturations associées aux apnées et hypopnées. Elle se mesure grâce à un oxymètre de pouls. A savoir qu'un aspect normal de la courbe d'oxymétrie ne permet pas d'exclure la présence d'un SAHOS puisqu'il peut s'agir d'un SAHOS léger ou modéré.

- La fréquence cardiaque ou ECG (Eléctro-cardiogramme) permet de détecter d'éventuelles anomalies cardiaques souvent fréquentes en cas de SAHOS.

- La position corporelle sert à connaître la position du patient lors des apnées et hypopnées. La position est connue en plaçant un capteur de position sur le sternum du patient.

A cela on peut ajouter un capteur de son qui sera placé sur la peau du cou du patient et qui enregistrera les ronflements de ce dernier.

## ii) *Les indications de la polygraphie respiratoire.*

Comme vu précédemment, on utilise d'une manière générale la polysomnographie dans le cadre du dépistage, diagnostic etc.. du SAHOS. Cependant, comme il s'agit d'un examen coûteux et avec des délais d'attente important, le praticien peut choisir de réaliser une polygraphie respiratoire à la place.

La polygraphie respiratoire est un examen conditionné par l'existence de certains critères. En l'absence de ces derniers, une polysomnographie sera prescrite car plus à même de déceler un éventuel SAHOS.

Ainsi pour toutes les indications ci-dessous, l'utilisation de la polygraphie respiratoire est conditionnée par **l'existence d'un sommeil habituellement non fractionné (c'est-à-dire sans éveil) et d'une présomption clinique élevée du SAHOS, et à l'absence d'autres troubles du sommeil.**

- Diagnostic du SAHOS : Utilisation de la polygraphie respiratoire.

Sachant que lorsqu'une polygraphie respiratoire réalisée en première intention est négative alors qu'il y a une forte présomption clinique de SAHOS, une polysomnographie reste nécessaire pour confirmer ou infirmer le diagnostic (associée à d'autres examens, tels que le test itératif de latence à l'endormissement, si nécessaire)(14).

- Dépistage du SAHOS : Avant une chirurgie bariatrique, une chirurgie de désobstruction des voies aériennes supérieures, un traitement du ronflement ou une pose d'orthèse endobuccale, une polygraphie est indiquée pour dépister un SAHOS(14).

- Instauration d'un traitement pour le SAHOS : Avant toute instauration de traitement, il est nécessaire que le diagnostic soit confirmé par une polygraphie ventilatoire, sauf si une polysomnographie a déjà été réalisée récemment.

- Suivi des traitements pour le SAHOS à court terme (1 à 5 mois) : Il est indiqué de réaliser systématiquement une polygraphie respiratoire, afin d'évaluer l'efficacité des traitements du SAHOS à court terme, excepté concernant la PPC.

Une polygraphie respiratoire peut être réalisée pour le suivi du traitement par PPC, mais cela n'est pas systématique étant donné l'existence de rapports d'observance des appareils de PPC qui donnent des informations sur l'efficacité, en plus de celles obtenues par l'évaluation clinique(14)

- Suivi des traitements à long terme (>5 mois): Le suivi à long terme ne s'applique qu'en cas de complications de la maladie ou de paramètres pouvant influencer sur l'efficacité du traitement pour le SAHOS : diminution de l'efficacité du traitement, ajout d'autres traitements, modification du poids du patient.

### iii) *Interprétation et intérêt de la polygraphie ventilatoire.*

Concernant l'interprétation des résultats de l'examen, une partie repose sur une analyse automatisée ; ceci constitue une première étape d'interprétation des résultats. Néanmoins, il existe en parallèle une analyse systématique manuelle par un médecin spécialisé en médecine du sommeil à partir des données brutes de tous les paramètres mesurés sur le patient.

L'objectif principal de la polygraphie respiratoire par rapport à la polysomnographie est d'assurer un diagnostic rapide de SAHOS chez les patients qui présentent **un sommeil habituellement non fractionné (c'est-à-dire sans éveil) et d'une présomption clinique élevée du SAHOS, et à l'absence d'autres troubles du sommeil.**

Cet examen sert également à écarter le SAHOS dans le cas où l'hypothèse du clinicien est en faveur de ronflements isolés.

Le patient dort, il respire, comme le montre l'existence d'un flux nasal (2) et buccal (3) ainsi que les mouvements thoraciques (4) et abdominaux (5). Il ronfle (1)

Arrêt des ronflements (1). Arrêt du flux nasal (2) et buccal (3), ce qui définit une apnée. Mais persistance des mouvements thoraciques (4) et abdominaux (5). Désaturation (6)

Reprise des ronflements (1), reprise du flux nasal (2) et buccal (3) et d'amples mouvements thoraciques et abdominaux (4,5). Resaturation (6)

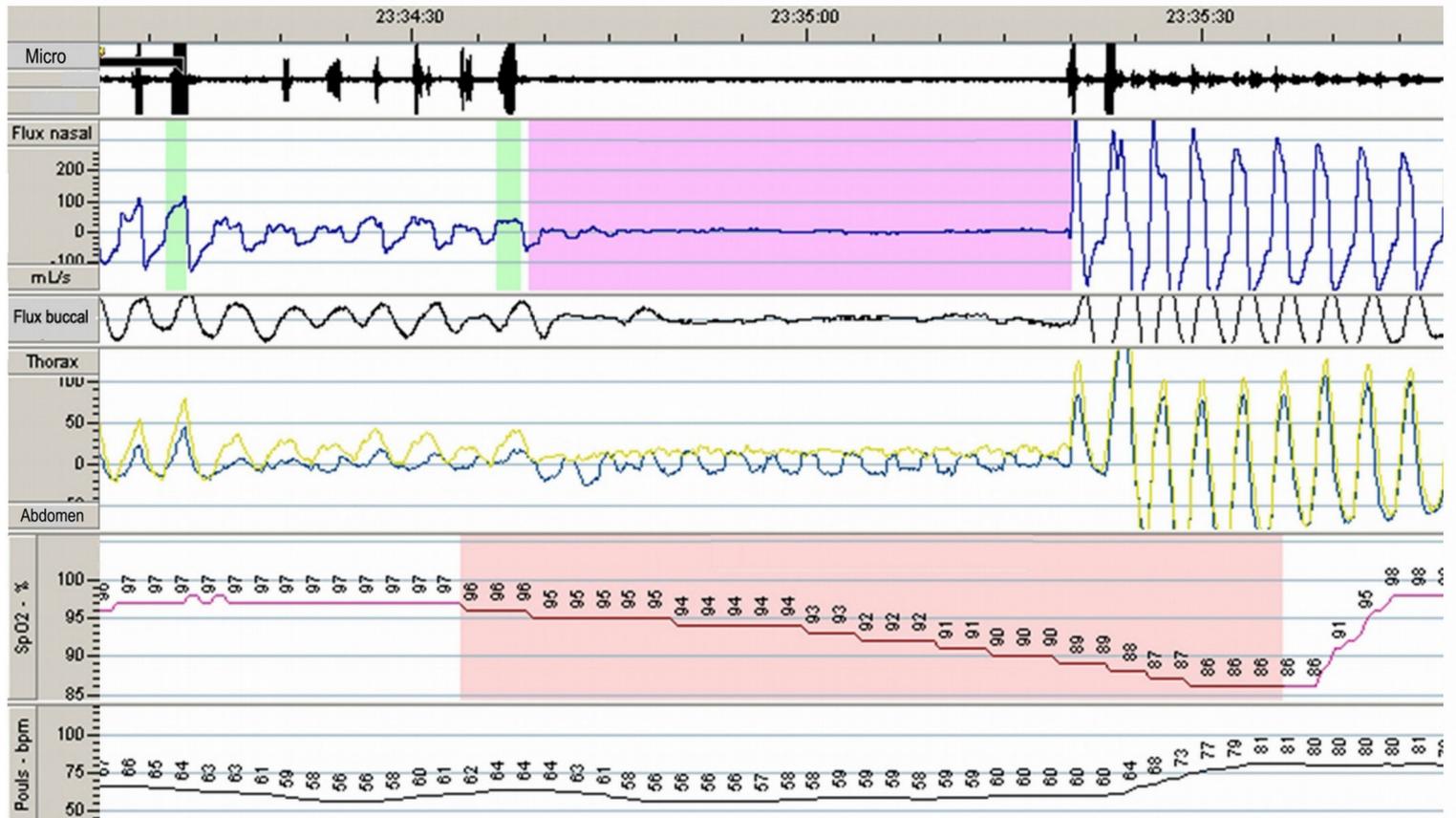


Figure : Exemple d'une polygraphie respiratoire chez un patient souffrant de SAHOS(10).

Du haut vers le bas, les différents tracés indiquent de multiples informations :

- Le tracé n°1 montre les épisodes de ronflement.
- Le tracé n°2 montre les variations du flux aérien nasal.
- Le tracé n°3 montre les variations du flux aérien buccal.
- Le tracé n°4 comprend deux courbes : celle en jaune montre les variations des mouvements thoraciques, tandis que celle en bleu les mouvements abdominaux.
- Le tracé n°5 montre les variations de la SpO2.
- Le trace n°6 montre les variations des pulsations.

## V. **Conséquences**

### 1. **Les conséquences du SAHOS sur le court terme.**

#### a) *Somnolence diurne.*

Des micro-éveils de quelques secondes surviennent généralement après chaque apnée ou hypopnée pour permettre la réouverture des voies aériennes supérieures. Ces petits éveils répétés induisent une déstructuration du sommeil caractérisée par une forte diminution ou même une absence de sommeil profond (Stades III et IV du sommeil non-REM). Cette déstructuration du sommeil engendre des troubles cognitifs diurnes sous forme d'inattention et de somnolence diurne(12).

#### b) *Fonctions neuropsychologiques et qualité de vie.*

Le SAHOS cause des troubles en rapport avec le fonctionnement intellectuel global, la mémoire à court et long terme de type procédural (correspond à la motricité automatique) ou sémantique (correspond aux connaissances générales) ; ainsi que les fonctions exécutives et motrices(16).

On observe un allongement des temps de réactions chez les patients avec un SAHOS non traité.

De même le SAHOS cause des troubles de concentration et une baisse de la qualité de vie.

#### c) *Accidents de la route.*

Les accidents de la route sont une conséquence directe du SAHOS, cela découle de la somnolence diurne et de la baisse de vigilance engendrées par la déstructuration du sommeil.

Une étude espagnole a démontré par exemple que les patients apnéiques ont six à sept fois plus de risque d'avoir un accident de la route en comparaison à des sujets contrôles(12).

A cela s'ajoute l'arrêté du 21 décembre 2005 qui stipule qu'une somnolence diurne excessive et ce quelle qu'en soit l'étiologie est une contre-indication temporaire à la conduite automobile.

Afin de pouvoir reprendre la conduite automobile, le patient doit mener pendant un mois un traitement bien conduit et efficace. Dans le cas des conducteurs professionnels, ceux-ci doivent se plier à un test objectif et spécifique qui est le test de maintien d'éveil (TME) nécessaire à la reprise du travail(10).

## **2. Les conséquences du SAHOS sur le long terme.**

### **a) Hypertension artérielle (HTA).**

Le SAHOS est un facteur de développement d'une l'HTA et cela indépendamment de facteurs habituellement retrouvés dans l'HTA tels que le périmètre ombilical, l'obésité, la consommation d'alcool, le tabagisme etc..

La prévalence de SAHOS chez les patients hypertendus est de 30 % et la prévalence de l'HTA dans le SAHOS est de 50 à 60 %(2).

Cette HTA associée au SAHOS est essentiellement diastolique et avec un profil classiquement non-dipper (HTA nocturne). C'est-à-dire que physiologiquement chez un profil dipper qui correspond à la norme, il existe une diminution de 10 à 20 % de la pression artérielle au cours du sommeil. Dans le cas de patient à profil non-dipper, cette diminution de la pression artérielle nocturne n'est que de 0 à 10 % au maximum ce qui engendre une augmentation du risque cardiovasculaire et cérébrovasculaire chez les patients concernés.

Enfin chez plus de 60 % des patients présentant une *HTA résistance*, on retrouve un SAHOS modéré à sévère. Le SAHOS est de très loin la cause prédominante d'HTA résistante.

### **b) Troubles du rythme.**

Le SAHOS prédispose au risque de développement et de récurrences de troubles du rythme tel que l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA). Les données de la littérature rapportent divers troubles du rythme associés à l'ampleur des désaturations en oxygène ou à la sévérité de l'IAH.

Selon l'étude d'Harbison *et al.*(17), 78 % des patients atteints de SAHOS ont des modifications du rythme cardiaque au cours du sommeil, 18 % d'entre eux présentent des dysrythmies pathologiques, tachycardie supraventriculaire, pauses de plus de deux secondes, blocs auriculoventriculaires du deuxième et du troisième degré, extrasystoles ventriculaires, voire tachycardie ventriculaire. Ces résultats ont été corroboré par d'autres études plus récentes comme celle de S. Marrakchi *et al.*(18). Ces différents troubles du rythme sont réversibles par traitement par PPC(19).

### c) *Accidents vasculaires cérébraux.*

Le SAHOS augmente de 2 à 3 fois l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Le SAHOS est un facteur indépendant de développement d'une HTA, qui est elle-même un facteur de risque reconnu des accidents vasculaires cérébraux.

L'association des différentes conséquences directes du SAHOS que sont l'HTA diurne, les variations nocturnes de la pression artérielle systémique et les apnées engendrent des fluctuations de la pression intracrânienne et du débit sanguin cérébral. Ces fluctuations sont à risque d'AVC.

Des troubles nocturnes du rythme cardiaque (pauses sinusales de plus de 2,5 secondes, bloc auriculoventriculaire du second degré, tachycardie ventriculaire) sont observés dans près de la moitié des cas d'AVC récents(2). Or ces troubles du rythmes cardiaques sont souvent rencontrés en cas de SAHOS puisque ce syndrome y prédispose.

### d) *Maladie coronarienne et athérosclérose.*

Le SAHOS de part certains mécanismes participe au risque de développer une insuffisance cardiaque ou coronarienne. Le SAHOS sévère augmente de 50 à 60 % le risque de développer une insuffisance coronarienne ou cardiaque.

Chez les patients atteints du SAHOS, les apnées et hypopnées répétitives provoquent :

- une activation du système sympathique à la fois nocturne et diurne,
- une alternance de phase d'hypoxie puis de ré-oxygénation,
- une *hypercapnie* itérative.

Ces différents éléments entraînent à la fois des perturbations hémodynamiques et une cascade de perturbations neuro-humorales qui concourent à promouvoir la formation de la plaque d'athérome et les conditions favorables à sa rupture(19).

Pour s'adapter à l'hypoxie intermittente, des mécanismes chroniques d'adaptation vont se mettre en place, notamment par un stress oxydatif et une hyperactivation sympathique. Ceux-ci sont responsables d'une peroxydation lipidique anormale et de réactions immunitaires et inflammatoires qui favorisent l'athérogenèse, une dysfonction endothéliale ainsi qu'un remodelage vasculaire, hépatique et du tissu adipeux. L'ensemble concoure à une augmentation de la rigidité artérielle(2).

L'augmentation des besoins en oxygène du myocarde, du fait de l'augmentation de la pression artérielle systolique et de la tachycardie qui surviennent en fin d'apnée à un moment où l'apport d'oxygène diminue, est un facteur d'ischémie myocardique.

#### e) *Mortalité cardiovasculaire.*

Des études confirment l'existence d'un risque relatif de décès de cause cardiovasculaire en rapport avec le SAHOS. Pour exemple, l'étude de J. Marin *et al*, de 2005 compare l'incidence cumulée d'événements cardiovasculaires mortels et non mortels durant dix ans dans une importante population. La population étudiée comprenait des sujets ronfleurs, apnéiques légers, apnéiques sévères non traités et apnéiques sous PPC, par rapport à une population témoin prise dans la population générale et appariée par âge et par poids.

L'étude de J. Marin *et al*, démontre qu'il existe une morbidité cardiovasculaire significativement augmentée principalement d'origine coronaire chez les sujets apnéiques sévères non traités, par rapport aux sujets témoin de la population générale et appariée par âge et par poids. Pour ce qui est des sujets apnéiques traités, l'étude montre des résultats similaires en comparaison aux sujets témoins(20).

Il est à noter que l'infarctus du myocarde est la première cause de mortalité chez les patients atteints d'un SAHOS non traité.

Chez les patients coronariens atteints de SAHOS la valeur de l'IAH est un facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire.

f) *Métabolisme du glucose.*

Comme pour la formation de plaque d'athérosclérose, l'activation sympathique et le stress oxydatif engendrent des réactions inflammatoires et immunitaires qui contribuent aux perturbations du métabolisme lipidique et glucidique(21).

Le SAHOS est un facteur de risque indépendant d'insulino-résistance, il est en outre susceptible de favoriser le développement d'un diabète de type 2 de part les perturbations qu'il induit.

Par ailleurs, le SAHOS est associé à une augmentation significative de la prévalence du syndrome métabolique puisque la prévalence du syndrome métabolique dans les SAHOS est de plus de 50 %. A l'inverse, 60 % des patients présentant un syndrome métabolique, ont un SAHOS associé(10).

g) *Insuffisance cardiaque chronique et mort subite.*

Des études récentes ont démontré l'existence d'un lien de causalité entre SAHOS et l'insuffisance cardiaque chronique, confirmant ainsi que la prévalence du SAHOS est de plus de 50 % chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque(22).

En outre, le SAHOS est un facteur de mauvais pronostic de l'insuffisance cardiaque. Les patients avec un SAHOS sévère ont un risque relatif de développer une insuffisance cardiaque augmenté de 58 %(19). Ce risque s'explique par le retentissement qu'a le SAHOS sur la fonction diastolique et ventriculaire. Les apnées répétées qui se produisent chez les patients SAHOS accentuent la détérioration de la fonction cardiaque, à cela s'ajoutent les hypoxémies qui s'en accompagnent ainsi que la fragmentation du sommeil. Ces événements à l'origine d'une hyperactivité sympathique sont la cause d'un stress nocturne répété sur le myocarde menant à une insuffisance cardiaque.

Les facteurs de risque cardiovasculaire sont fréquents chez les SAHOS. Ainsi les pics tensionnels, les désaturations profondes, les poussées d'hypercapnie, les sous-décalages de ST nocturnes retrouvés dans les SAHOS sévères s'accompagnent d'un excès de mortalité nocturne d'origine cardiovasculaire(18).

---

**PARTIE II : Le syndrome d'apnées  
hypopnées obstructives du sommeil :  
solutions et traitements disponibles.**

---

# I. *Arbre décisionnel de la prise en charge d'un SAHOS.*

La prise en charge du SAHOS repose sur des recommandations cliniques précises :

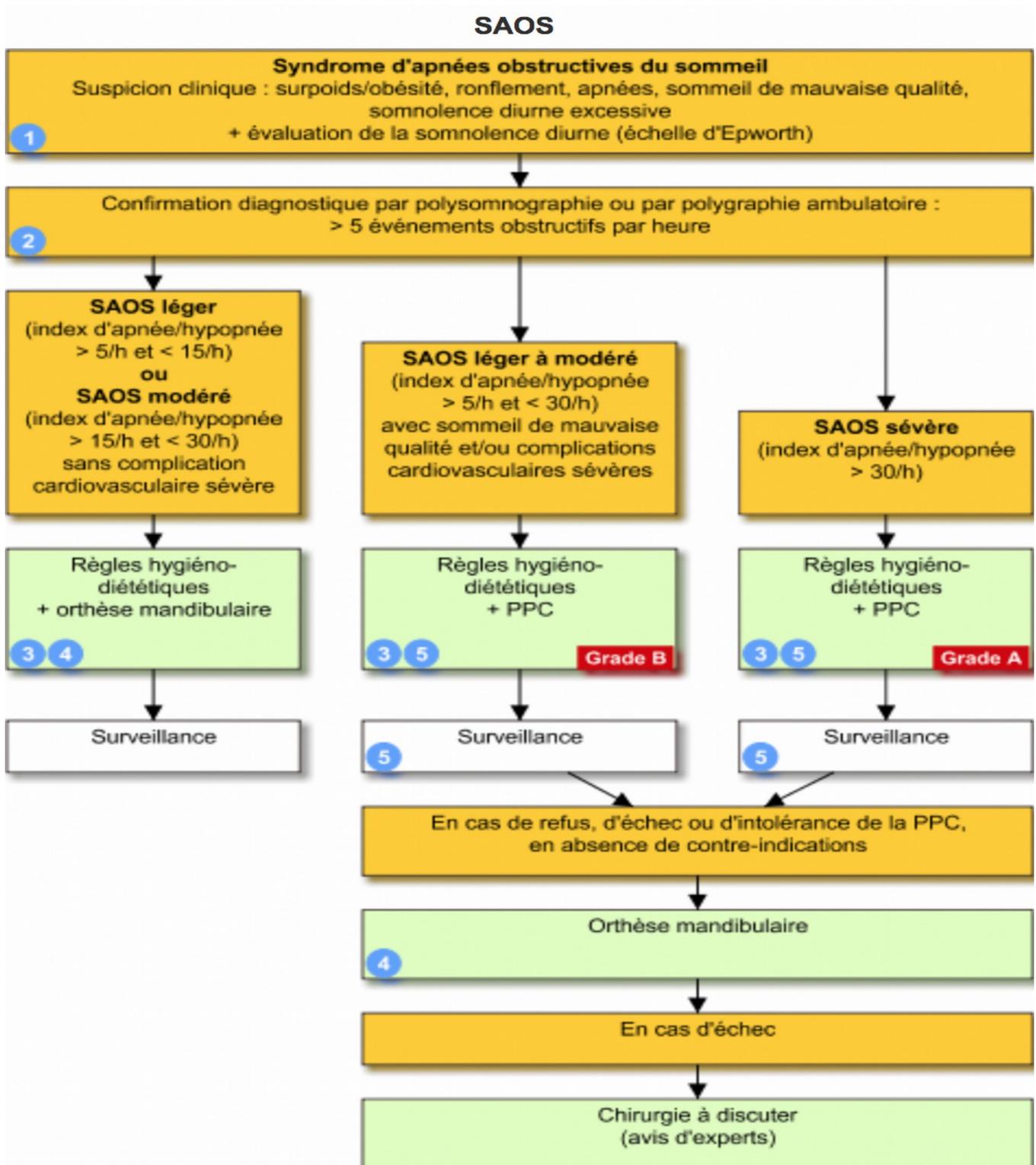


Figure : Arbre décisionnel de la prise en charge d'un SAHOS(23).

### Légende :

- 1) Évaluation de la somnolence : A partir de l'échelle d'Epworth (Voir Annexe 1).
- 2) Confirmation du diagnostic : A partir de la réalisation d'une polygraphie respiratoire et/ou polysomnographie (conférer partie « diagnostic »).
- 3) Règles hygiéno-diététiques : En cas de surpoids ou d'obésité, proposer un régime. De plus, l'alcool, le tabac et les hypnotiques majorent le risque d'apnées et sont à éviter (conférer partie « RHD »).
- 4) Orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) : Il s'agit d'un dispositif intra-buccal à porter la nuit (conférer partie « OAM »).
- 5) Ventilation en pression positive continue (PPC) : Elle consiste à insuffler de l'air dans les voies aériennes supérieures à l'aide d'un masque nasal ou facial (conférer partie « PPC »).

**Grade A** : Niveau 1 → Essais comparatifs randomisés de forte puissance méthodologiquement indiscutables / Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés / Analyse de décision basée sur des études bien menées.

**Grade B** : Niveau 2 → Essais comparatifs randomisés de faible puissance / Etudes comparatives non randomisées bien menées / Etudes de cohorte.

Le SAHOS est une pathologie aux multiples origines possibles puisqu'il existe des patients avec un phénotype anatomique et d'autres avec un phénotype non anatomique (conférer la partie « Physiopathologie »).

Cette approche personnalisée de la pathologie est indispensable puisqu'elle permet pour certains patients d'orienter le traitement vers une solution alternative à la ventilation par PPC comme l'orthèse d'avancée mandibulaire, l'électrostimulation linguale ou encore une aide positionnelle. Cette approche constitue un traitement à la carte et individualisé pour favoriser une prise en charge optimale du patient, l'efficacité et l'observance au traitement.

## II. **Mesures hygiéno-diététiques.**

Comme pour de nombreuses autres pathologies à composantes environnementales, il est dans un premier temps nécessaire d'orienter le patient vers le suivi de règles hygiéno-diététiques (RHD). En plus de constituer le traitement indispensable de l'apnée du sommeil, ces RHD peuvent suffire dans les formes légères de SAHOS.

### 1. **Perte de poids et activité physique.**

Dans une situation de surpoids ou d'obésité les conseils alimentaires doivent être systématiques et se placer dans une prise en charge globale du patient.

Néanmoins il faut garder à l'esprit que de part le caractère multifactoriel du SAHOS, l'importance de la perte de poids n'est pas proportionnelle à la diminution de l'IAH.

Seule une perte de poids suffisamment importante peut permettre un arrêt secondaire du traitement par PPC, ce qui est rarement obtenu(10).

Ainsi en cas de chirurgie bariatrique, un contrôle par examen respiratoire doit être effectué à distance de l'opération afin de constater l'impact de la réduction pondérale sur le SAHOS.

En lien avec la réduction pondérale, la reprise d'une activité physique doit faire partie de la prise en charge du patient.

### 2. **Suppression des facteurs de risque.**

L'éviction de certaines substances considérées comme facteurs de risque ou aggravant le SAHOS est fortement conseillée :

- Le tabac, responsable d'oedème pharyngé.
- Les drogues,
- L'alcool en quantité excessive notamment le soir,
- Certaines classes pharmacologiques de médicaments : benzodiazépines, myorelaxants et les morphiniques.

### 3. **Modification de la position au cours du sommeil.**

Dans le cas d'un SAHOS positionnel, modifier la position du patient la nuit peut permettre d'améliorer significativement la pathologie. Pour cela il existe des « harnais de positionnement » qui empêche le patient de dormir sur le dos étant donné que ce type de SAHOS positionnel intervient le plus souvent en décubitus dorsal.

En cas d'apnée du sommeil modérée, le fait de dormir sur le côté, et non sur le dos, peut réduire de moitié le nombre d'obstructions pendant la nuit(24)



Figure : Harnais de positionnement pour le traitement de SAHOS positionnel (PASULDO®)(25).

### 4. **Accompagnement des autres pathologies associées.**

De manière courante, d'autres pathologies ou facteurs de risques s'ajoutent souvent au SAHOS comme le diabète, l'HTA ou encore l'hypercholestérolémie qui peuvent avoir de lourdes répercussions sur le patient si celles-ci ne sont pas correctement prises en charge.

Une prise en charge des comorbidités endocriniennes connues pour aggraver le SAHOS (acromégalie, dysthyroïdie) est également recommandée(10).

### III. ***Pression Positive continue.***

A l'heure d'aujourd'hui, le traitement du SAHOS par Pression Positive Continue (PPC) constitue le traitement de référence. En France, 700 000 malades sont à ce jour appareillés et de part la sous estimation de cette pathologie, Ils pourraient bientôt être un million.

#### 1. **Principe de fonctionnement.**

Actuellement le traitement le plus efficace et le plus couramment utilisé pour traiter le SAHOS est la ventilation par Pression Positive Continue (PPC).

Ce traitement consiste à insuffler de l'air dans les voies aériennes supérieures, induisant une augmentation de pression à l'intérieur du pharynx, ce qui prévient son obstruction.

Cela permet de lever l'obstruction des voies aériennes quel que soit le siège de l'obstruction par l'intermédiaire d'un générateur sous pression ainsi que d'un masque nasal, narinaire ou bucco-nasal en fonction des préférences du patient(13).

Le traitement par PPC permet la régression des troubles respiratoires nocturnes dès la première nuit. Néanmoins son efficacité est corrélée à une utilisation de l'appareillage au moins 5 à 6h par nuit et ce toutes les nuits.

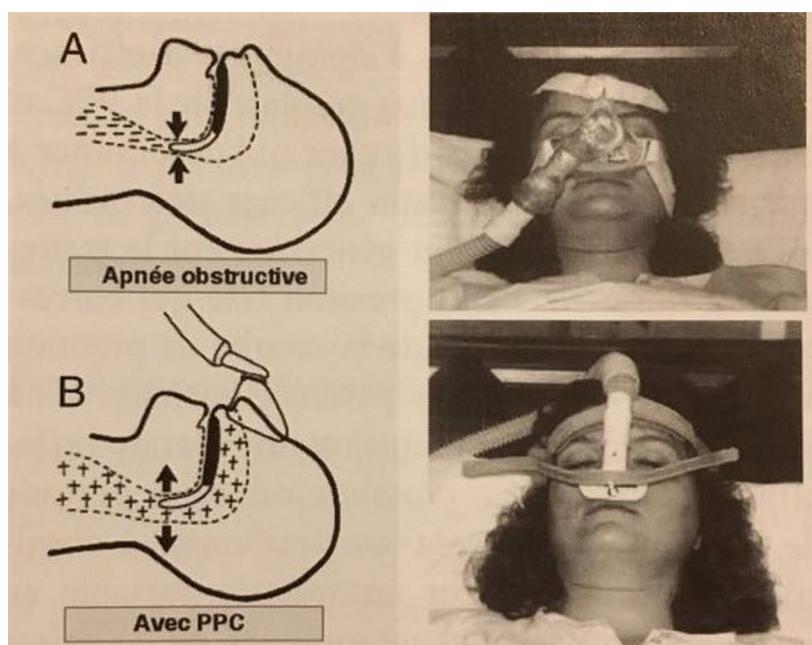


Figure : Principe de fonctionnement de la Pression Positive Continue(11).



Illustration : Appareillage pour la Pression Positive Continue (26).

## 2. Manque d'observance et effets indésirables de la PPC.

Le manque d'observance est souvent lié aux effets indésirables de la ventilation PPC qui sont :

- Une sensation d'étouffement ; les patients claustrophobes ne tolèrent pas ce type de traitement.
- Les problèmes cutanés sur le pourtour du masque à l'origine d'empreintes matinales sur le visage posent des problèmes cosmétiques, de même que l'apparition d'un certain degré d'œdème sous-palpébral. Quelques ulcères cutanés sont également retrouvés, notamment sur l'arête du nez. Des réactions allergiques ont été référencées en cas de nettoyage de l'interface avec des agents inadéquats(25).
- Une sécheresse des muqueuses nasales et buccales ou une rhinite (amélioration possible grâce à l'adjonction d'un humidificateur intégré au dispositif sur demande du patient).

- Un inconfort digestif en rapport avec de hauts niveaux de pression ou en rapport avec des changements brutaux de pression en cas d'utilisation d'appareils autopilotés(10). Cet inconfort digestif est de type *aérophagie*.

- Une irritation conjonctivale.

- Une impression subjective de manque de bénéfice sur la qualité du sommeil et la somnolence diurne, surtout retrouvée chez les patients SAHOS peu sévère (IAH < 15 et score d'Epworth < 10).

A l'inverse : La sévérité du SAHOS en terme d'index d'apnées/hypopnées (IAH) et la sensation subjective de somnolence diurne sont des critères prédictifs d'une bonne observance au traitement de PPC. Plus de 80% des patients avec un index d'apnées/hypopnées >30/h et avec un score de somnolence d'Epworth pathologique à plus de 10 points sur 24 sont encore observants à la PPC à trois ans(25). Cela s'explique car les patients véritablement gênés par cette pathologie observent à leur échelle une nette amélioration de leur état sous PPC, principalement au regard de la somnolence diurne.

Pour améliorer l'observance et limiter les effets indésirables secondaires au démarrage du traitement par PPC, il convient lors des premières semaines d'utilisation que le patient soit accompagné et éduqué à la mise en place de l'appareillage.

Le prestataire doit s'assurer d'apporter toutes les informations nécessaires à l'observance, à l'efficacité et à la compréhension du traitement par le patient. Ainsi il faudra aborder les notions suivantes : fonctionnement de l'appareil (niveau de pression utilisé), durée d'utilisation quotidienne, IAH résiduel, ajustement du masque / embout sur le visage du patient.

### **3. *Indications de la ventilation par PPC.***

La ventilation par pression positive continue (PPC) est indiquée chez les patients souffrant du SAHOS, en présence à la fois de certains symptômes cliniques et d'un indice d'apnées-hypopnées (IAH) élevé(27).

Le patient ressent au moins trois des symptômes cliniques suivants :

- Somnolence diurne

- Ronflements sévères et quotidiens.
- Sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil.
- Fatigue diurne.
- Nycturie.
- Céphalées matinales.

#### Indices d'apnées/hypopnées (IAH) sévère :

- IAH supérieur à 30 événements de type apnée/hypopnée par heure d'enregistrement.
- **OU** IAH entre 15 et 30 évènements de type apnée/hypopnée par heure de sommeil à l'analyse polysomnographique avec au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil et en rapport avec une augmentation documentée de l'effort respiratoire.
- **OU** IAH entre 15 et 30 évènements de type apnée/hypopnée par heure d'enregistrement à l'analyse polygraphique ou par heure de sommeil à l'analyse polysomnographique, chez un patient avec comorbidité cardiovasculaire grave associée (hypertension artérielle réfractaire, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'AVC).

Il n'existe pas de contre-indication absolue au traitement par PPC. L'emphysème bulleux et les infections sinusiennes itératives sont des contre-indications relatives(25).

## **4. Efficacité de la ventilation par PPC.**

La partie qui va suivre reprend certaines des conclusions du rapport publié par la HAS concernant : « Evaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux – Volet médico-technique et évaluation économique ». Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2014.

a) *Effet du traitement par PPC sur les conséquences du SAHOS sur le court terme.*

i) *Effet de la pression positive continue sur l'IAH :*

De nombreuses études comme celle de Giles *et al.* (revue Cochrane de 2006) ou encore plus récemment celle de 2011 par Agency for Healthcare Research and Quality ; montrent que la PPC diminue l'IAH de manière plus conséquente que le placebo ou les soins de support chez les patients avec SAHOS.

ii) *Effet de la pression positive continue sur la somnolence :*

Les mêmes études que précédemment pour l'IAH, montrent que la PPC diminue le score de somnolence d'Epworth de manière plus significative que le placebo ou les soins de support chez les patients avec SAHOS. Cette diminution est d'autant plus importante que le SAHOS est sévère.

Néanmoins, chez les patients avec un indice d'apnées hypopnées compris entre 5 et 14 événements par heure, la PPC ne diminue pas le score de somnolence d'après une analyse en sous-groupe réalisée par le *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*(28).

iii) *Effet de la pression positive continue sur la qualité de vie et les fonctions neuropsychologiques :*

Concernant cette rubrique, les données de la littérature sont hétérogènes (multiplicité des échelles de qualité de vie utilisées et multiplicité des critères de jugement). De ce fait il n'est pas possible de conclure sur l'effet de la PPC sur la qualité de vie à ce jour.

Une seule méta-analyse regroupant 13 études contrôlées et randomisées incluant au total 554 patients, explorant spécifiquement l'effet de la PPC sur les fonctions neuropsychologiques, a été identifiée. Elle a mis en évidence un effet de la PPC sur l'attention et la somnolence(28).

iv) *Effet de la pression positive continue sur les accidents de la route :*

Concernant l'effet de la PPC sur les accidents de la route, il existe à ce jour, deux méta-analyses : Tregear *et al.* (2010) ainsi que Antonopoulos *et al.* (2011).

L'étude de ces deux méta-analyse confirment que chez les patients avec SAHOS modéré à sévère (indice d'apnées hypopnées > 20 événements par heure) et somnolents (score de somnolence d'Epworth > 12), le traitement par PPC diminue le risque d'accidents de la route(28).

b) *Effet du traitement par PPC sur les conséquences du SAHOS sur le long terme.*

i) *Effet de la pression positive continue sur la pression artérielle :*

Les méta-analyses de Montesi *et al.* (2012) et de Fava *et al.* (2013), regroupant respectivement 32 et 30 études montrent que la PPC diminue la pression artérielle d'environ 2 mmHg (statistiquement significatif) chez les patients avec un SAHOS. Comme pour d'autres facteurs, l'effet est d'autant plus important que le SAHOS est sévère.

La durée d'utilisation de la PCC intervient également, puisque plus celle-ci est élevée plus l'impact sur la diminution de la pression artérielle est significatif.

ii) *Effet de la pression positive continue sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire :*

Seule une étude contrôlée randomisée, multicentrique menée dans 14 hôpitaux d'Espagne existe. Elle a été publiée par Barbé *et al.* En 2012 ; et n'a pas mis en évidence un effet bénéfique de la PPC sur la survenue d'une hypertension artérielle ou d'un événement cardio-vasculaire chez des patients non somnolents ayant un SAHOS (IAH  $\geq$  20 événements/h), par rapport à un groupe contrôle sans PPC.

L'effet bénéfique de la PPC a été observé dans le sous-groupe de patients dont l'observance était au moins égale à 4 heures par nuit (analyse *a posteriori*)(28).

iii) *Effet de la pression positive continue dans le diabète.*

Aucune étude clinique ayant évalué l'effet de la PPC sur le diabète n'a encore été publiée(28).

## **5. Conditions de prise en charge.**

Avant la prescription d'un traitement par PPC, il est nécessaire d'effectuer une polygraphie respiratoire (selon critères spécifiques) ou une polysomnographie, notamment pour la mesure de l'IAH.

Le traitement par PPC nécessite une prescription initiale par un pneumologue ou un médecin ayant suivi une formation spécifique dans la prise en charge des troubles du sommeil.

S'il n'est pas fait par un spécialiste, le renouvellement peut être fait par un médecin généraliste, mais uniquement pour les patients observants à leur traitement par PPC et sans effets indésirables liés à la PPC. Le prescripteur initial doit être tenu informé du suivi ultérieur du patient(29).

Actuellement la HAS prévoit que le renouvellement et le maintien de la prise en charge à hauteur de 65 % par l'assurance maladie sont subordonnés à la constatation :

- d'une observance de 3 heures minimales de traitement chaque nuit, sur une période de 24 heures,
- et de l'efficacité clinique du traitement.

## IV. **Orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) sur mesure.**

### 1. **Principe de fonctionnement.**

Pour assurer son bon maintien, l'orthèse doit être réalisée sur mesure et ajustée ou thermoformée, elle s'adapte directement sur les arcades dentaires. Elle doit être portée toutes les nuits et comme elle repose sur les arcades dentaires, la denture doit être en bon état (au minimum huit dents par arcade).

Ce dispositif intra-buccal produit un double effet thérapeutique :

- limite par son action mécanique la tendance au collapsus pharyngé,
- augmente le calibre des voies aériennes supérieures, notamment au niveau de l'oropharynx(3).

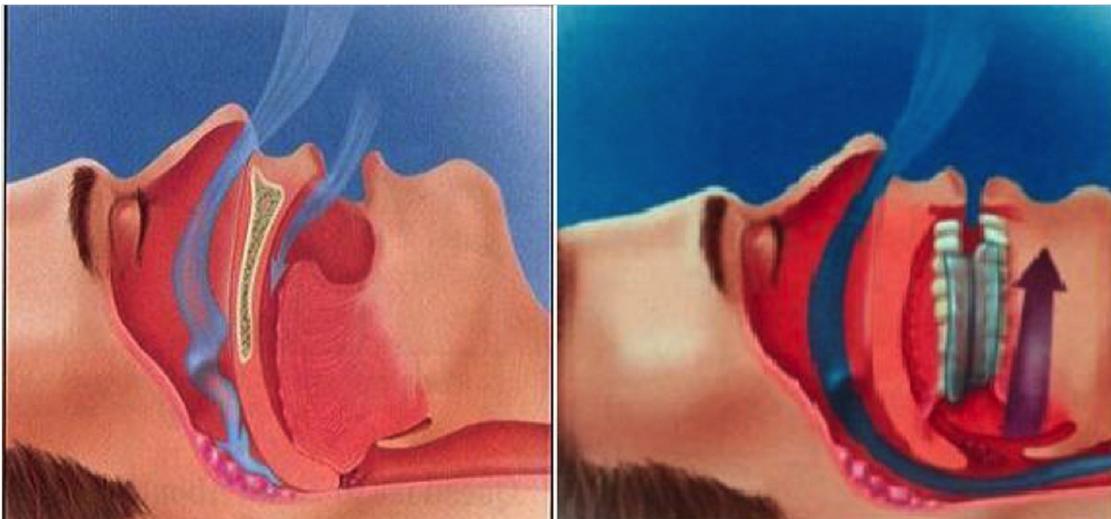


Figure : Principe de fonctionnement des OAM sur-mesure(30).

Il existe plusieurs types d'OAM, certaines sont dites universelles thermoformables et d'autres sont dites sur-mesure. Les OAM universelles thermoformables sont disponibles dans le commerce en libre service et sont des appareillages de série. Pour ce type d'orthèse, l'adaptation des gouttières se fait par automoulage dans un matériau thermoformé. Néanmoins, ces orthèses sont peu précises étant donné qu'elles doivent parfois s'adapter sur des dentures très différentes. C'est la raison pour laquelle, elles ne sont pas recommandées par la Société Française de Pneumologie dans le cadre du traitement du SAHOS.

Ainsi nous ne verrons que les OAM dites sur-mesure réalisées par des prothésistes dentaires et dont le suivi est assuré par un dentiste spécialisé.

### a) **Les orthèses par propulsion.**

L'OAM prend appui sur le maxillaire et le principe est de créer une force de propulsion à partir du maxillaire supérieur vers la mandibule.

Dans ce cas, la traction va se faire vers l'avant et vers le bas, cela a tendance à engendrer une ouverture buccale qui nuit au résultat. De ce fait pour ce type d'orthèse, il est nécessaire d'avoir des ancrages pour fixer des élastiques qui permettent de maintenir la bouche fermée pendant le sommeil afin d'optimiser le résultat.

Plus l'ouverture orale est grande et plus le corps mandibulaire recule et se rapproche du cou ; ce qui est donc contraire au résultat recherché(30).

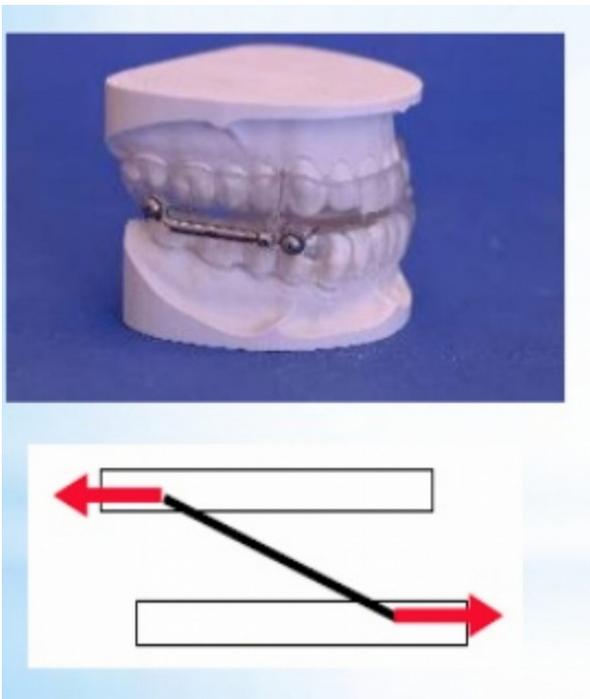


Figure : OAM par propulsion(15).

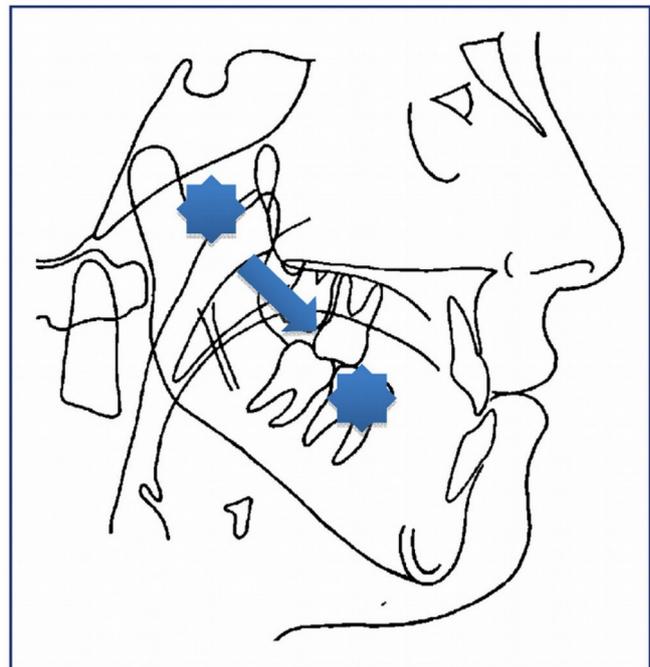


Figure : OAM en propulsion : la traction s'exerce en bas et en avant(30).

## b) **Les orthèses dites en rétention ou retenue ou en traction.**

Encore une fois l'OAM prend appui sur le maxillaire mais cette fois-ci sans exercer de force de propulsion. L'OAM s'appuie sur le maxillaire supérieur pour empêcher la mandibule de basculer en arrière pendant le sommeil et ceci peut être réalisé à l'aide d'une cale.

Dans cette OAM, la traction se fera vers le haut et l'avant. Le mouvement est favorisé par l'action des muscles élévateurs, ce qui a tendance à la fermeture de la bouche et améliore le résultat.

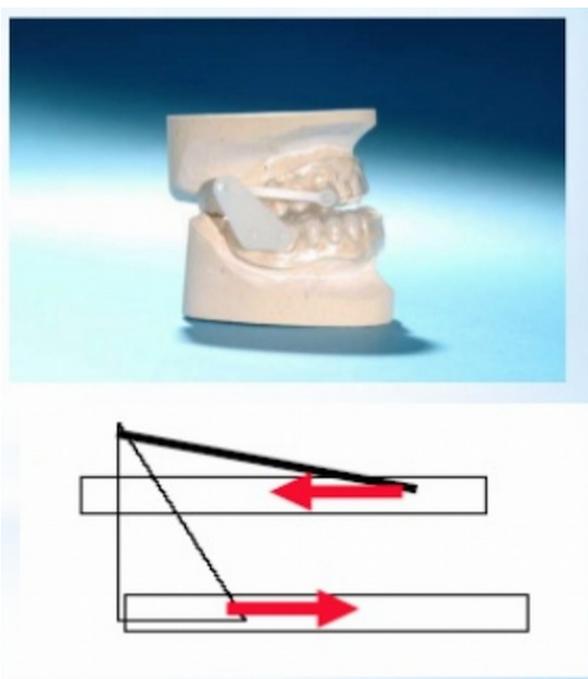


Figure : OAM par rétention(15).

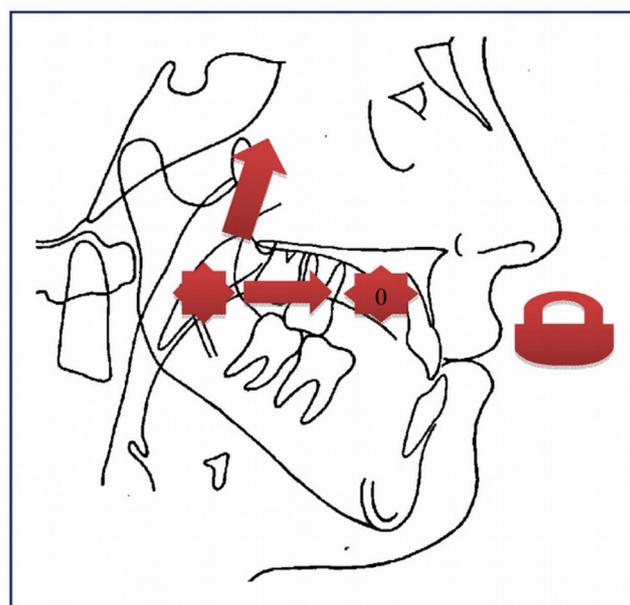


Figure : OAM en rétention : la force s'horizontalise(30).

## 2. **Manque d'observance et effets indésirables de l'OAM.**

Le port au long cours d'une OAM peut causer plusieurs effets indésirables :

- Déplacements dentaires, qui sont favorisés par un support osseux faible (parodonte faible).

Ces déplacements dentaires peuvent être de tous petits déplacements perceptibles par le patient mais sans conséquence fonctionnelle car réversibles et pour lesquels

le patient préfère poursuivre le port de l'orthèse, ou des déplacements majeurs avec la nécessité d'un traitement orthodontique.

- Sécheresse de la muqueuse buccale ou au contraire hypersialorrhée.
- Douleurs musculo-articulaires notamment au niveau de l'articulation temporo-mandibulaire ou des masséters. Elles sont assez fréquentes et nécessitent une prise en charge spécifique puisqu'elles peuvent être une cause de l'arrêt du traitement.
- Blessures de la muqueuse buccale.
- L'ouverture incoercible de la bouche chez certains patients, cela nécessitera l'usage d'élastiques.
- La sensation d'enserrement dentaire douloureux qui fait stopper rapidement le traitement si on ne refait pas l'orthèse.
- Manque de rétention, le patient perd l'OAM au cours de la nuit.
- Les gouttières ou cales cassées, cela arrive fréquemment chez les patients avec bruxisme.
- La nécessité de nombreux réglages imposant de revoir fréquemment le patient malgré une bonne titration au départ.

Pour pallier ces effets indésirables, un contrôle stomatologique doit être réalisé tous les six mois.

Malgré les effets secondaires de l'OAM, le taux d'inobservance semble inférieur à celui de la PPC avec un taux d'environ 10 à 30 % de non-utilisation quotidienne de l'OAM.

### **3. Indications de l'OAM.**

L'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) est actuellement le traitement de première intention en cas de SAHOS léger ou de SAHOS modéré sans complication cardiovasculaire sévère.

On peut également la proposer en seconde intention chez des patients avec un SAHOS sévère en situation d'échec ou d'intolérance à la PCC.

#### **4. Efficacité de l'OAM.**

L'efficacité de l'OAM doit être vérifiée par la réalisation systématique d'un polygraphie ventilatoire et ce en plus de l'évaluation clinique dans un maximum de trois mois après la mise en place de l'OAM(3)

Bien que la PPC soit plus efficace que l'OAM pour la diminution de l'IAH, l'OAM a montré son bénéfice dans plusieurs études sur la réduction de la somnolence diurne et de l'hypertension artérielle. De plus elle est souvent préférée par les patients à la PPC.

Néanmoins, dans le cas de SAHOS sévère, l'OAM est moins constamment efficace que la PPC.

#### **5. Conditions de prise en charge.**

La prise en charge est assurée après une entente préalable remplie par le médecin prescripteur, lors de la première prescription, et à chaque renouvellement.

Le remboursement du renouvellement est accepté au bout de 2 ans, après l'appareillage précédent, aux conditions :

- que l'efficacité du traitement soit démontrée (amélioration des symptômes et diminution d'au moins 50 % de l'indice d'apnée/hypopnée) ;
- que la prescription soit bien suivie.

La prise en charge d'une orthèse exclut la possibilité de la prise en charge d'un traitement par PPC(30)

Néanmoins, en cas d'échec du traitement par orthèse, un traitement par PPC peut être proposé.

## V. **Chirurgie.**

La chirurgie comme traitement du SAHOS est possible pour certains patients qui regroupent comme caractéristiques :

- Situation d'échec ou intolérance aux autres traitements,
- SAHOS lié à un défaut anatomique : un traitement chirurgical oto-rhino-laryngé (ORL) permettra de lever définitivement l'obstacle isolé au niveau des voies aériennes supérieures.
- SAHOS léger ou modéré, en l'absence de comorbidité cardiovasculaire.

L'intérêt d'un traitement par chirurgie n'est pas uniquement curatif. La chirurgie peut permettre d'améliorer la tolérance à la PPC et à l'OAM.

Il existe de nombreuses techniques de chirurgie plus ou moins efficaces avec des résultats parfois mitigés :

### 1. **Chirurgie des tissus mous.**

- Chirurgie vélo-amygdalienne (uvulopalatopharyngoplastie UPPP, pharyngoplastie d'expansion ...).
- Chirurgie de l'épiglotte
- Chirurgie nasale.

### 2. **Chirurgie des tissus osseux.**

Chirurgie d'avancée maxillo-mandibulaire, qui est une chirurgie lourde et sélective dont les premiers résultats montrent une bonne efficacité à court et long terme. Cependant les patients doivent être avertis avant l'opération du risque de modifications morphologiques faciales après ce type d'opération.

### 3. **Stimulation nerveuse implantable.**

Une alternative récente est désormais possible, il s'agit de la stimulation du nerf hypoglosse qui serait particulièrement intéressante chez les patients souffrant de SAHOS modéré à sévère intolérant ou inaccessible aux prises en charge traditionnelles du SAHOS(30).

Cette technique passe par l'implantation d'un dispositif au niveau sous-claviculaire et constitue à l'heure actuelle une piste d'avenir prometteuse.

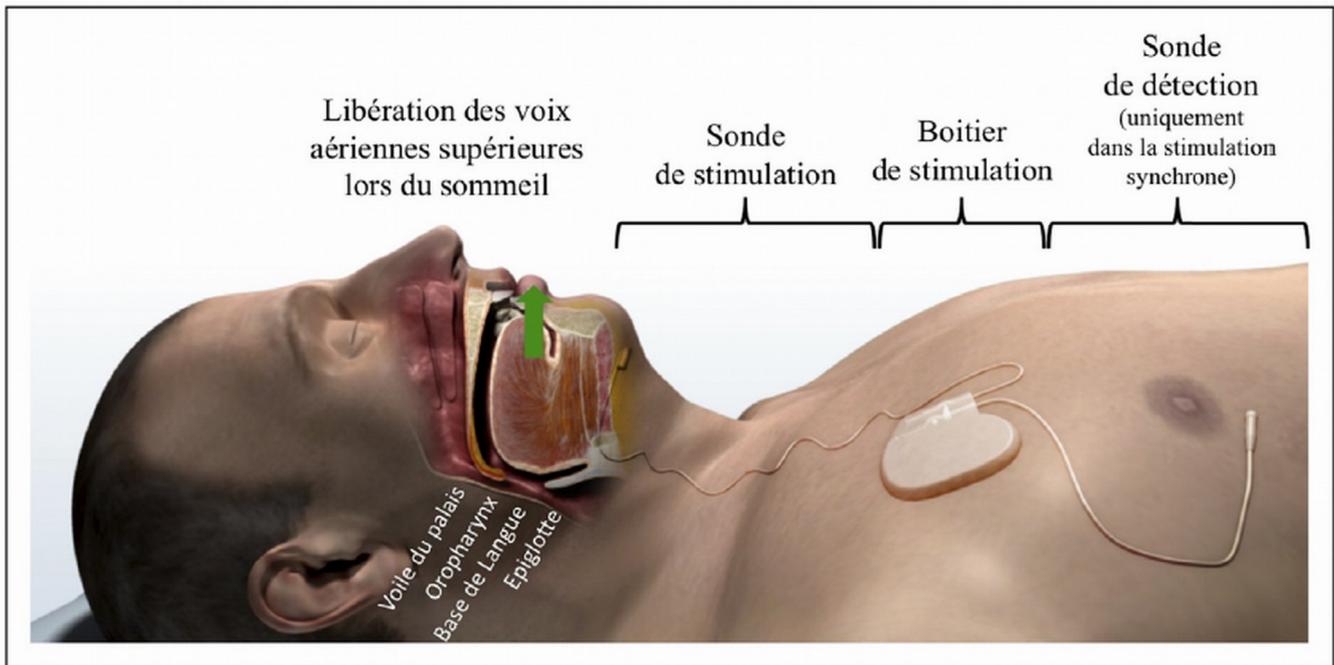


Figure : Vue endoscopique de l'effet de la stimulation du nerf hypoglosse chez un patient implémenté au sein de la clinique du sommeil du CHU de Bordeaux. La zone en pointillé délimite l'ouverture des VAS permise par la stimulation du nerf hypoglosse(30).

#### 4. **Trachéotomie.**

Permet de contourner complètement le problème du SAHOS mais ne doit être utilisée qu'en dernier recours pour des raisons évidentes. La trachéotomie constituait le traitement de choix au tout début de la prise en charge du SAHOS dans les années 80.

Peu importe le traitement choisi, il est primordial de contrôler l'effet thérapeutique par un enregistrement du sommeil(15).

Concernant l'efficacité de ces traitements chirurgicaux, ils sont moins efficaces que la ventilation par PPC puisque selon le type de chirurgie, ils soulageraient de 30 à 80 % des cas (résultats très variables). En outre comme pour tout acte chirurgical, il existe

des risques de complications opératoires, post-opératoires ainsi que des douleurs à postériori.

Pour toutes ces raisons, ces traitements sont réservés aux patients les moins sévères, intolérants aux thérapeutiques existantes, ou chez qui les autres traitements ne sont pas parvenus à soigner les apnées du sommeil, après une évaluation méticuleuse du site de l'obstruction des voies aériennes supérieures(4).

---

**PARTIE III : Une liaison dangereuse avec  
l'insomnie.**

---

## I. ***Avant-propos.***

Le SAHOS a pour principale conséquence une somnolence diurne excessive, c'est pourquoi on ne s'attend pas à ce que l'insomnie soit fréquente chez les patients atteints de ce syndrome. Pourtant, on estime la prévalence de cette association selon les études de 42 à 67 %. La disparité de ces chiffres s'explique par le fait que les études portant ces valeurs ont été effectuées sur de petits effectifs de population ; mais également de part les critères de définitions de l'insomnie souvent très variables qu'elles utilisent.

Néanmoins, ces résultats prouvent que l'association entre insomnie et SAHOS est nettement plus fréquente que dans la population générale(31).

L'association entre insomnie et SAHOS mérite d'être discutée, puisque se pose la question de l'insomnie comme conséquence ou cause du SAHOS et inversement.

Il se trouve que l'augmentation des stades légers de sommeil, observée dans le cadre de l'insomnie, peut favoriser la survenue d'événements respiratoires. A cela s'ajoute, la fragmentation du sommeil, mais aussi la privation de sommeil qui engendrent la diminution du tonus des muscles pharyngés, en particulier le génioglosse. Ces évènements favorisent les apnées et aggravent le SAHOS.

D'après le modèle ci-dessous, un cercle vicieux s'installe. L'insomnie favorise la fragmentation du sommeil ce qui entraîne elle même une instabilité ventilatoire ainsi qu'une instabilité des voies aériennes supérieures, précipitant les événements respiratoires nocturnes. Ces évènements respiratoires nocturnes qui prennent bien souvent la forme de micro-éveils, aggravent eux-mêmes la fragmentation du sommeil et la sensibilité aux apnées et hypopnées.

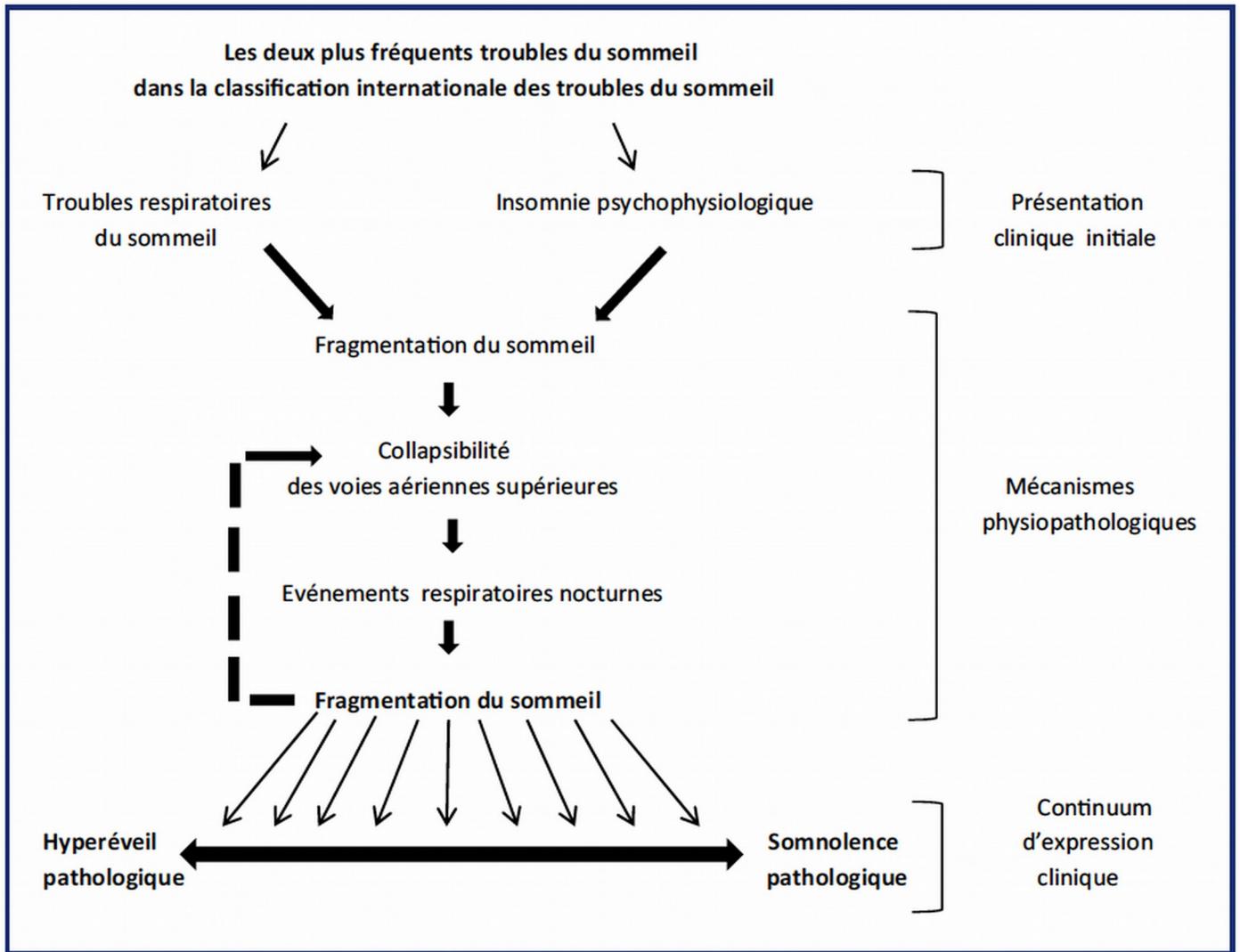


Figure : Relation entre insomnie et troubles respiratoires du sommeil(31).

Tout comme dans le SAHOS, l'insomnie provoque une augmentation de l'activité sympathique ce qui constitue un facteur d'aggravation du SAHOS. Il existeraient également d'autres mécanismes induits par l'insomnie, qui pourraient faire intervenir, non seulement la fragmentation du sommeil mais aussi le système sympathique, la sécrétion de cortisol, le seuil d'éveil, le contrôle ventilatoire ou la collapsibilité des voies aériennes, mais de nouvelles études sont nécessaires pour les confirmer.

Etant donné les mécanismes physiopathologiques en jeu entre insomnie et SAHOS et devant la plainte des patients atteints par ces troubles, il convient de leur apporter une réponse adéquate.

A ce jour, étant donné la complexité des relations entre insomnie et SAHOS, il n'existe pas de consensus concernant la stratégie optimale de prise en charge de l'insomnie complexe associant SAHOS et insomnie. Néanmoins quelques études ont été réalisées dans ce sens comme celle de Mollo *et al.*, (2015) dont est issue la figure ci-dessous.

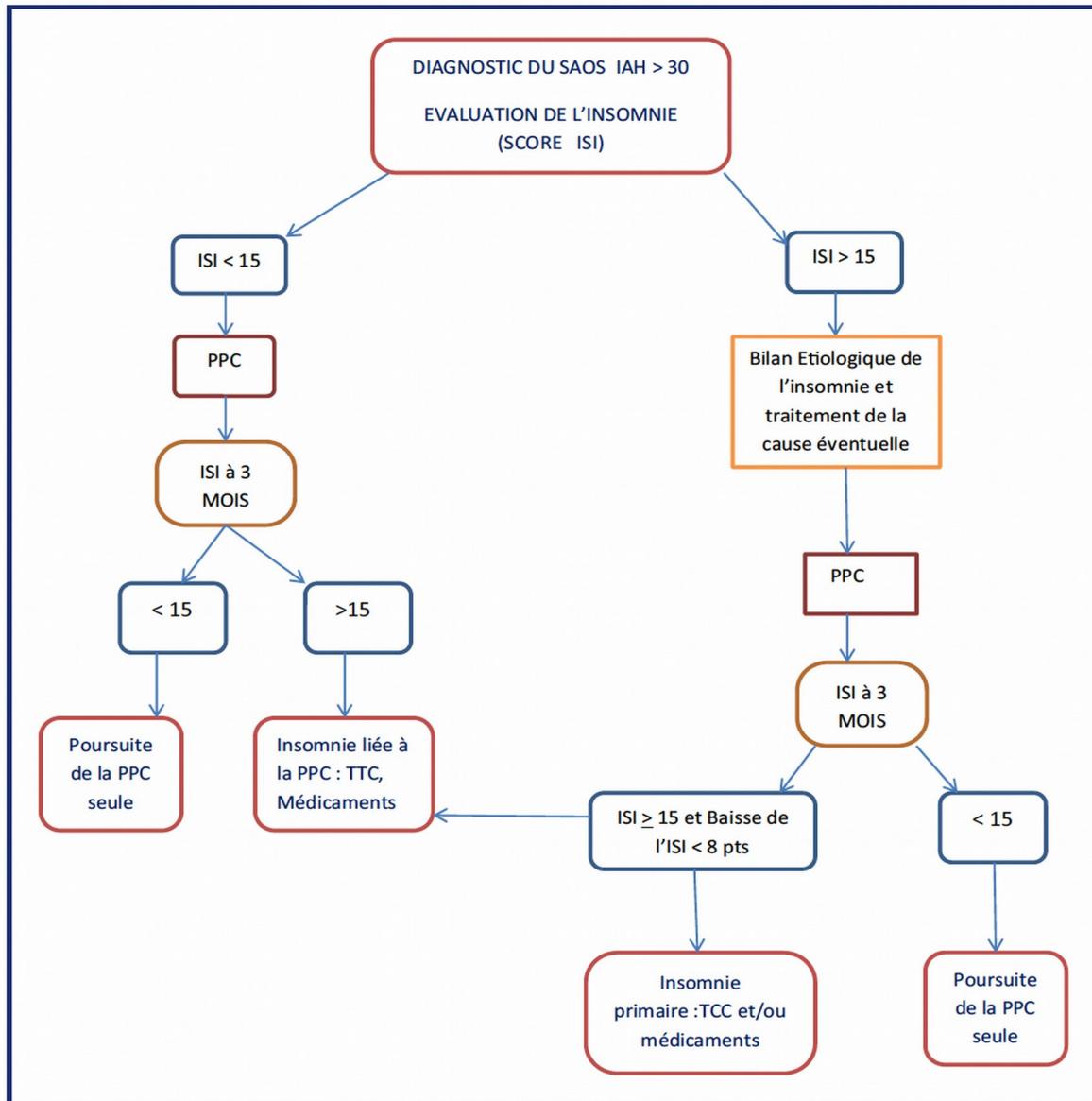


Figure : Conduite à tenir devant un syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil sévère et une insomnie(31).

## II. ***Les grands principes de l'insomnie.***

### 1. **Généralités.**

#### a) *Définition et épidémiologie de l'insomnie.*

L'insomnie de l'adulte est définie par la Haute Autorité de Santé comme « le ressenti d'une insuffisance de l'installation ou du maintien du sommeil, ou d'une mauvaise qualité restauratrice, associée à des retentissements diurnes à l'état de veille : fatigue, perte de concentration, manque de mémoire, morosité ou irritabilité, erreurs dans la réalisation de tâches »(32).

L'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent, des études de populations estiment qu'environ un tiers des adultes rapporte des symptômes évocateurs d'insomnie. Parmi eux, 10 à 15 % ont une sensation de perturbations diurnes dont 6 à 10 % présentent les symptômes requis pour définir le trouble de l'insomnie.

#### b) *Critères de définitions de l'insomnie chronique.*

Il existe plusieurs classifications internationales proposant chacune une définition et des critères diagnostiques de l'insomnie chronique.

Celle-ci sont au nombre de trois :

- **L'international Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)** qui à l'heure d'aujourd'hui fait référence en médecine du sommeil, elle a par ailleurs été reprise et traduite en 2015 par la Société Française de Recherche et médecine du Sommeil (SFRMS) pour sa 3ème édition. Cette classification a été établie par l'American Academy of Sleep Medicine en 1990, c'est la 3ème édition qui est en vigueur depuis 2014.

- **Le Diagnostic and Statistical Manual of Sleep Disorder (DSM-5)**, établi par l'American Psychiatric Association à partir de sa troisième édition en 1980. Aujourd'hui l'ouvrage en est à sa 5ème édition.

- **Classification internationale des maladies (CIM-11)**, rédigée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis sa 10ème version de 1993. Nous en sommes à ce jour à la 11ème version datant de 2019.

Il existe des différences notables entre ces différentes classifications :

- La CIM-11 utilise essentiellement une impression clinique globale pour diagnostiquer l'insomnie et de manière générale l'ensemble des autres troubles du sommeil tandis que le DSM-5 et l'ICSD-3 se basent sur des critères diagnostiques pour chacun d'entre eux(33).

- De plus, malgré une apparente similarité, les principales différences entre ces classifications résident dans la définition de l'insomnie, ses retentissements diurnes ainsi que dans la gestion des critères de durée et de causalité de l'insomnie.

A l'heure actuelle, les classifications de l'ICSD-3 et du DSM-5 sont les plus utilisées en pratique clinique. Ainsi nous ne détaillerons que ces deux dernières.

#### *i) Critères d'insomnie selon l'international Classification of Sleep Disorders (ICSD-3).*

Critères d'insomnie chronique selon l'ICSD-3 qui est adapté à l'adulte et à l'enfant(33).

Les critères A à F doivent être remplis.

#### **A. Le patient se plaint (ou l'entourage observe) au moins un des éléments suivants :**

- a. Difficultés d'endormissement. .
- b. Difficulté du maintien du sommeil.
- c. Réveil précoce.
- d. Refus d'aller se coucher à un horaire approprié.
- e. Difficultés à s'endormir sans l'intervention d'un des parents.

**B. Le patient se plaint (ou l'entourage observe) d'au moins un des éléments suivants au cours de la journée, ceci liés aux difficultés de sommeil nocturnes :**

- a. Fatigue ou mal-être.
- b. Troubles de l'attention, de la concentration, ou de la mémoire.
- c. Altération de la vie sociale, familiale, professionnelle ou fléchissement des résultats scolaires.
- d. Troubles de l'humeur ou irritabilité.
- e. Somnolence diurne.
- f. Problèmes comportementaux (hyperactivité, impulsivité, agressivité).
- g. Diminution de la motivation, de l'énergie, des initiatives.
- e. Facilité à faire des erreurs ou à avoir des accidents.
- i. Préoccupations ou insatisfactions par rapport au sommeil.

**C. Les plaintes concernant le sommeil et la veille ne peuvent pas être expliquées exclusivement par le manque d'occasion de dormir, ou par un contexte inadapté au sommeil (c'est-à-dire que l'environnement est sûr, sombre, calme, et confortable).**

**D. Les troubles du sommeil et symptômes diurnes associés surviennent au moins trois fois par semaine.**

**E. Les troubles du sommeil et les symptômes diurnes associés sont présents depuis plus de trois mois.**

**F. Les difficultés de sommeil et de veille ne sont pas mieux expliquées par une pathologie autre que l'insomnie.**

**ii) Critères d'insomnie selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Sleep Disorder (DSM-5)*.**

Critères diagnostiques du trouble d'insomnie selon le DSM-V(34)

**A. La plainte principale est une insatisfaction concernant la quantité ou la qualité du sommeil, associée à un ou plusieurs des symptômes suivants :**

- Difficulté d'endormissement.
- Difficulté de maintien du sommeil caractérisée par des réveils fréquents ou des problèmes à retrouver le sommeil après un réveil.
- Réveil matinal précoce assorti d'une incapacité à se rendormir.

**B. La perturbation du sommeil est à l'origine d'une détresse marquée ou d'une altération du fonctionnement dans les domaines social, professionnel, éducatif, scolaire ou dans d'autres domaines importants.**

**C. Les difficultés de sommeil sont présentes au moins trois nuits par semaine.**

**D. Les difficultés de sommeil sont présentes depuis au moins trois mois.**

**E. Les difficultés de sommeil sont présentes en dépit de circonstances adéquates pour dormir.**

**F. L'insomnie n'est pas mieux expliquée par un autre trouble de l'alternance veille-sommeil ni ne survient exclusivement au cours de ce trouble (ex : narcolepsie, trouble du sommeil lié à la respiration, trouble du sommeil lié au rythme circadien, parasomnie).**

**G. L'insomnie n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (ex : substance donnant lieu à abus, médicament).**

**H. La coexistence d'un trouble mental ou d'une autre affection médicale n'explique pas la prédominance des plaintes d'insomnie.**

Spécifier si :

Avec comorbidités d'un trouble mental non lié au sommeil, y compris les troubles de l'usage de substances.

Avec une autre comorbidité médicale

Avec un autre trouble du sommeil

Spécifier si :

Episodique : Symptômes présents depuis au moins 1 mois mais moins de trois mois.

Persistant : Symptômes présents depuis trois mois ou plus.

Récurrent : Au moins deux épisodes sur une période d'un an.

## 2. Physiopathologie.

Bien que de nombreuses recherches ont été et sont réalisées dans le domaine des neurosciences, la physiopathologie de l'insomnie n'est pour le moment pas encore totalement comprise.

Néanmoins, la plupart des modèles décrits, reconnaissent l'enchâssement de facteurs tant biologiques que psychologiques dans le développement mais également l'évolution de l'insomnie chronique.

Sur un plan psychologique on peut citer un modèle largement admis et qui constitue le fondement de plusieurs modèles ; il s'agit du modèle tripartite de Spielman et al(11).

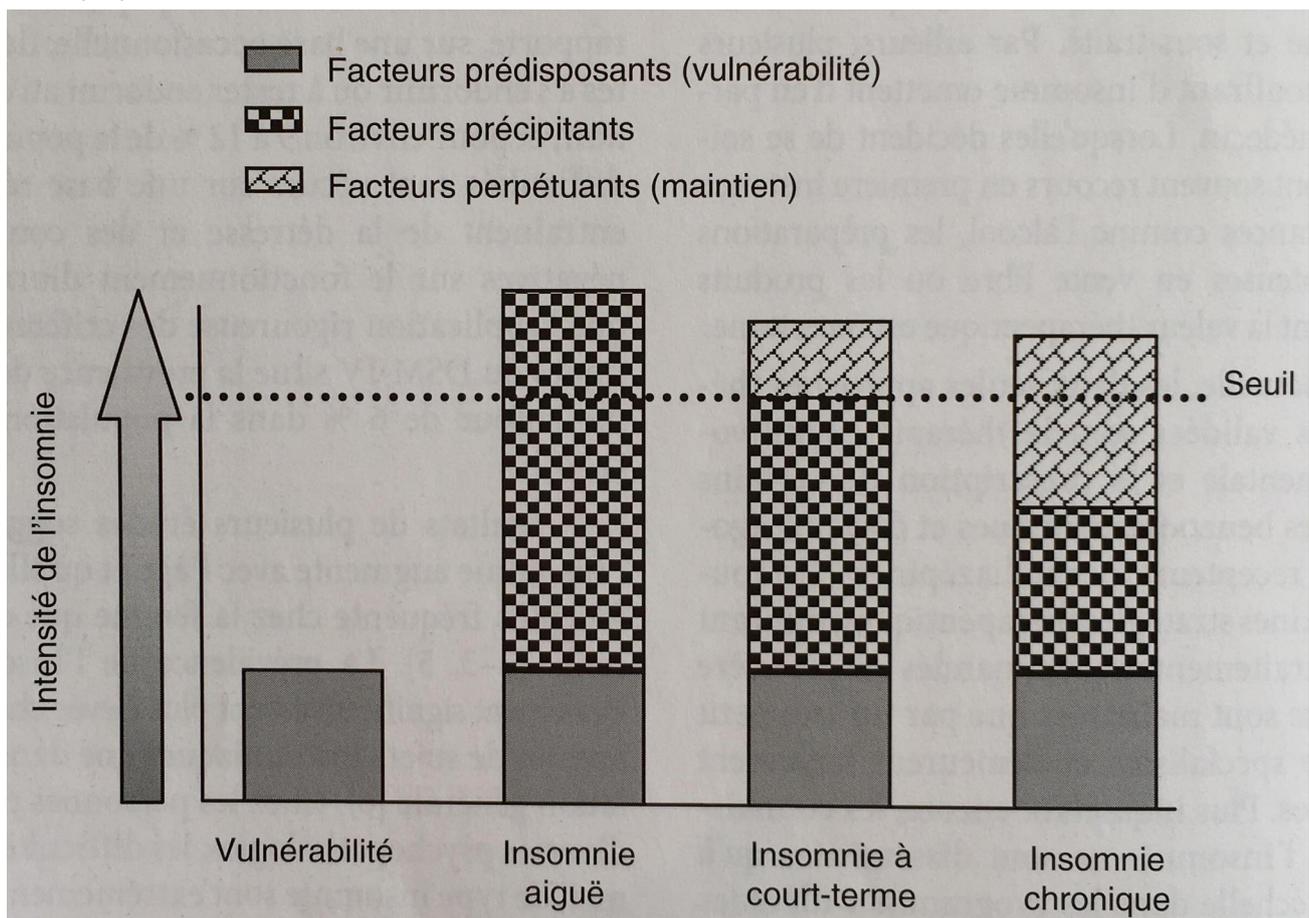


Figure : Modèle tripartite de Spielman et al(11)

D'après ce modèle, il existerait une interaction entre trois types de facteurs :

- **Facteurs prédisposants** tels que les traits de personnalité, une vulnérabilité biologique etc..
- **Facteurs précipitants** qui sont des événements de vie stressants tels qu'une séparation, un décès, une période de chômage etc...

- **Facteurs perpétuants** qui entretiennent le maintien de l'insomnie tels que passer un temps excessif au lit, se coucher de bonne heure, s'inquiéter à propos de la question du sommeil etc.

Ainsi l'interaction entre d'un côté des facteurs prédisposants et de l'autre des facteurs précipitants serait à l'origine de l'apparition d'une insomnie aiguë. Cette insomnie aiguë se solutionne bien souvent avec la résolution ou l'acclimatation aux facteurs précipitants.

Cependant certains patients, probablement ceux qui y sont le plus vulnérable, développent une insomnie chronique qui est maintenue principalement à cause de stratégies de gestion dysfonctionnelles qui engendrent une activation et des éveils conditionnés. C'est-à-dire que le patient va mettre en place des comportements dans le but de résoudre cette insomnie à l'origine aiguë et composer avec les conséquences du manque de sommeil : passer plus de temps au lit, se coucher plus tôt que d'habitude etc. Toutefois ces comportements diminuent l'efficacité du sommeil et constituent la pierre angulaire du développement d'une association entre le sommeil/chambre à coucher et l'activation/éveil. Les stimuli liés au sommeil, plutôt que de faciliter l'endormissement, déclencheraient des réponses d'activation ou d'éveil par le biais de conditionnement classique(11).

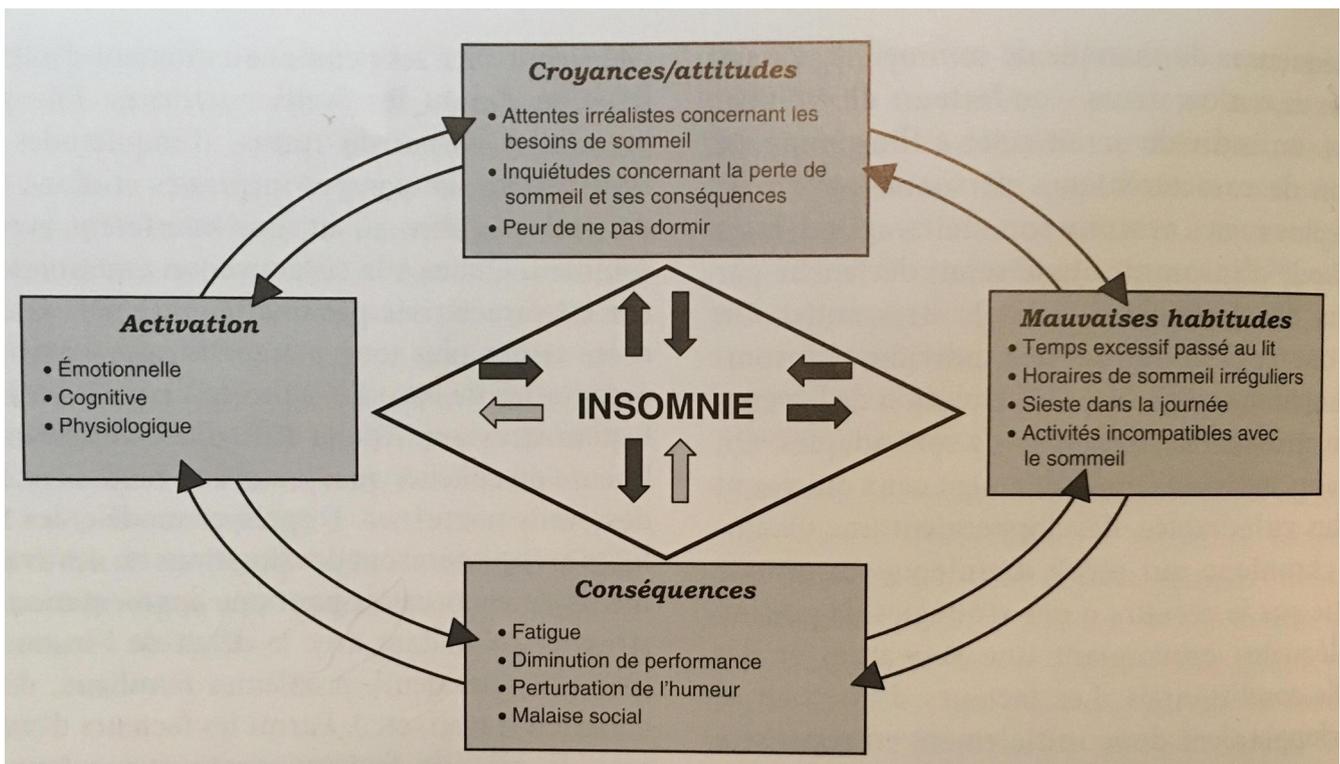


Figure : Le cycle vicieux de l'insomnie chronique(11).

Il existe trois niveaux de facteurs prédisposants :

**- La sur-activation physiologique :**

Se manifeste par une augmentation de la fréquence cardiaque, de la température corporelle, une vasoconstriction périphérique ainsi qu'une diminution du niveau de mélatonine(11).

**- La sur-activation cognitive :**

Parallèlement à cela, des études (Baglioni et *al.*,2014 ainsi que Perrier et *al.*, 2015) montrent à travers des comparaisons d'électro-encéphalogramme (EEG) entre sujets insomniaques et bons dormeurs des modifications traduisant une activité cognitive accrue chez les patients insomniaques. Cela prédit un niveau élevé d'éveil, plus que la discontinuité du sommeil elle-même(33).

La sur-activation cognitive se traduit également par une incapacité à contrôler ses pensées au moment de se coucher et/ou lors des phases d'éveils nocturnes.

**- La sur-activation émotionnelle :**

Elle se caractérise par une réponse plus grande et un temps plus long à revenir à un état émotionnel de base suite à une émotion intense comme un épisode de stress.

Ainsi le patient fait face à des facteurs précipitants, sur lesquels s'ajoute un ou des facteurs prédisposants, le tout se chronicise à cause de facteurs perpétuants.

Parmi ces facteurs perpétuants de nombreux modèles suggèrent que l'interprétation des difficultés de sommeil influencerait de manière importante le cours de l'insomnie. Cela suggère que l'insomnie aurait davantage tendance à se synchroniser chez les patients qui interprète cette difficulté comme une perte de contrôle de son sommeil(11).

De cette manière le patient accroit l'attention qu'il porte au sommeil et a tendance à surveiller davantage les signes de conséquences diurnes corrélés à cette difficulté de sommeil.

Cette surveillance et la détresse émotionnelle qui s'en accompagne déclenchent une inquiétude excessive à propos du sommeil. La peur de ne pas dormir conduit le patient à l'adoption de stratégies dysfonctionnelles pour tenter de « récupérer » du sommeil ce qui a tendance à dérégler le cycle veille-sommeil.

Enfin les croyances erronées par rapport au sommeil et aux conséquences de l'insomnie alimentent également ce qu'on appelle le cycle vicieux de l'insomnie puisqu'elles sont à l'origine une fois de plus de comportements inadaptés et nuisibles au sommeil.

### **3. Facteurs de risque.**

Comme expliqué dans la partie « Physiopathologie », les perturbations du sommeil sont plus susceptibles de se manifester suite à des événements précipitants chez des personnes « prédisposées ». De plus, chez ces mêmes individus, les problèmes de sommeil vont se pérenniser dans le temps même après résolution ou adaptation au stress.

#### **a) *Personnalité du patient.***

Certains tempéraments sont prompts à développer une insomnie. Cela les expose à être plus vulnérables vis-à-vis de celle-ci. Il s'agit du tempérament anxieux, de nature inquiète, un niveau de vigilance élevé ainsi qu'une tendance à refouler les émotions(34).

#### **b) *Conduites délétères.***

La conduite d'une mauvaise hygiène du sommeil rend les patients plus vulnérables à l'insomnie. Il s'agit par exemple de l'usage de substances excitantes telles que des substances illicites, la consommation excessive de caféine, des irrégularités d'horaires de sommeil comme faire des siestes longues en fin d'après midi etc..

#### **c) *Environnement.***

Des conditions inappropriées relatives à l'environnement immédiat du patient (chambre à coucher) sont à risque d'insomnie : présence de bruit, de lumière, une température inconfortable, altitude élevée etc..

#### d) Sexe.

Il existe une légère prédominance féminine à l'insomnie par rapport aux hommes avec un ratio au alentour de 1,44/1.

#### e) Age.

Le vieillissement est associé à une plus grande vulnérabilité à l'insomnie. Avec l'âge, le sommeil se fragmente.

#### f) Génétique.

Une plus grande prévalence de l'insomnie est constatée chez les jumeaux homozygotes par rapport aux jumeaux hétérozygotes ; de plus elle est aussi plus importante chez les parents du premier degré que dans le reste de la population. Cependant, il reste à déterminer quelle est la part de prédisposition génétique, d'apprentissage de modèles parentaux ou autre.

### 4. Diagnostic.

#### a) *Diagnostic clinique.*

Bien que l'insomnie soit caractérisée par un retentissement diurne et d'une altération de la qualité de vie, de nombreux patients ne pensent pas à en faire part à leur médecin traitant. C'est pourquoi la HAS dans ces dernières recommandations (2006), préconise que le diagnostic de l'insomnie repose avant tout sur une démarche « active » de la part du clinicien lors de l'évaluation de la santé globale d'un patient, que ce soit en réponse à une plainte d'insomnie proprement dite, en présence d'une situation pathologique connue, susceptible de perturber le sommeil, ou à l'occasion d'une consultation approfondie ou d'un bilan de santé(32).

La démarche diagnostique s'organise au moyen d'une évaluation clinique par le biais d'un entretien approfondi.

Celui-ci permettra d'aborder plusieurs notions :

**1/ Nature de la plainte en prenant compte de l'ensemble du cycle sommeil-éveil des 24 heures.**

- Type de difficulté de sommeil (initiale, de maintien, réveil précoce) ; ancienneté ; fréquence (aiguë ou chronique) ; sévérité.
- Répercussions diurnes de la plainte : fatigue, troubles de l'attention, irritabilité etc..
- Le temps passé au lit ; le temps de sommeil ; le besoin habituel de sommeil.
- Traitements au préalable utilisés ou en cours d'utilisation pour résoudre la plainte.

**2/ Histoire personnelle et environnementales du patient.**

- Rythmes de vie, de travail et spécifiques au sommeil : sieste habituelle, rituels, activités vespérales etc..).
- Facteurs d'hyperstimulations : Activités excitantes en fin de journée, consommation de substances excitantes.
- Facteurs de stress, événements déclenchants.

**3/ Rechercher des symptômes évoquant un trouble organique du sommeil type apnée du sommeil, mouvement périodique des membres etc..**

**4/ Rechercher une pathologie associée, aiguë ou chronique**

**5/ Détecter l'usage de substances perturbant le sommeil tels que des médicaments, psychostimulants, alcool, substances illicites.**

**6/ Rechercher des croyances relatives au sommeil pouvant entraîner un conditionnement mental défavorable au sommeil.**

Le diagnostic de l'insomnie doit être essentiellement réservé aux patients présentant une détresse importante ou une altération conséquente de leur fonctionnement quotidien en lien avec les difficultés de sommeil qu'ils rencontrent.

**b) *Agenda du sommeil.***

Il convient d'associer à l'examen clinique, d'autres outils aidant au diagnostic thérapeutique. On peut pour cela proposer au patient un agenda du sommeil, qui est un outil fondamental (Voir Annexe 3).

L'agenda du sommeil sera complété quotidiennement par le patient sur une période de deux semaines ce qui permettra de comprendre précisément la plainte du patient

concernant le sommeil, son articulation avec les habitudes de sommeil ainsi que le suivi évolutif du traitement de l'insomnie(35).

c) *Echelle de sévérité de l'insomnie.*

En plus de cet agenda du sommeil, le clinicien peut proposer au patient de répondre à certains questionnaires médicaux et psychiatriques. Par exemple en ce qui concerne la sévérité de l'insomnie, celle-ci peut être évaluée au moyen de l'échelle de sévérité de l'insomnie (Voir Annexe 4).

d) *Examens complémentaires.*

i) *Actimétrie.*

Le clinicien pourra décider de faire pratiquer un examen d'actimétrie. Ceci est un examen indiqué dans le cadre d'une évaluation objective des rythmes circadiens ou lorsque l'agenda est peu contributif. Il s'agit d'un système piézoélectrique, sensible aux accélérations des mouvements et porté au poignet non dominant pendant une période prolongée qui est en général de 15 jours et qui capte l'activité.

C'est un examen particulièrement pertinent dans l'exploration des insomnies associées à une comorbidité psychiatrique.

ii) *Polysomnographie.*

La polysomnographie n'est pas indiquée de façon systématique pour évaluer l'insomnie. Néanmoins, elle peut s'avérer indispensable pour faire le diagnostic différentiel et exclure la présence d'autres troubles du sommeil. En plus de cette indication, la polysomnographie peut aider pour objectiver la plainte du patient, notamment lorsqu'il y a suspicion d'une fausse perception des états de veille-sommeil(11).

e) *Diagnostic différentiel.*

L'insomnie est une pathologie qui peut être soit dite primaire soit dite secondaire ; c'est-à-dire associée à une ou plusieurs autres affections médicales.

Afin de faire le diagnostic différentiel, il convient au clinicien d'explorer en plus de la symptomatologie, l'histoire du patient afin de pouvoir déterminer les moments de survenue des symptômes de l'insomnie en lien ou non avec la survenue de pathologies présentes ou passées. Cette anamnèse permettra de conclure à une insomnie primaire ou secondaire.

Le diagnostic d'insomnie secondaire sera posé dès lors que les difficultés de sommeil sont directement attribuables à un autre trouble médical.

Sur le plan des troubles du sommeil, le diagnostic différentiel le plus couramment rencontré est celui d'un trouble respiratoire lié au sommeil ou d'un syndrome des jambes sans repos.

De la même façon, sur le plan psychiatrique, on rencontre fréquemment comme diagnostic différentiel celui d'une insomnie secondaire à un trouble anxieux généralisé (TAG) ou à un épisode de dépression(11).

Sur le plan psychiatrique, le diagnostic différentiel n'est pas aisé puisque la symptomatologie est proche. Dans chacune de ces maladies sont retrouvés : une plainte par rapport à la fatigue, des problèmes de concentration, de l'irritabilité, des angoisses etc.

Néanmoins, dans le cadre de l'insomnie, l'inquiétude ressentie par le patient est limitée à la seule problématique du sommeil ainsi qu'à ces conséquences diurnes.

A l'inverse, un patient souffrant de TAG présentera des inquiétudes et des préoccupations excessives dans de multiples facettes de la vie quotidienne.

De même, en ce qui concerne la dépression, celle-ci se caractérise principalement par un désintérêt pour des activités habituellement appréciées par le patient ainsi qu'une tristesse marquée. Chez des patients atteints d'insomnie primaire, ceux-ci ne rapportent pas systématiquement de manque d'intérêt ; la plainte concerne principalement la fatigue diurne et les conséquences s'en accompagnant ce qui limitent leur activités. Lorsqu'une tristesse est manifestée par ces patients, celle-ci est attribuée à la diminution de la qualité de vie engendrée par l'insomnie.

## 5. **Conséquences.**

### a) *Conséquence sur le court terme.*

Plusieurs études montrent que l'insomnie engendre de nombreuses conséquences diurnes. Parmi les symptômes diurnes les plus fréquents on retrouve : la fatigue physique, l'humeur dépressive, les difficultés de concentration, un ennui général, une perte d'énergie, l'irritabilité, une tension psychique, une anxiété générale et une perte de motivation(36).

D'une manière générale on constate que les insomniaques ont une qualité de vie significativement inférieure aux bons dormeurs.

### b) *Conséquence sur le long terme.*

Les conséquences à long terme de l'insomnie sont moins bien définies que celles à court terme. Il semble que l'insomnie soit associée à un risque accru d'hypertension, de troubles cardiaques, de troubles gastro-intestinaux, de douleurs chroniques et de diabète de type 2(11).

Plusieurs études épidémiologiques notamment celle de Jansson-Frojmark et al., 2008 ; montrent que l'insomnie est associée à une plus grande probabilité de développer des troubles psychiatriques. Ainsi d'après ces mêmes études, les patients insomniaques ont quatre fois plus de risque de développer une dépression future, deux fois plus de risque de développer un trouble anxieux et sept fois plus de risque de développer un mésusage de substances(33).

### III. Traitements :

La décision du traitement approprié en cas d'insomnie suit un arbre décisionnel.

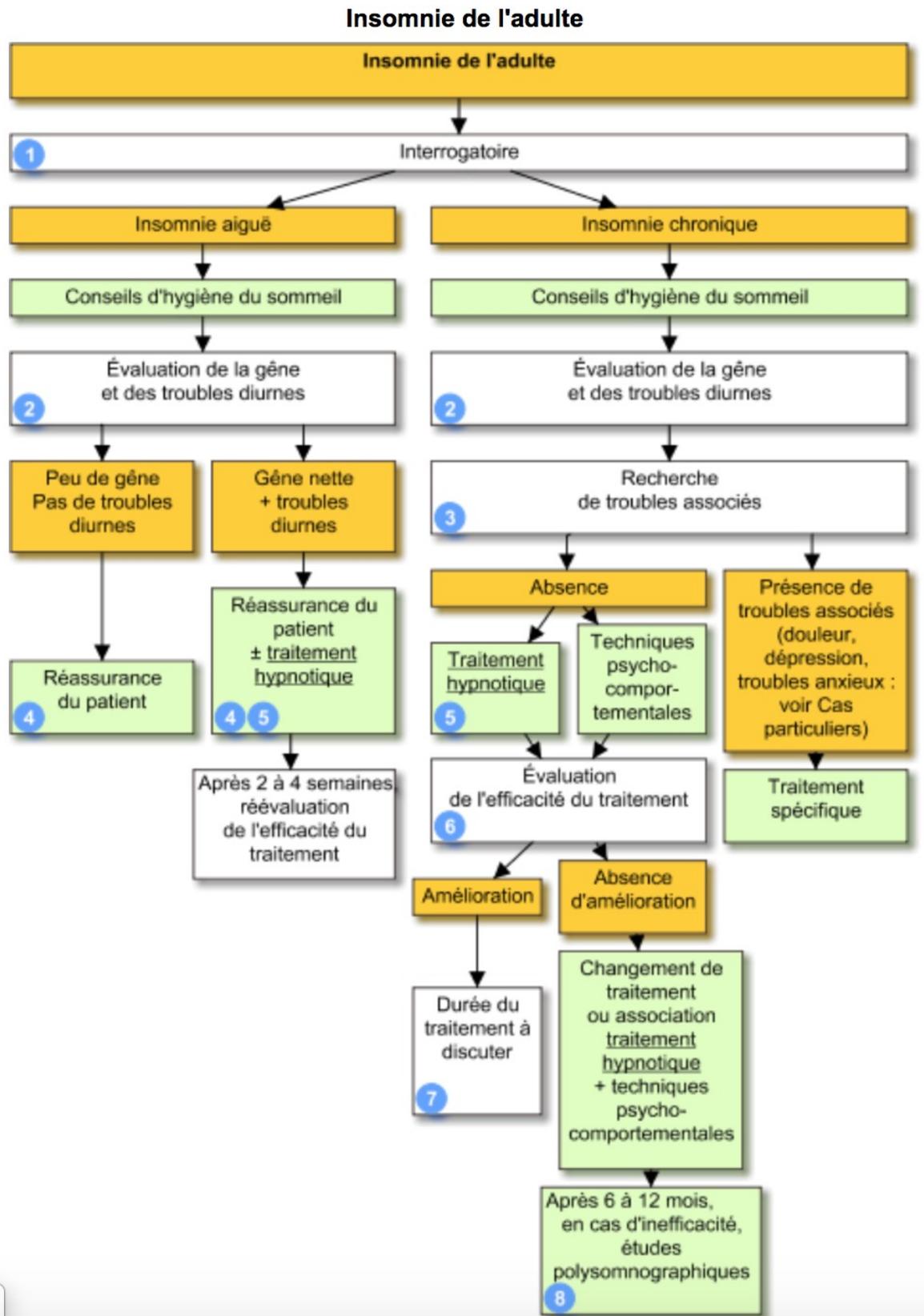


Figure : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'insomnie(23).

## Légende :

1) Interrogatoire : Il permet de distinguer une plainte récente (décalage horaire, changement de lieu et de conditions de sommeil, maladie) d'une plainte ancienne, correspondant à une insomnie chronique ou à la prise prolongée d'hypnotiques.

2) Évaluation de la gêne et des troubles diurnes : Elle tente de définir les troubles du sommeil ressentis et d'évaluer le retentissement diurne de l'insomnie.

Il peut être utile de demander au patient de tenir un « agenda du sommeil » où il inscrira chaque jour, pendant 1 à 2 semaines, ses heures de coucher, d'endormissement, de réveil, le nombre de réveils ressentis durant la nuit, les siestes éventuelles, la durée totale estimée du sommeil, l'usage de médicaments, la qualité du sommeil, la qualité de la vigilance le lendemain.

3) Recherche de troubles associés : Les maladies éventuellement associées et les prises médicamenteuses ou toxiques seront recherchées (voir Cas particuliers).

4) Rassurer le patient : Il est utile de rappeler que l'insomnie n'est pas une maladie grave et que de simples règles d'hygiène du sommeil sont parfois suffisantes.

5) Hypnotiques (benzodiazépines et apparentés) : Ils peuvent être utiles dans les insomnies aiguës si leur utilisation se limite à quelques jours. Il est recommandé d'en interrompre rapidement la prise, au besoin après diminution progressive des doses. Les patients seront avertis de ce que l'arrêt pourra entraîner une sensation de mauvais sommeil durant une ou plusieurs nuits. Dans les insomnies chroniques, la durée du traitement doit être clairement définie et ne pas excéder 4 semaines, dans la mesure du possible.

6) Évaluation de l'efficacité du traitement : La surveillance des patients n'est pas codifiée. Certains recommandent une évaluation mensuelle.

Les techniques psychocomportementales sont souvent efficaces.

7) Durée du traitement : Le rapport bénéfice/risque d'un traitement prolongé doit être soigneusement évalué au cas par cas.

8) Études polysomnographiques : Pratiquées dans un centre du sommeil, elles peuvent préciser la typologie des troubles.

# 1. Mesures hygiéno-diététiques (RHD).

En cas d'insomnie, il est dans un premier temps fondamental de s'assurer que le patient respecte quelques règles de bases d'hygiène du sommeil, que ce soit en cas d'insomnie aiguë ou chronique.

Les règles hygiéno-diététiques à rappeler au patient sont les suivantes :

- Eviter les substances excitantes après 16h telles que l'alcool, la nicotine, la caféine (thé, café, boisson énergisante, boisson au cola, chocolat ...).
- Installer un rythme de vie constant avec des horaires de lever et de coucher réguliers.
- Préférer un repas léger le soir.
- Pratiquer une activité physique au cours de la journée mais éviter sa pratique après 17h. De la même manière, éviter les activités intellectuelles vespérales.
- Privilégier les sieste courtes (<1h) et en début d'après midi. A l'inverse, il faut éviter les siestes après 16h.
- Installer un environnement de sommeil adéquat : literie de bonne qualité, température non excessive de l'ordre de 18 à 20°C, limiter les bruits extérieurs ainsi que la lumière (obscurité totale).
- Dormir selon ses besoins mais pas plus.
- Le soir, éviter les douches chaudes (la chaleur augmente la température corporelle ce qui maintient le corps dans un état de veille), préférer une douche tiède à fraîche.
- Privilégier une exposition lumineuse forte le matin ainsi qu'une douche chaude.
- Eviter de flâner dans le lit après le réveil et associer principalement le lit au sommeil.

L'instauration de l'ensemble de ces règles peuvent permettre dans certains cas de restaurer une qualité de sommeil et solutionner les cas d'insomnies légères et sans comorbidités. Néanmoins, concernant les problèmes d'insomnies modérées à sévères, la seule application de ces règles peut s'avérer insuffisante.

De cette manière pour des problèmes d'insomnie plus importants on associera à ces mesures de base d'autres mesures thérapeutiques.

## 2. Prescription d'un hypnotique.

### a) Critère de prescription d'un hypnotique.

D'après les recommandations publiées par la HAS pour la pratique clinique dans la prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale, il convient au prescripteur de s'appuyer sur certains éléments afin de juger de l'intérêt ou non d'une prescription d'hypnotique.

- Le profil d'insomnie du patient (insomnie d'endormissement, difficulté de maintien du sommeil ou réveil matinal prématuré).
- La sévérité de l'insomnie.
- Les activités diurnes du patient ainsi que les antécédents de traumatismes (chutes, fractures).
- L'état physiologie du patient susceptible de modifier sa sensibilité et sa capacité d'élimination du médicament : âge, état rénal, état hépatique, pathologie associée etc.
- Le délai d'action du produit (=Tmax) ainsi que sa durée, sont liés à la dose utilisée et à la demi-vie du produit.
- Le risque d'interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments que serait susceptible de prendre le patient, notamment des médicaments psychotropes. Il convient de limiter leur usage.

### b) Choix d'un traitement hypnotique.

Un traitement hypnotique doit être choisi dans l'intérêt du patient en fonction des caractéristiques du médicaments mais aussi au regard de ses risques.

Il existe plusieurs effets indésirables en relation avec certains médicaments :

- Les effets résiduels diurnes, qui peuvent se manifester sous formes de céphalées, de perte de l'équilibre notamment chez les personnes âgées, de troubles neuropsychologiques tels que les troubles de la mémoire, des fonctions cognitives ou psychomotrices.
- L'effet rebond, c'est-à-dire le retour de l'insomnie à un degré plus élevé que précédant le traitement.

Afin de pallier à ces effets indésirables il convient :

- Utiliser la molécule dont la durée d'action est limitée à la durée de la nuit suivant son ingestion.
- Commencer avec la plus faible dose possible efficace.
- Eviter d'augmenter les posologies de façon trop rapide puisque ce sont des médicaments à marge thérapeutique étroite.
- De manière inverse, il convient en cas de sevrage de diminuer les posologies de manière progressive afin de prévenir un éventuel effet rebond.

c) *Molécules à éviter : Hypnotiques GABAergiques.*

i) *Epidémiologie.*

En avril 2017, l'ANSM a publié un rapport faisant l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, différents chiffres clés se dégagent de ce rapport.

A l'heure d'aujourd'hui la France se situe au niveau européen au 2ème rang de la consommation de benzodiazépines avec 117 millions de boîtes de benzodiazépines vendues en 2015 (131 millions en 2012) en ville.

Sur ces 117 millions de boîtes de benzodiazépines vendues ; 46,1 millions sont des hypnotiques (48,2 en 2010) dérivés ou apparentés aux benzodiazépines, soit près de 40 % de la consommation totale de benzodiazépines et apparentées

La France se place au niveau européen à la 3ème place en terme de consommation d'hypnotique derrière deux pays scandinaves que sont la Suède et la Norvège.

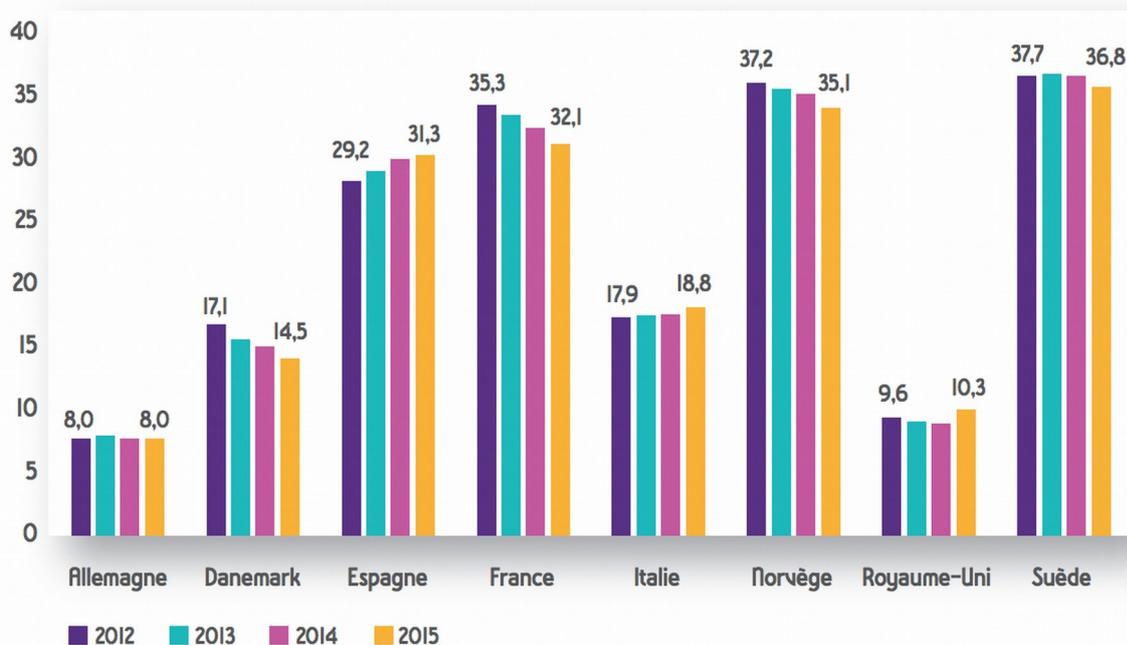


Figure : Evaluation des niveaux de consommation des hypnotiques dans huit pays européens en Dose Définie Journalière par 1000 habitants et par jour (DDJ/1000 habitants/J), 2012-2015(37).

Dans ce même rapport publié par l'ANSM on retrouve différentes conclusions :

- 13,4 % de la population française a eu au moins un remboursement de benzodiazépines dans l'année.
- 65% des utilisateurs de benzodiazépines sont des femmes.
- L'âge médian des consommateurs est de 57 ans.
- La consommation des benzodiazépines augmente avec l'âge : 38,3 % des femmes de 80 ans et plus consomment des benzodiazépines.
- Le traitement par benzodiazépine est initié à 82 % par un médecin généraliste.

Ces traitements exposent à de nombreux effets secondaires (effets résiduels le lendemain ce qui expose à un risque de chute, dépendance à long terme, insomnie de rebond à l'arrêt du traitement etc), c'est pourquoi l'HAS en 2014 a conclu à un Service Médical Rendu (SMR) faible pour la totalité des modulateurs GABA<sub>A</sub> dans le cadre du traitement de l'insomnie. L'HAS a également instauré une durée de prescription maximale de quatre semaines.

## ii) Structure chimique et relation structure activité.

### **Benzodiazépines.**

Les benzodiazépines présentent une affiliation chimique, en effet sur le plan chimique cette famille est homogène.

Toutes les molécules de benzodiazépines possèdent une structure commune comprenant :

- Un hétérocycle à 7 atomes (-azépine) dont 2 sommets sont occupés par un azote (dia-). Ces atomes d'azote se trouvent aux sites 1-4 ou 1-5 ou 2-3 ; ce qui forme trois types de diazépines que sont les 1-4 diazépines, les 1-5 diazépines, les 2-3 diazépines
- Adjonction d'un cycle benzénique au noyau diazépine (benzo-).

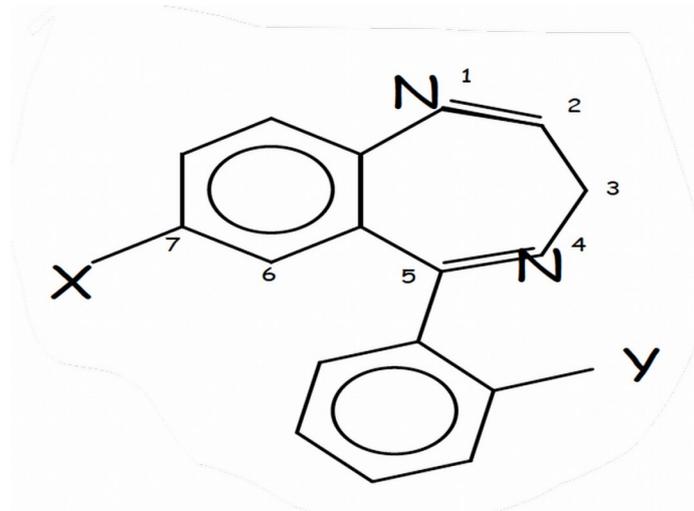


Figure : Structure commune aux benzodiazépines(38).

Sur cette structure commune, il est possible de jouer sur l'activité en substituant certaines positions ce qui explique pourquoi la classe des benzodiazépines est une classe thérapeutique large.

## **Exemple du Loprazolam (Havlane®) :**

### **x Substitution en position 7 :**

C'est la substitution dont la position est la plus favorable pour augmenter l'activité ; sachant que plus le groupement sera électronégatif, plus l'activité sera importante.

De cette manière on peut classer les substituants de la manière suivante, du groupement le plus électronégatif au groupement le moins électronégatif :

$CF_3 > NO_2 > Br > Cl > OCH_3 > CH_3$

A savoir qu'une substitution par un  $NO_2$  donnera une molécule avec une ascendance hypnotique alors qu'une substitution avec un  $Cl$  donnera une molécule plutôt anxiolytique.

### **x Substitution en position 1 :**

La substitution en position 1 de l'azote permet d'augmenter l'activité par alkylation. L'alkylation est une réaction chimique constituée du transfert d'un groupement alkyle d'une molécule organique à une autre. Cela conduit à l'augmentation du nombre d'atome de carbone d'un composé organique.

### **x Substitution en position 2 :**

Cette substitution correspond à un encombrement allostérique qui permet de modifier la demi-vie d'élimination ainsi que la durée d'action de la molécule. La plupart du temps on y place un méthyle, un hétérocycle ou encore une cétone.

### **x Substitution en 5 :**

Elle se fait au niveau du cycle benzénique avec plusieurs possibilités :

- Soit une substitution en ortho d'un chlore ou fluor qui permet d'augmenter l'activité avec un effet attracteur (groupe attracteur d'électrons).
- Soit remplacé par un hétérocycle comme c'est le cas dans le Bromazépan (Lexomil®) (pyridyl).

### Résumé concernant le Loprazolam (Havlane®) :

- Une structure commune aux benzodiazépines
- Un groupement fortement électronégatif en position 7 : NO<sub>2</sub>.
- Une structure imidazolé en position 1 et 2.
- Une substitution en ortho d'un chlore au niveau du cycle benzénique (position 5).

Ainsi on retrouve une molécule avec un profil plutôt hypnotique et une demi-vie d'élimination relativement courte de l'ordre de 8 heures.

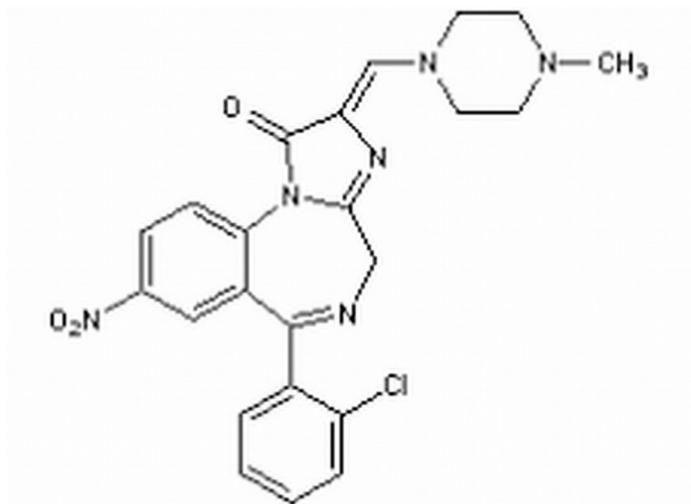


Figure : Structure chimique du Loprazolam (Havlane®)(38).

Toutes ces substitutions permettent de moduler les caractéristiques des benzodiazépines afin d'obtenir différents profils (hypnotiques, anxiolytiques, myorelaxant etc ...), mais également de jouer sur le profil pharmacocinétique de la molécule (demi-vie d'élimination, durée d'action etc...).

A savoir qu'il est également possible de substituer la structure commune des benzodiazépine en position 3 par un groupement hydroxylé ce qui augmente la polarité (glucurono-conjugaison pour une élimination plus rapide).

## Apparentées aux benzodiazépines.

En ce qui concerne les apparentés aux benzodiazépines, ce ne sont pas des benzodiazépines puisqu'elles ne répondent pas au même schéma chimique. Néanmoins, leur mécanisme d'action est similaire aux benzodiazépines d'où la formulation « apparentées » aux benzodiazépines. Leur utilisation représente 90 % de l'utilisation des hypnotiques en France.

On retrouve comme molécules :

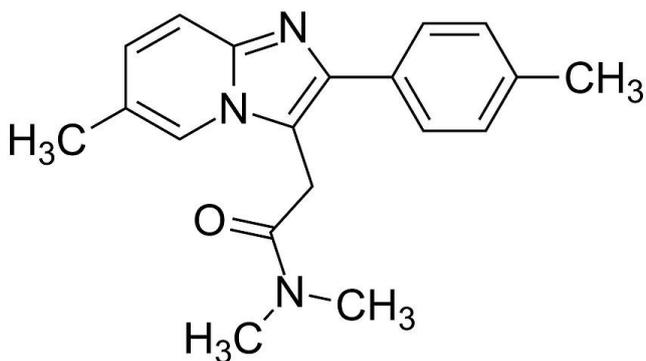


Figure : Structure chimique du Zolpidem (Stilnox®)(38).

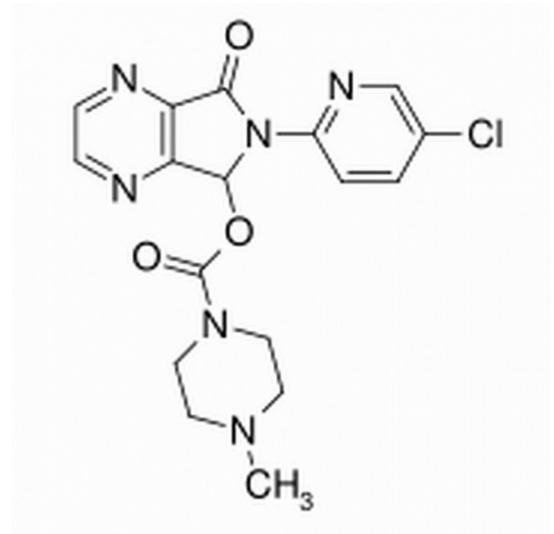


Figure : Structure chimique du Zopiclone (Imovane®)(38).

Parmi cette classe pharmaceutique, aucune molécule n'a d'AMM pour l'insomnie chronique. Néanmoins, on les retrouve souvent en pratique pour des patients avec insomnie aiguë ou dans le cadre d'une insomnie chronique.

Il convient de préférer les molécules avec des demi-vies courtes ou moyennes afin d'éviter ou du moins limiter les effets résiduels diurnes de ces traitements.

► **À utiliser préférentiellement : benzodiazépines à «demi-vie courte» (< 20 heures)<sup>4</sup>**

	Nom commercial	Molécule	Demi-vie (mesurée chez l'adulte)	Métabolite actif cliniquement pertinent
hypnotiques	STILNOX® et Génériques	Zolpidem	2 h 30 mn	non
	IMOVANE® et Génériques	Zopiclone	5 h	non
	NORMISON®	Témazépam	5 à 8 h	non
	HAVLANE®	Loprazolam	8 h	non
	NOCTAMIDE®	Lormétazépam	10 h	non
	NUCTALON®	Estazolam	17 h	non
anxiolytiques	VERATRAN®	Clotiazépam	4 h	non
	SERESTA®	Oxazépam	8 h	non
	TEMESTA® et Génériques	Lorazépam	10 à 20 h	non
	XANAX® et Génériques	Alprazolam	10 à 20 h	non

⚠ **À éviter : benzodiazépines à «demi-vie longue» (≥ 20 heures)<sup>4</sup>**

hypnotiques	MOGADON®	Nitrazépam	16 à 48 h	non
anxiolytiques	LEXOMIL® et Génériques	Bromazépam	20 h	non
	URBANYL®	Clobazam	20 h	oui
	VALIUM® et Génériques	Diazépam	32 à 47 h	oui
	VICTAN®	Ethyle loflazépate	77 h	non
	LYSANXIA® et Génériques	Prazépam	30 à 150 h	oui
	NORDAZ®	Nordazépam	30 à 150 h	oui
	TRANXENE®	Clorazépate dipotassique	30 à 150 h	oui

Tableau : Classement des hypnotiques BZD et apparentés selon leur demi-vie d'élimination(39).

### iii) *Mécanisme d'action.*

Les benzodiazépines et apparentées sont des molécules qui agissent principalement sur le système nerveux central en potentialisant l'effet d'un neurotransmetteur inhibiteur qui est l'acide gamma-amino-butyrique (GABA).

Les benzodiazépines et apparentés agissent sur le sommeil en diminuant la latence d'endormissement, le nombre et la durée des éveils nocturnes ainsi qu'en allongeant la durée totale de sommeil en moyenne de 30 minutes à 1h.

#### **Rappel sur le GABA.**

Le GABA est un neuromédiateur impliqué dans plusieurs voies et possède un rôle dans :

- Le comportement et plus exactement dans la prise alimentaire, le sommeil et le stress.
- Les sensations
- Les fonctions cognitives.
- La motricité extra-pyramidale.

Le GABA a comme fonction naturelle de diminuer l'activité nerveuse des neurones sur lesquels il se fixe.

#### **Les récepteurs du GABA.**

Les récepteurs GABA sont des récepteurs très répandus dans le système nerveux central (action inhibitrice des interneurones) et la moëlle épinière (inhibition pré-synaptique).

Il existe trois types de récepteurs GABA : GABA-A, GABA-B et GABA-C. Les récepteurs GABA-A et GABA-C sont des canaux ioniques qui transportent sélectivement un ion :le chlore. Tandis que le récepteur GABA-B est un récepteur couplé aux protéines G (RCPG).

Nous ne parlerons que du récepteur GABA-A puisque seul celui-ci est impliqué dans le mécanisme d'action des benzodiazépines et apparentés.

## Le récepteur GABA-A.

Les récepteurs GABA A sont les plus largement distribués, ils sont localisés dans le système limbique, le cortex, le tronc cérébral, et les noyaux gris centraux du SNC. Au niveau du cerveau, environ 40% des neurones ont des récepteurs GABA-A et peuvent donc être inhibés.

Le récepteur GABA-A possède une structure pentamérique ou tétramérique complexe et la combinaison des sous unités assemblées autour d'un pore central peut varier ; c'est-à-dire que tous les récepteurs GABA-A ne sont donc pas identiques. De cette manière, les interactions seront différentes en fonction des molécules (médicaments) avec une affinité et des fonctions variables puisque chaque sous unité a une fonction différente.

Le récepteur GABA-A est un récepteur-canal, c'est-à-dire que lorsque le GABA s'y fixe, le récepteur change sa conformation et permet à des ions chlore chargés négativement de traverser son canal central. Cette traversée d'ions chlore a pour effet de diminuer l'excitabilité du neurone, c'est pourquoi le GABA est considéré comme un neurotransmetteur inhibiteur.

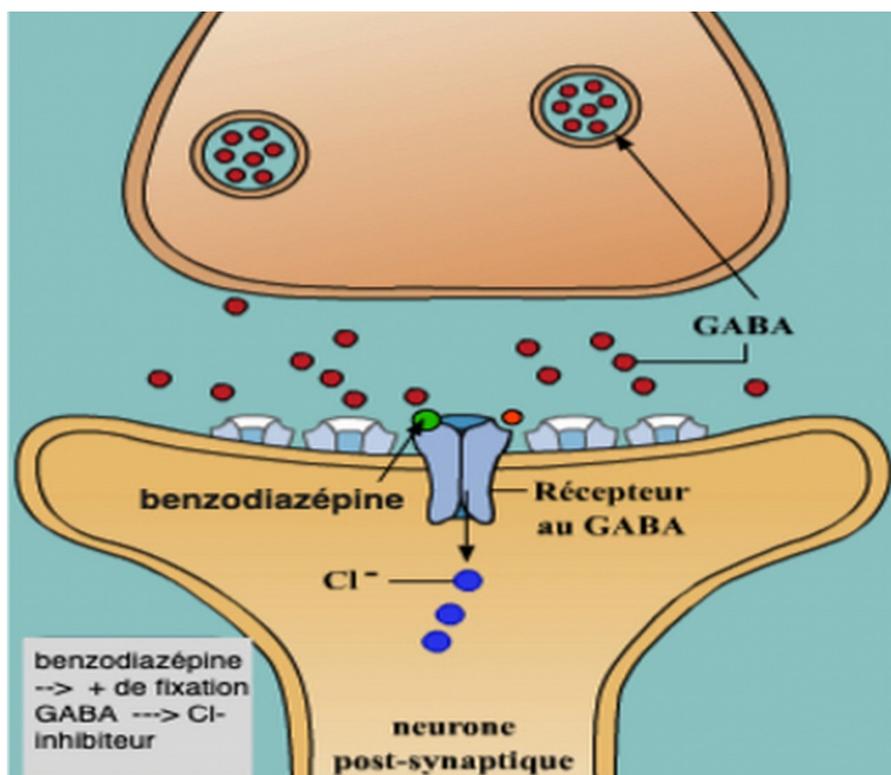


Figure : Fonctionnement du GABA et de son récepteur GABA-A (40).

Les récepteurs du GABA se localisent sur la membrane d'un neurone pré-synaptique, au niveau des synapses inhibitrices. Lorsque le canal ionique est ouvert après fixation de deux molécules de GABA, le chlore chargé négativement entre naturellement dans la cellule grâce à son gradient de concentration ce qui entraîne une hyperpolarisation de la membrane post-synaptique. Le GABA empêche donc au neurone pré-synaptique de transmettre son message au neurone post-synaptique par inhibition de la transmission du potentiel d'action.

A l'inverse pour permettre la transmission du potentiel d'action, il faudrait une dépolarisation qui est obtenue avec l'entrée de charges positives comme Na<sup>+</sup>.

#### iv) *Fixation des benzodiazépines et apparentés sur le récepteur GABA-A.*

Les benzodiazépines et apparentés sont des molécules *allostériques*, c'est-à-dire qu'elles vont augmenter l'affinité du GABA pour son récepteur, modifier sa structure et ainsi son activité. Néanmoins cette action ne peut se faire qu'avec la présence de GABA, puisqu'il est toujours responsable de l'ouverture du canal.

Ces molécules vont donc permettent l'ouverture du canal de façon plus fréquente ou plus longue, ce qui entraîne une entrée plus importante de chlore et donc une hyperpolarisation cellulaire considérée comme un renforcement du message inhibiteur GABAergique. Les benzodiazépines et apparentés potentialisent l'action inhibitrice du GABA endogène.

#### Résumé :

Fixation des benzodiazépines et apparentés aux sous-unités  $\alpha$  des récepteurs GABA-A du canal chlore du cortex cérébral. Le GABA se fixe aux sous-unités  $\beta$  des récepteurs GABA-A (GABRA) ce qui entraîne :

- Un changement conformationnel facilitant la fixation du GABA, correspond à la modulation allostérique.
- Une augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore.
- Une entrée de chlore.
- L'hyper-polarisation cellulaire.
- La génération d'un potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI).

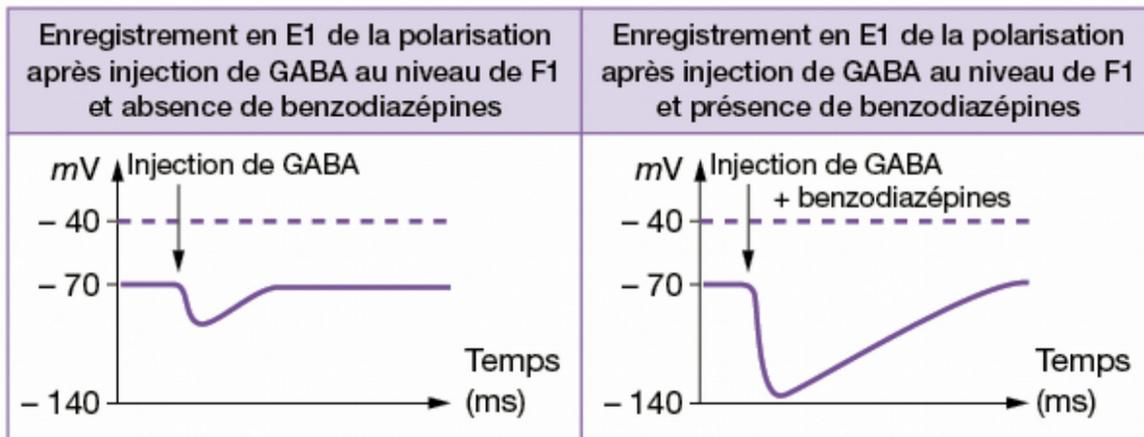


Figure : Potentialisation de l'effet inhibiteur GABAergique des benzodiazépines(41).

Concernant les apparentés aux benzodiazépines que sont le Zopiclone et le Zolpidem, ils possèdent leur propre site d'activité sur le récepteur GABA-A, entraînant les mêmes caractéristiques. Leur affinité est plus importante pour les récepteurs GABA-A contenant la sous-unité  $\alpha 1$ . Etant donné que les effets sédatifs des benzodiazépines et apparentés sont médiés par ce sous-type de récepteur GABA, cela constitue une propriété intéressante des apparentés aux benzodiazépines. De plus, ces molécules ont comme avantage notamment le Zolpidem d'avoir un Tmax et un T1/2 très court ce qui permet à la molécule d'agir rapidement et de manière brève assurant une absence d'effet résiduel diurne le lendemain(42).

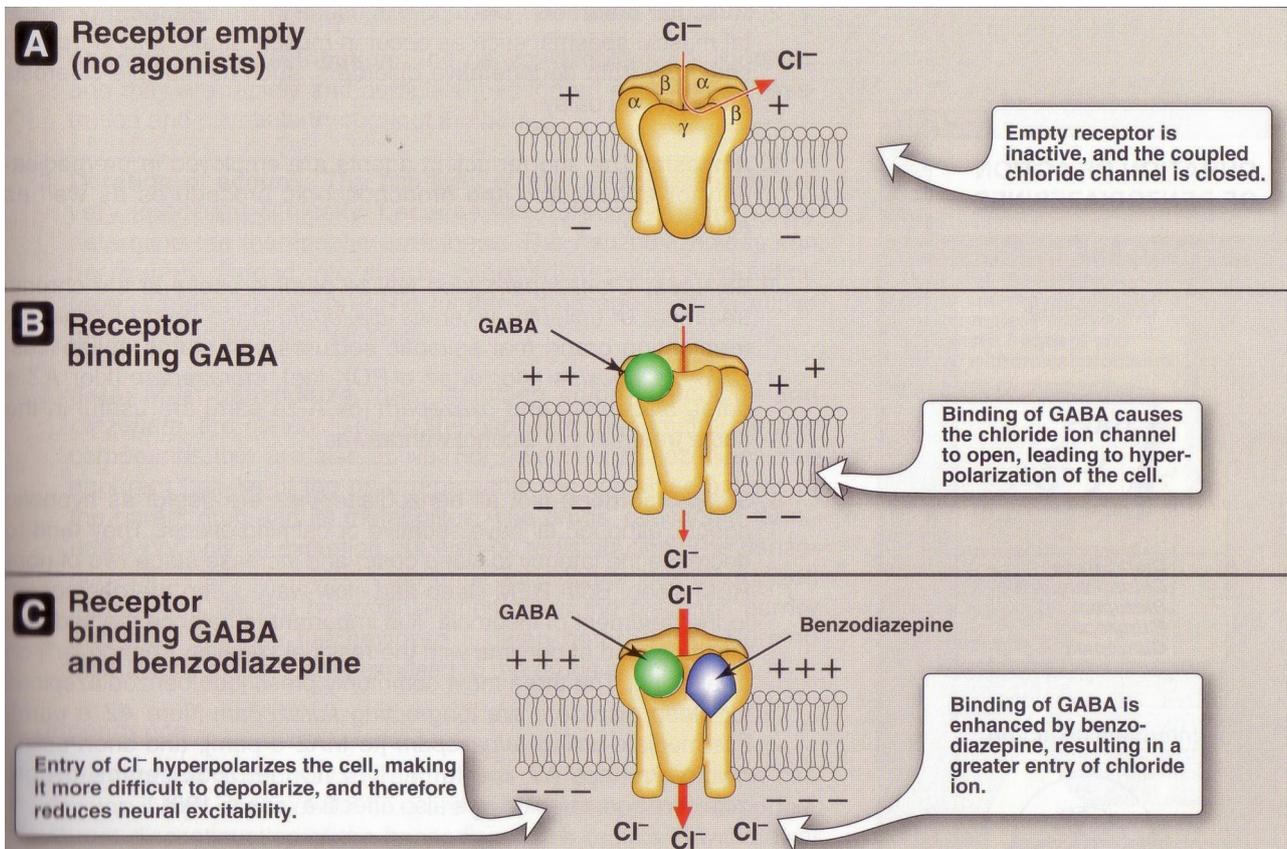


Figure : Mécanisme de liaison du GABA et des benzodiazépines(43).

### v) Effets pharmacologiques des benzodiazépines et apparentés.

Toutes les benzodiazépines et apparentés ont les mêmes effets pharmacologiques, les différences d'effets entre molécules sont juste une question de dosage et de caractéristiques pharmacocinétiques :

- Anxiolytiques,
- Sédatifs,
- Hypnotiques,
- Myorelaxants,
- Anticonvulsivants,
- Amnésiants (amnésie antérograde).

Il existe de nombreuses études portant sur les effets des benzodiazépines sur le SAHOS, certaines anciennes, d'autres plus récentes et certaines en cours. Elles portent sur des benzodiazépines différentes, données à des posologies différentes,

chez l'homme sain et chez des sujets connus pour avoir des anomalies respiratoires au cours du sommeil.

**Exemples récents de différentes études portant sur les effets des benzodiazépines et apparentés sur la respiration nocturne (liste non exhaustive) :**

**Etude de Walsh JH et al (2019)(44).**

**Contexte :**

Détermination de l'effet du témazépam sur l'évaluation de la gravité de l'apnée obstructive du sommeil (AOS) par polysomnographie (PSG).

**Méthodes :**

Etudes réalisées chez des patients AOS à qui on a administré du témazépam (10 mg) pour faciliter le sommeil («groupe témazépam», n = 73) et chez des patients AOS (appariés pour l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle et la date de l'étude) chez qui le témazépam n'a pas été administré («groupe témoin», n = 73).

Les variables liées au sommeil et aux voies respiratoires ont été comparées entre les groupes :

- pour les 3 premières heures d'étude suivant le témazépam dans le groupe témazépam (lorsque la concentration sanguine maximale est attendue) ou après l'extinction des lumières dans le groupe témoin.
- pour l'ensemble de la durée de l'étude.

**Résultats :**

Dans les 3 premières heures, aucune différence dans les variables liées au sommeil n'a été observée entre les groupes. Sur toute la durée de l'étude, le groupe témazépam a eu un temps de sommeil total réduit par rapport au groupe témoin, probablement en raison des difficultés de sommeil pendant la nuit qui ont conduit à son utilisation. Qu'elles soient mesurées au cours des 3 premières heures de l'étude ou sur toute la durée de l'étude, aucune différence significative n'a été détectée entre les groupes pour aucune variable liée à la respiration, y compris l'indice d'hypopnée d'apnée, l'indice d'excitation, la désaturation en oxygène, l'indice d'apnée, l'indice d'hypopnée et l'événement durée.

Lorsque les patients ont été considérés en termes de gravité de l'AOS, une diminution de l'indice d'éveil a été notée dans le groupe témazépam pendant toute la durée de l'étude, mais uniquement chez ceux avec une AOS sévère.

### **Conclusion :**

L'administration orale de 10 mg de témazépam au cours de la PSG n'affecte pas systématiquement l'évaluation de la sévérité de l'AOS par la PSG.

## **Etude de Jennum et al (2018)(45).**

### **Contexte :**

Cette étude visait à évaluer la mortalité toutes causes par rapport à l'utilisation de benzodiazépines, d'antidépresseurs et d'antipsychotiques chez les patients souffrant d'apnée obstructive du sommeil (AOS) et de témoins appariés.

### **Méthodes :**

Les patients avec un diagnostic d'AOS et sans utilisation pré-indexée de médicaments psychotropes (n = 38 735) ont été comparés à des sujets témoins (n = 75 941) appariés selon l'âge, le sexe, l'état matrimonial et l'emplacement communautaire. Les données du registre national ont été utilisées pour obtenir des informations sur les diagnostics (registre national danois des patients), la mortalité (registre central des personnes) et l'utilisation des médicaments psychotropes (registre danois des statistiques sur les médicaments).

### **Résultats :**

La mortalité toutes causes était plus élevée chez les patients atteints d'AOS que chez les sujets témoins. Les ratios de risque de mortalité étaient plus élevés pour les patients sous OSA et les témoins auxquels on a prescrit :

- des antidépresseurs sérotoninergiques.
- des antidépresseurs tricycliques,
- des benzodiazépines,
- des médicaments de type benzodiazépine,
- des antipsychotiques de première génération,
- et des antipsychotiques de deuxième génération.

Ceci par rapport à ceux qui n'ont pas reçu les médicaments. L'analyse des interactions a suggéré qu'une mortalité similaire ou légèrement inférieure était

associée aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, aux benzodiazépines et aux antipsychotiques de deuxième génération dans l'AOS par rapport aux témoins lorsque les comorbidités étaient prises en considération.

### **Conclusion :**

La mortalité toutes causes était plus élevée chez les patients souffrant d'AOS et en particulier chez les témoins traités avec des benzodiazépines, des antidépresseurs ou des antipsychotiques que chez les témoins non traités. Les résultats n'ont pas été contrôlés pour la comorbidité psychiatrique et les résultats peuvent être en partie attribuables à une confusion par indication. Les résultats ont soulevé la possibilité que l'utilisation de médicaments psychotropes puisse avoir des conséquences néfastes sur la santé, mais le risque ne semble pas être plus élevé dans l'AOS que chez les témoins.

### **Etude de Carberry et al (2019)(46).**

De nouvelles connaissances sur les hypnotiques et leurs effets sur les causes phénotypiques de l'apnée obstructive du sommeil indiquent que le zolpidem a un potentiel thérapeutique pour certains patients. Plus précisément, le zolpidem augmente le seuil de seuil d'excitation et la réactivité du muscle dilatateur pharyngé. Cependant, les effets d'une dose standard de zolpidem (10 mg) sur la gravité et les symptômes de l'apnée obstructive du sommeil n'ont pas été étudiés. Dans une étude pilote ouverte, 12 personnes non sélectionnées souffrant d'apnée obstructive du sommeil ont été recrutées à la suite d'une étude diagnostique en laboratoire sur le sommeil. Les participants sont ensuite revenus pour une étude de sommeil d'une nuit dans laquelle 10 mg de zolpidem ont été administrés juste avant le sommeil. La tolérance, la somnolence le lendemain et les effets du zolpidem sur les variables de polysomnographie ont été évalués. Le zolpidem a été bien toléré et a considérablement amélioré l'efficacité du sommeil par rapport à la nuit sans médicament ( $77 \pm 12\%$  contre  $84 \pm 9\%$ ,  $p = 0,005$ ). Les réponses individuelles sur la sévérité de l'apnée obstructive du sommeil au zolpidem dans cette population de patients non apnée obstructive du sommeil étaient variables, sans différence systématique globale de l'indice apnée-hypopnée ( $29 \pm 18,2$  événements par heure contre  $33 \pm 28$  événements par heure,  $p = 0,45$ ) ou autres paramètres respiratoires clés (par exemple, durée de l'événement ou hypoxémie). La somnolence du lendemain évaluée via l'échelle de somnolence de Karolinska n'était pas différente

entre les visites ( $4 \pm 1$  contre  $4 \pm 2$ ,  $p = 0,85$ ). Ces résultats fournissent le premier aperçu des effets d'une dose standard de zolpidem dans l'apnée obstructive du sommeil et mettent en évidence sa tolérabilité et son potentiel pour améliorer la qualité du sommeil. Les effets variables sur la sévérité de l'apnée obstructive du sommeil observés dans ce pilote soulignent également la nécessité de plus grands essais qui intègrent la caractérisation phénotypique (par exemple, seuil d'excitation, Pcrit et réactivité musculaire) pour comprendre l'hétérogénéité inter-individuelle et le potentiel thérapeutique du zolpidem pour certaines personnes ayant un SAHOS.

### **Etude de Linselle et al (2015)(47).**

Cette étude passe en revue les rapports de cas d'apnée du sommeil d'origine médicamenteuse enregistrés dans la base de données française de pharmacovigilance. Les notifications sont très rares (environ 1/100 000 notifications). L'étude montre que l'apnée du sommeil peut être aggravée ou révélée par certains médicaments. Les principaux médicaments impliqués étaient les psychotropes (benzodiazépines, neuroleptiques) et les opioïdes.

On peut retenir de l'ensemble de ces travaux hétérogènes, que les benzodiazépines ont bien souvent un effet aggravant des anomalies respiratoires préexistantes et ceci sans doute en fonction de leur gravité préalable. Néanmoins il n'est pas possible de conclure quant à la benzodiazépine et à la posologie utilisée, provoquant cette aggravation du SAHOS.

On peut également retenir que les apparentés aux benzodiazépines que sont le zolpidem et le zopiclone ont fait la preuve de leur innocuité dans plusieurs études de la littérature. De plus concernant ces molécules, il est à noter que de son côté l'Agence Américaine du Médicament (FDA) a approuvé l'utilisation prolongée dans le cadre du traitement de l'insomnie chronique des modulateurs du  $\alpha 1$ GABAa (Zolpidem, Zalepton et Eszopiclone). Cette décision a été motivée sur la base d'études démontrant l'efficacité sur le long terme de ces traitements dans le cadre du traitement de l'insomnie chronique (voir en ce qui concerne le zolpidem : Roehrs *et al.*, 2011)(48).

## vi) *Mécanismes délétères des benzodiazépines :*

Les benzodiazépines exercent un effet dépresseur respiratoire connu depuis longtemps et qui constitue une contre-indication classique à leur utilisation en cas d'insuffisance respiratoire avérée, comme dans le cas du SAHOS.

Cet effet délétère sur la respiration semble pouvoir être relié à au moins trois types de mécanismes.

### **Effet dépresseur respiratoire :**

Les benzodiazépines exercent un effet dépresseur respiratoire direct sur le tronc cérébral. Ils réduisent la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie, diminuent le tonus des muscles pharyngés. Ce phénomène est d'ailleurs retrouvé de la même façon en cas de consommation excessive d'alcool, ce qui provoque dans les deux situations des épisodes de tachypnée ou d'apnées(45)

### **Élévation du seuil d'éveil :**

Comme décrit dans la partie « physiopathologie du SAHOS », l'organisme pour survivre à l'apnée, va déclencher un micro-éveil qui provoque des mouvements respiratoires. Les benzodiazépines entraînent une élévation du seuil d'éveil ce qui aggrave l'importance des apnées.

### **Augmentation des résistances périphériques :**

Pour terminer, on remarque une augmentation des résistances périphériques provoquée par l'effet myorelaxant des benzodiazépines sur la tonicité des voies aériennes supérieures et trachéo-bronchiques, de la langue, du palais et des tissus mous en général. On observe très souvent une majoration de ce phénomène qui se manifeste par une augmentation du niveau sonore des ronflements en cas de consommation même faible d'alcool ou de traitement par des benzodiazépines(45)

Pour rappel, les hypnotiques, à l'exception des apparentés aux benzodiazépines, entraînent une réduction des stades III et IV du sommeil et cela notamment chez les sujets âgés. Au cours de ces stades du sommeil, il ne se produit en principe aucune apnée. Par contre, les hypnotiques augmentent le stade II, or c'est au cours de ce stade que les risques respiratoires sont les plus élevés.

#### d) *Hypnotiques anti-histaminergiques.*

Ces molécules sont des antagonistes H1 non spécifiques puisqu'ils peuvent avoir à des degrés variables un antagonisme des systèmes cholinergiques et cathécholaminergiques.

De part les nombreux effets indésirables auxquels ils exposent (muscariniques, dopaminergiques et adrénolytiques) les anti-histaminiques H1 ne sont prescrits qu'en deuxième intention dans le cadre de l'insomnie.

Etant donné leur mécanisme d'action, les antihistaminiques H1 ne présentent pas de contre indication à leur utilisation en cas de SAHOS. Néanmoins, de part leur composante sédatrice, il convient de réserver leur usage sous avis médical et aux patients souffrant de SAHOS sous traitement et notamment sous PPC.

#### i) *Pharmacologie.*

Les antihistaminiques H1 agissent par inhibition compétitive des récepteurs H1 à l'histamine. De part la répartition des récepteurs H1 à l'histamine essentiellement au niveau des muscles lisses, de l'endothélium vasculaire, des leucocytes et des cellules nerveuses cérébrales ou périphériques, on observera :

- Effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques,
- Effet anesthésique local,
- Faible activité agoniste  $\alpha$  qui se manifeste par un effet adrénolytique périphérique pouvant retentir sur le plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique),
- Effet sédatif marqué aux doses usuelles qui repose sur une action antagoniste au niveau des récepteurs cérébraux à l'histamine (H1), notamment au niveau de l'hypothalamus postérieur ventrolatéral qui entre en jeu dans la régulation de l'éveil.

Localisation	Effet biologique
Artères	Vasodilatation, œdème
Cœur	Inotrope+
Intestin	Contraction
Muqueuse nasale	Vasodilatation, sécrétion
Peau	Vasodilatation (érythème), œdèmes, douleur
Poumon	Broncho-constriction, œdème
Système nerveux central	Migraines, stimulation de l'éveil, vomissements

Tableau: Effets biologiques de la stimulations des récepteurs H1 à l'histamine(49).

## ii) *Spécialités pharmaceutiques.*

Il existe plusieurs molécules antihistaminiques H1 commercialisées ayant pour indication l'insomnie :

- Doxylamine 15 mg cp effervescents sécables, cp sécables (DONORMYL®).
- Alimémazine 0,05 % sirop, 4 % solution buvable en gouttes, 5mg cp sécables (THERALENE®),
- Prométhazine 25 mg cp enrobés (PHENERGAN®).

### e) *Autres molécules utilisées comme hypnotiques.*

De façon empirique certaines molécules sont régulièrement utilisées pour traiter l'insomnie, il s'agit le plus souvent de psychotropes. Néanmoins, leur prescription repose sur une utilisation hors AMM et peu de données valident leur utilisation.

On retrouvera dans cette catégorie des anxiolytiques, des antidépresseurs sédatifs, certains antipsychotiques et antiépileptiques.

Certains sont des psychotropes GABAergiques tout comme les benzodiazépines : la gabapentine, la prégabaline ainsi que la tiagabine.

D'autres vont inhiber un ou plusieurs systèmes d'éveils, c'est le cas de certains antidépresseurs ainsi que de la plupart des antipsychotiques(33).

Etant donné les différents mécanismes d'action de ces molécules leur utilisation dans le cadre du traitement de l'insomnie chez un patient SAHOS est tout à fait envisageable. Néanmoins comme pour les hypnotiques antihistaminergiques, leur utilisation doit être limitée aux patients SAHOS traités, notamment par PPC.

De plus ces molécules se doivent d'être prescrites en cas de troubles psychiatriques ou neurologiques associés à l'insomnie, il convient d'utiliser ces molécules dans un souci d'économie de prescription d'un hypnotique classique. Pour rappel, lorsque l'insomnie n'est pas comorbide à ce type de troubles alors leur indication en vue de résoudre l'insomnie n'est pas justifiée.

### i) *Pharmacologie.*

#### **Antidépresseurs à potentialité sédativ.**

Les antidépresseurs à potentialité sédativ agissent par différentes mécanismes.

#### **Amitriptyline (LAROXYL®).**

L'amitriptyline est un antidépresseur imipraminiqu. Il possède également des effets atropiniques et des propriétés antalgiques indépendantes de son effet antidépresseur.

### **Miansérine (ATHYMIL®).**

La miansérine est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de noradrénaline. Il augmente la libération de la noradrénaline centrale par son effet  $\alpha_2$  antagoniste pré-synaptique.

Outre ses propriétés antidépressives, la miansérine possède une action anxiolytique et sédatrice et un effet régulateur du sommeil.

### **Mirtazapine (NORSET®).**

La mirtazapine est un antidépresseur, antagoniste  $\alpha_2$  présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale.

### **Trimipramine (SURMONTIL®) et Doxépine (QUITAXON®).**

La trimipramine est un antidépresseur, inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine. Les effets biochimiques, à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution de la recapture pré-synaptique de la noradrénaline, dont la transmission synaptique est facilitée. Son effet sédatif s'explique par la composante histaminergique de la molécule.

Une activité anticholinergique central et périphérique est à l'origine d'effets indésirables.

## **Antipsychotique.**

### **Cyamémazine (TERCIAN®).**

La cyamémazine fait partie de la famille des antipsychotiques neuroleptiques, ceux-ci possèdent des propriétés antidopaminergiques auxquelles sont imputés :

- l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique ;
- les effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

Dans le cas de la cyamémazine, cette activité antidopaminergique est d'importance moyenne ce qui signifie que l'activité antipsychotique est faible, ainsi les effets extrapyramidaux sont très modérés.

En plus de ces propriétés antipsychotiques, la cyamémazine possède également des propriétés antihistaminiques. Ce sont ces propriétés antihistaminergiques qui sont à l'origine d'une sédation.

### **Loxapine (LOXAPAC®).**

La loxapine est le chef de file de la famille des dibenzo-oxazépines, elle possède des propriétés antipsychotiques. Ces propriétés lui permettent de réduire les hallucinations et les délires, améliorant la cohérence de la pensée.

### **Quétiapine (XEROQUEL®).**

La quétiapine est un antipsychotique atypique. La quétiapine et son métabolite plasmatique actif chez l'Homme, la norquétiapine, se lient à un large éventail de récepteurs de neurotransmetteurs. Elles ont une affinité importante pour les récepteurs cérébraux de la sérotonine (5-HT<sub>2</sub>) et ceux de la dopamine D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>.

Grâce à ce double antagonisme des récepteurs, avec une sélectivité plus forte pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> par rapport aux récepteurs D<sub>2</sub>, qui contribue aux propriétés antipsychotiques cliniques et à la faible tendance de la quétiapine à engendrer des symptômes extrapyramidaux (EPS) par comparaison aux antipsychotiques typiques.

La quétiapine et la norquétiapine ont une affinité négligeable pour les récepteurs des benzodiazépines, mais une affinité importante pour les récepteurs histaminergiques et  $\alpha$ <sub>1</sub> adrénergiques, une affinité modérée pour les récepteurs  $\alpha$ <sub>2</sub> adrénergiques. Encore une fois c'est cet effet antihistaminergique qui est à l'origine d'une sédation.

f) *Hypnotique mélatoninergique.*

Une seule spécialité a obtenu une AMM pour le traitement de l'insomnie, il s'agit du Circadin® 2mg. C'est un médicament avec une galénique de comprimé à libération prolongée, indiqué uniquement chez les patients de plus de 55 ans.

i) *Pharmacologie.*

La mélatonine est une hormone endogène, fabriquée par la glande pinéale pendant la nuit. Sa sécrétion régule les rythmes quotidiens en fonction de la luminosité et informe l'organisme sur la saison selon les variations de la durée du jour.

La mélatonine joue un rôle d'agoniste sur les récepteurs de la mélatonine (MT1, MT2 et MT3) elle participe au contrôle des rythmes circadiens c'est-à-dire qu'elle permet de réduire la latence d'endormissement, améliore la qualité subjective du sommeil. De plus elle est aussi associée à un effet hypnotique.

Etant donné son mécanisme d'action et sa présence physiologique, la mélatonine ne présente aucune contre-indication à son utilisation en cas de SAHOS. Elle peut permettre de répondre à une demande spontanée au comptoir de l'office mais seulement en cas d'insomnie transitoire, de cause identifiée et sans nécessité de consultation médicale. Bien évidemment son usage doit être associé au respect le plus strict des conseils relatifs au sommeil.

ii) *Différentes présentations.*

**Spécialité pharmaceutique.**

La mélatonine est commercialisée en France en tant que médicament sous le nom de CIRCADIN® (Mélatonine 2mg cp LP), ce médicament dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus.



Illustration : Boite de Circadin® (50).

Avec l'âge on observe une réduction de la production de mélatonine endogène. C'est pourquoi de part ses propriétés sur le sommeil ainsi que la régulation des rythmes circadiens, la mélatonine peut améliorer significativement la qualité du sommeil notamment dans la population des 55 ans et plus.

En raison du rôle de la mélatonine sur le sommeil et la régulation des rythmes circadiens, ainsi que de la réduction de la production de mélatonine endogène associée à l'âge, la mélatonine peut efficacement améliorer la qualité du sommeil, en particulier chez les patients de plus de 55 ans qui souffrent d'insomnie primaire. Le médicament doit être pris après le repas du soir puisque les aliments modifient sa biodisponibilité.

### **Préparation magistrale.**

Celles-ci sont prescrites le plus couramment pour :

- Traiter le syndrome de retard de phase puisqu'à des doses plus élevées que précédemment de l'ordre de 5mg, la mélatonine permet de faciliter l'endormissement par une action soporifique (prise 15 à 30 minutes avant le coucher).
- Les troubles liés au décalage horaire, particulièrement lors de voyage vers l'est(50).

## Compléments alimentaires.

Ceux-ci sont autorisés en France à condition d'apporter moins de 2 mg de mélatonine par unité de prise.



Illustration : Exemples de compléments alimentaires retrouvés dans le commerce(51).

En 2012, les autorités de santé européennes (L'European Food Safety Authority EFSA ainsi que la Commission européenne) se sont prononcées sur certaines allégations santé des compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre(43) :

- soulager les effets subjectifs du décalage horaire, **à condition** de délivrer 0,5 mg de mélatonine par portion et d'être pris avant le coucher, le jour du départ et les jours suivant l'arrivée à destination ;
- réduire le temps nécessaire à l'endormissement, **à condition** de délivrer 1 mg de mélatonine par portion et d'être pris avant le coucher.

Néanmoins, les compléments alimentaires contenant de la mélatonine ne peuvent **PAS** prétendre :

- améliorer la qualité du sommeil ;
- aider à réguler les rythmes circadiens.

Ces revendications d'effets sont désormais interdites pour les compléments alimentaires contenant de la mélatonine.

### g) *Phytothérapie sédative.*

La phytothérapie peut prendre en charge certains troubles du sommeil, à condition que ceux-ci soient occasionnels avec une cause identifiée et/ou ne nécessitant pas de consultation médicale. La demande peut émaner d'un patient vis-à-vis d'un décalage horaire, d'un stress lié à une échéance ou encore d'erreurs hygiéno-diététiques.

Ainsi la phytothérapie est envisageable en cas de SAHOS traité, en complément du suivi des règles hygiéno-diététiques relatives au sommeil.

Il existe des drogues végétales ayant des propriétés sédatives ou permettant de lutter contre les symptômes du stress.

Parmi celles-ci, on retrouve comme plantes traditionnellement utilisées dans le cadre de troubles du sommeil ou d'insomnies temporaires : la racine de valériane, les sommités fleuries de passiflore, les cônes femelles de houblon, les parties aériennes d'eschscholtzia, les inflorescences de tilleul ainsi que les sommités fleuries de lavande officinale(51).

Néanmoins, d'après le Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) de l'Agence européenne du médicament (EMA), seul l'usage de la racine de valériane est bien établi.

« L'usage bien établi » d'une plante, signifie qu'il existe des données bibliographiques fournissant une preuve scientifique de leur efficacité et de leur sécurité lorsqu'ils sont utilisés de cette manière, et couvrant une période d'au moins 10 ans dans l'UE(51)

Les conclusions du HMPC ne concernent que les préparations contenant de la racine de valériane qui sont obtenues en séchant et en broyant (réduction en tout petits morceaux) ou en pulvérisant les parties souterraines de la plante, en extrayant le jus de la racine fraîche, et sous forme d'extraits secs ou fluides. Les extraits sont préparés en utilisant une technique d'extraction de composés de la matière végétale consistant à placer cette matière dans un solvant (tel que l'éthanol, le méthanol ou l'eau), pour en dissoudre les composés et former un extrait fluide. Pour les extraits secs, le solvant est ensuite évaporé.

Seule les préparations obtenues par ces techniques sont validées cliniquement en cas de troubles du sommeil. La valériane exerce des effets sur le cerveau entraînant

la relaxation et la somnolence ; elle permet une diminution du temps d'endormissement et une amélioration de la qualité du sommeil.

Il est recommandé de prendre par prise l'équivalent de 2 à 3 g de racine de valériane sous la forme d'un extrait, et ce jusqu'à quatre fois par jour.



Photo : Racine de valériane(50).

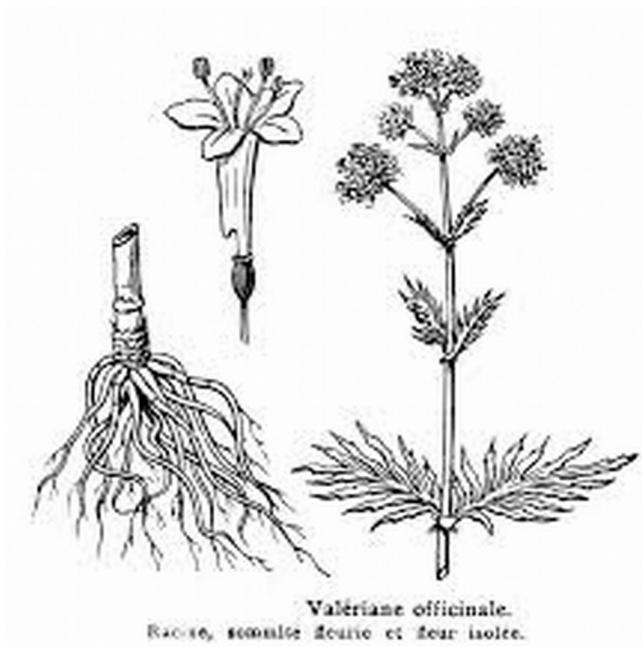


Illustration: Valériane officinale(50).

En ce qui concerne les autres drogues végétales, elles n'ont pas fait la preuve de leur efficacité clinique et sont donc employées seulement d'après les données de la tradition. «L'usage traditionnel» d'une plante, signifie que, bien qu'il n'y ait pas de preuves suffisantes issues d'essais cliniques, l'efficacité de ces médicaments à base de plantes est plausible et qu'il existe des preuves indiquant qu'ils sont utilisés en toute sécurité de cette façon depuis au moins 30 ans (dont au moins 15 ans au sein de l'UE).

## h) Aromathérapie

Selon l'HMPC de l'EMA, chez les adultes, l'huile essentielle de lavande officinale (*Lavandula angustifolia*, *Lavandula vera*, *Lavandula officinalis*) est traditionnellement utilisée en cas de troubles du sommeil à raison d'une à quatre gouttes/jour par voie orale. L'huile essentielle de Lavande peut aussi être utilisée par voie cutanée diluée dans un huile végétale et appliqué au niveau des poignets ou directement sur l'oreiller.

Les précautions d'emploi usuelles relatives aux huiles essentielles doivent être rappelées dans le cadre d'une dispensation. Ainsi il ne peut y avoir d'utilisation chez les femmes enceintes, les patients allergiques, épileptiques et asthmatiques.

En dehors des situations ci-dessus, l'utilisation de l'huile essentielle de lavande officinale chez un patient SAHOS ne présente pas de danger à condition que celui-ci soit traité et que son utilisation soit associée au suivi des règles hygiéno-diététiques relatives au sommeil. De plus son usage doit se limiter au cas d'insomnie transitoire, de cause identifiée et sans besoin de consultation médicale.



Image : Huile essentielle de Lavande Officinale(43).

### 3. **Thérapie cognitivo-comportementale.**

Dans le cadre de patients atteints de SAHOS ainsi que d'insomnie et traités par thérapie cognitivo-comportementale, quelques études ont été réalisées comme celle de Guilleminault C *et al.*, de 2006(55) et celle de Krakow *et al.*, de 2004(52). Malheureusement, ces études sont contradictoires, portent sur de petits effectifs et comportent des problèmes méthodologiques importants.

Ainsi il n'est pas possible de conclure à l'utilité véritable ou non de la TCC. Néanmoins, cette approche ne présente pas de contre-indication de par l'innocuité de son utilisation en cas de SAHOS et peut apporter dans un premier temps une réponse aux patients.

La thérapie psycho-comportementale repose sur une approche à la fois psychologique et comportementale en alliant différentes techniques dont l'association est efficace. Ainsi le clinicien emploiera des techniques de relaxation, de restructuration cognitive, d'éducation thérapeutique sous la forme d'hygiène du sommeil. A cela s'ajoutent deux techniques cognitivo-comportementales spécifiques et de hauts niveaux de preuve : le contrôle du stimulus et la restriction de sommeil.

La TTC a montré son efficacité à traiter les insomnies aiguës ou chroniques avec des effets plus durables que le traitement pharmacologique ; c'est d'ailleurs le traitement de première intention dans l'insomnie(53).

#### a) *Psycho-éducation comportementale.*

Il s'agit du respect de pratiques générales veillant à la physiologie du rythme veille-sommeil ou veillant au contrôle de l'environnement du patient. Cette prise en charge englobe l'environnement général du patient, ainsi que ses habitudes de vie : alimentation, activités, consommation de stimulants, exercice physique etc. Néanmoins cette prise en charge est souvent insuffisante lorsqu'elle est utilisée seule(33).

- Eviter les stimulants quelques heures avant le coucher.
- Eviter de regarder l'heure la nuit.
- Eviter l'alcool aux alentours du coucher.
- Exercice physique régulier.

- L'environnement doit être propice au sommeil : calme, silencieux, obscur et confortable.

### b) *Contrôle du stimulus.*

Il s'agit d'un ensemble de recommandations dans le but de conforter l'association entre la chambre, le lit et le sommeil. Grâce à cette technique, on va renforcer la composante circadienne du rythme veille-sommeil et faire en sorte de recréer une association mentale entre le coucher et le sommeil. Cette technique est primordiale, puisque bon nombre d'insomniaque associe la période juste avant le coucher à un moment d'appréhension et de frustration plutôt qu'au sommeil.

- Se coucher uniquement lorsque l'envie de dormir se fait sentir.
- Sortir du lit lorsque l'on est incapable de dormir.
- N'utiliser le lit que pour dormir, c'est-à-dire qu'il convient de ne pas y lire, ni y résoudre des problèmes.
- Se lever chaque jour à la même heure.
- Eviter les siestes.

### c) *Restriction de sommeil.*

Spontanément de nombreux patients souffrant d'insomnie vont avoir tendance à augmenter le temps passé au lit, ceci afin de diminuer les effets de l'insomnie. Cette stratégie va à long terme, fragiliser le sommeil et perpétuer le problème d'insomnie. La technique de restriction de sommeil a pour but de limiter le temps passé au lit au temps de sommeil estimé de sommeil actuel, l'estimation se fera à l'aide de l'agenda du sommeil. De cette manière, il est fort probable d'entraîner une privation de sommeil et par ce biais contribuer à la consolidation du sommeil. La restriction du temps de sommeil vise à produire un léger état de privation afin d'aider le patient à ressentir une fatigue et une somnolence au moment du coucher(54).

Par paliers de quelques jours à quelques semaines, la fenêtre de sommeil est progressivement augmentée de 15 à 20 minutes et ce jusqu'à retrouver la durée de sommeil optimale pour le patient.

#### d) *Relaxation.*

La relation permet pour le patient de se relâcher, elle permet de diminuer les tensions aussi bien sur le plan physique que psychologique. Les tensions musculaires, somatiques et les pensées intrusives relatives au sommeil sont libérées. Il existe plusieurs méthodes convergeant vers ce but comme la méditation, la relaxation musculaire etc. Pour que ces méthodes soient efficaces, elles doivent faire l'objet d'une pratique quotidienne et ce pendant plusieurs semaines.

#### e) *Thérapie cognitive.*

Il s'agit d'une thérapie recentrée sur les idées intrusives concernant le patient sur le sommeil. L'objectif de ces thérapies est de soulager le patient face à ses inquiétudes relatives au sommeil, à sa cause et à ses conséquences diurnes.

L'ensemble de ces différentes techniques convergent vers la modification des facteurs perpétuants l'insomnie et constituent ce qu'on nomme « thérapies cognitivo-comportementales » (TTC). La mise en place de cette TTC est relativement brève puisque la moyenne du temps de consultation se situe autour de 5-6 heures qui sont réparties sur 6 à 8 semaines. Bien évidemment, certains cas plus complexes que d'autres, nécessiteront un investissement temporel plus important.

Ces thérapies ont fait l'objet d'études tout d'abord dans le cadre de l'insomnie primaire (entre autres : Morin *et al.*, 2006, Irwin *et al.*, 20016). Il se trouve que ces travaux ont démontré l'amélioration par ces différentes approches de l'endormissement, du maintien du sommeil, du fonctionnement diurne ainsi que de l'amélioration plus modeste du temps total de sommeil.

Les thérapies psycho-comportementales et cognitives peuvent être mises en pratique de manière aussi bien individuelle que collective. De plus, il n'y a pas de restriction d'âge ni de type d'insomnie à leur pratique. L'étude de Vincent *et al.*, de 2001, montre que ces thérapies sont bien tolérées. Néanmoins, il se peut que la restriction du sommeil puisse provoquer une somnolence diurne excessive.

Concernant la pratique de l'hypnose ou encore de la méditation, celles-ci sont en cours d'évaluation.

## ***Conclusion.***

L'insomnie et le SAHOS sont des pathologies courantes et qui souvent coexistent puisque la prévalence de l'insomnie dans le SAHOS est de l'ordre de 42 à 67 %.

Ces pathologies peuvent retentir l'une sur l'autre par des mécanismes physiopathologiques qui sont encore mal connus.

Ainsi, à ce jour, étant donné la complexité des relations entre insomnie et SAHOS, il n'existe pas de consensus concernant la stratégie optimale de prise en charge de l'insomnie complexe associant SAHOS et insomnie(31).

On peut cependant rappeler qu'il semble dans un premier temps judicieux pour la prise en charge de l'insomnie avec SAHOS, qu'elle soit aiguë ou chronique de commencer la prise en charge du patient par un thérapie cognitivo-comportementale. Même si ces pratiques n'ont pas encore montré de preuve dans ce type d'insomnie lié au SAHOS, elle ne présentent pas de risque et peuvent aider certains patients.

Lorsque la TCC ne suffit pas, le clinicien pourra décider de prescrire une molécule hypnotique ; en prenant soin d'éviter la prescription de benzodiazépines qui pourraient aggraver le SAHOS par leur effet dépresseur respiratoire. Les apparentés aux benzodiazépines ont montré la preuve de leur efficacité et de leur innocuité en cas de SAHOS, de par leur demie-vie courte qui garantit l'absence d'effets résiduels diurnes. Elles constituent une alternative satisfaisante à condition de ne pas ancrer leur utilisation dans une routine pour le patient.

Il est également possible pour le clinicien de prescrire un hypnotique antihistaminergique, à condition que le patient soit suivi et pris en charge pour son SAHOS. En ce qui concerne les autres molécules hypnotiques, elles pourront être prescrites, notamment en cas d'association avec d'autres troubles psychologiques.

Enfin, dans le cadre d'une demande spontanée, les alternatives thérapeutiques que sont la mélatonine sous forme de complément alimentaire, la phytothérapie ainsi que l'aromathérapie peuvent être conseillées sans danger au comptoir. Le pharmacien d'officine se doit de rappeler les règles hygiéno-diététique aux patients concernant le sommeil et qui peuvent dans un premier temps aider le patient. De plus, concernant les médicaments sans ordonnance ou compléments alimentaires, le pharmacien doit

mentionner aux patients les règles d'usage les éventuelles mise en garde et de lui conseiller une consultation médicale en cas de non amélioration des symptômes sous deux semaines.

# Annexes.

## 1. Annexe 1 : Echelle de Somnolence d'Epworth.

### 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	0	1	2	3
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
<b>TOTAL</b>				

#### 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.

Figure : Questionnaire de somnolence d'Epworth d'après la référence (35).

## 2. Annexe 2 : Questionnaire de Berlin.

### RisqueZ-vous de faire des apnées du sommeil ?

Ce risque augmente avec l'âge et si vous êtes un homme

#### Répondez au Questionnaire de Berlin : évaluation du sommeil

Complétez votre taille \_\_\_\_\_ votre poids \_\_\_\_\_ votre âge \_\_\_\_\_ votre sexe \_\_\_\_\_

#### Catégorie 1

1. Est-ce que vous ronflez ?

- oui  
 non  
 je ne sais pas

Si vous ronflez ?

2. Votre ronflement est-il ?

- Légèrement plus bruyant que votre respiration  
 aussi bruyant que votre voix lorsque vous parlez  
 plus bruyant que votre voix lorsque vous parlez  
 très bruyant, on vous entend dans les chambres voisines

3. Combien de fois ronflez vous ?

- Presque toutes les nuits  
 3 à 4 nuits par semaine  
 1 à 2 nuits par semaine  
 1 à 2 nuits par mois  
 jamais ou presque aucune nuit

4. Votre ronflement a-t-il déjà dérangé quelqu'un d'autre ?

- oui  
 non

5. A-t-on déjà remarqué que vous cessiez de respirer durant votre sommeil ?

- Presque toutes les nuits  
 3 à 4 nuits par semaine  
 1 à 2 nuits par semaine  
 1 à 2 nuits par mois  
 jamais ou presque aucune nuit

#### Catégorie 2

6. Combien de fois vous arrive-t-il de vous sentir fatigué ou las après votre nuit de sommeil ?

- Presque tous les matins  
 3 à 4 matins par semaine  
 1 à 2 matins par semaine  
 1 à 2 matins par mois  
 jamais ou presque jamais

7. Vous sentez-vous fatigué, las ou peu en forme durant votre période d'éveil ?

- Presque toutes les jours  
 3 à 4 jours par semaine  
 1 à 2 jours par semaine  
 1 à 2 jours par mois  
 jamais ou presque jamais

8. Vous est-il arrivé de vous assoupir ou de vous endormir au volant de votre véhicule ?

- oui  
 non

Si oui, à quelle fréquence cela vous arrive-t-il ?

- Presque tous les jours  
 3 à 4 jours par semaine  
 1 à 2 jours par semaine  
 1 à 2 jours par mois  
 jamais ou presque jamais

#### Catégorie 3

9. Souffrez-vous d'hypertension artérielle ?

- oui  
 non  
 je ne sais pas

INDICE IMC = (voir tableau)

#### Evaluation des Questions :

n'importe quelle réponse à l'intérieur d'un cadre est une réponse positive

#### Evaluation des Catégories :

- La catégorie 1 est positive avec au moins 2 réponses positives aux question 1 à 5  
La catégorie 2 est positive avec au moins 2 réponses positives aux question 6 à 8  
La catégorie 3 est positive avec au moins 1 réponse positive et/ou un IMC > 30

#### Résultat final

Au moins 2 catégories positives indiquent une forte probabilité d'apnée du sommeil

Figure : Questionnaire de Berlin, principalement utilisé dans les pays anglo-saxons d'après la référence (34).



## 4. Annexe 4 : Questionnaire pour l'Index de Sévérité de l'Insomnie.

Index de Sévérité de l'Insomnie (ISI)

Nom : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Pour chacune des questions, veuillez encercler le chiffre correspondant à votre réponse.

1. Veuillez estimer la **SÉVÉRITÉ** actuelle (dernier mois) de vos difficultés de sommeil.

a. Difficultés à s'endormir :

Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

b. Difficultés à rester endormi(e) :

0	1	2	3	4

b. Problèmes de réveils trop tôt le matin :

0	1	2	3	4

2. Jusqu'à quel point êtes-vous **SATISFAIT(E)/INSATISFAIT(E)** de votre sommeil actuel ?

Très Satisfait	Satisfai	Plutôt Neutre	Insatisfait	Très Insatisfait
0	1	2	3	4

3. Jusqu'à quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil **PERTURBENT** votre fonctionnement quotidien (p. ex., fatigue, concentration, mémoire, humeur) ?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

4. À quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont **APPARENTES** pour les autres en termes de détérioration de la qualité de votre vie ?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

5. Jusqu'à quel point êtes-vous **INQUIET(ÈTE)/préoccupé(e)** à propos de vos difficultés de sommeil ?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

Copyright C. Morin (1993)

**Échelle de correction/interprétation :**  
 Additionner le score des sept items (1a+1b+1c+2+3+4+5) = \_\_\_\_\_  
 Le score total varie entre 0 et 28  
 0-7 = Absence d'insomnie  
 8-14 = Insomnie sub-clinique (légère)  
 15-21 = Insomnie clinique (modérée)  
 22-28 = Insomnie clinique (sévère)

Figure : Questionnaire pour calculer l'index de sévérité de l'insomnie d'après la référence (33).

## 5. Annexe 5 : Schématisation des mécanismes d'action des médicaments hypnotiques.

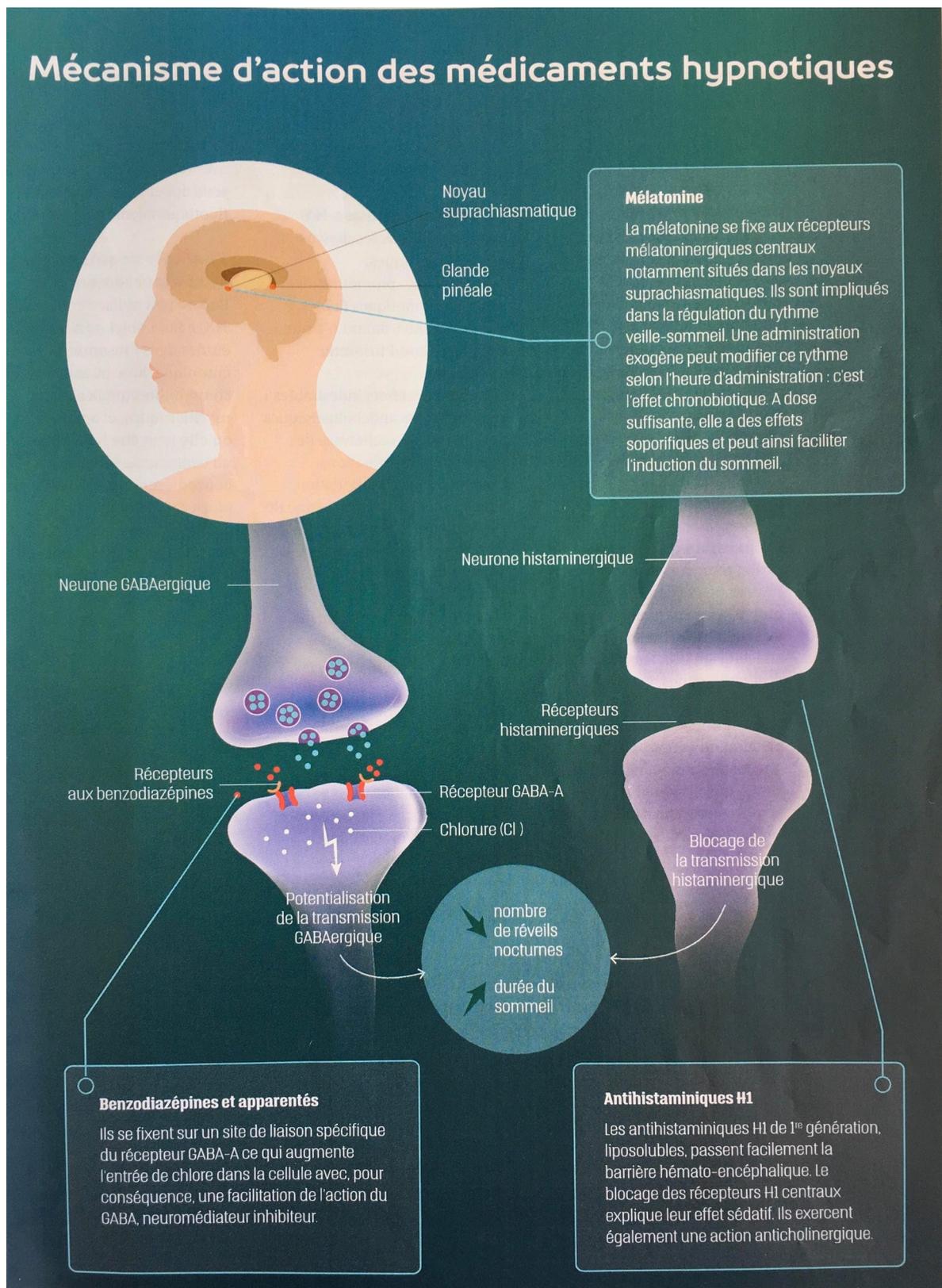


Figure : Schématisation des mécanismes d'action des différents traitements hypnotiques(50).

## IV. ***Bibliographie.***

1. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Site internet consulté le 02/08/2019.
2. Destors M, Tamisier R, Galerneau L-M, Lévy P, Pépin J-L. Physiopathologie du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil et de ses conséquences cardio-métaboliques. *Presse Médicale*. 2017;46(4):395-403.
3. Dr Saint-Pierre F. Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire. HAS; 2006. Report No.: 11.05.02.
4. SPLF. Recommandations pour la Pratique Clinique. *Rev Mal Respir*. 2010;27(7):806-833.
5. Meurice J-C. Communiqué: SAOS: le bon traitement pour le bon patient. SFRMS. Site internet de la SFRMS consulté le 12/10/2019.
6. Takatochi K, Floras J, Bradley D. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. A bidirectional Relationship. *Circulation*. 2012;(126):1495-1510.
7. Besnard S. Contrôle neurologique des voies aériennes supérieures : nouvelles pistes thérapeutiques ? *Rev Mal Respir*. 2006;23:7S87-89.
8. Afonso Delgado L, Micoulaud Franchi J-A, Monteyrol P-J, Philip P. Traitement du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil par stimulation nerveuse implantable. *Presse Médicale*. 2016;45(2):183-192.
9. Heinzer R. Épidémiologie, populations à risque et phénotypes cliniques du syndrome d'apnées du sommeil. *Presse Médicale*. 2017;46(4):388-394.
10. Collège des enseignants de pneumologie. item 108: Troubles du sommeil de l'adulte. In: *Pneumologie - Référentiel pour la préparation de l'ECN*. 6<sup>e</sup> éd.S-EDITIONS; 2019 :1-15.
11. Michel Billiard, Yves Dauvilliers. *Les troubles du sommeil*. 3<sup>e</sup> éd. Elsevier Masson SAS; 2019.
12. Heinzer R, Aubert J-D. Syndrome d'apnées obstructives du sommeil. *Forum Med Suisse*. 2007;(7):686-691.
13. Chalumeau F. SAOS de l'adulte : les explorations du sommeil par polygraphie et polysomnographie. *Lett ORL Chir Cervico-Faciale*. 2012;(330):14-18.
14. HAS. Texte court du rapport d'évaluation technologique. Place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil. 2012.

15. Vézina Jean-Philippe. Le syndrome d'apnée du sommeil chez l'adulte. Approches chirurgicales et sélection des patients. Journée de formation SCS 2018; 2018; CHU de Québec - Université Laval.
16. Battu Valérie. L'apnée du sommeil. Actual Pharm. 2013;(522):57-60.
17. Harbison J, O'Reilly P, Mc Nicholas W. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome. Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. Chest. 2000;(118):591-595.
18. Marrakchi S, Kammoun I, Kachboursa S. Syndrome d'apnée du sommeil et troubles du rythme cardiaque. Rev Pneumol Clin. oct 2015;71(5):275-281.
19. Foucher A. Conséquences cardiovasculaires des apnées du sommeil. Néphrologie Thérapeutique. 2007;3(7):463-473.
20. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea–hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. The Lancet. 2005;365(9464):1046-1053.
21. Meurice J-C. Physiopathologie du syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Rev Mal Respir. 2002;(19):4S33-43.
22. D'Ortho M-P. Syndromes d'apnées du sommeil chez l'insuffisant cardiaque. Sang Thromb Vaiss. 2010;22(8):415-420.
23. Trédaniel J. VIDAL Recos: Syndrome d'apnées obstructives du sommeil: Prise en charge. VIDAL Recos : Recommandations en pratique - 185 stratégies thérapeutiques. 6<sup>e</sup> éd. VIDAL Edition ; 2016.
24. Nguyễn-Plantin X-L, Fleury B. Prise en charge du syndrome d'apnées obstructives de l'adulte : diagnostic et traitements. Arch Mal Coeur Vaiss - Prat. 2012; (207):10-16.
25. Reynard C-J. Pression positive continue : un traitement pour le long terme. Rev Médicale Suisse. 2009;5:1065-1068.
26. Billiard M, Dauvilliers Y. Insomnie. EMC - Neurol. 2004;1(3):209-222.
27. Haute Autorité de Santé. Evaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour la prise en charge du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) chez l'adulte. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux – Volet médico-technique et évaluation économique. Saint-Denis La plaine : HAS ; 2019.

28. Budowski M, Caillol M, Combes N, Franco P. Évaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux – Volet médico-technique et évaluation économique. HAS; 2014 p. 1-198.
29. Le traitement de l'apnée du sommeil. L'Assurance Maladie. Site internet Ameli.fr consulté le 02/09/2019.
30. Besnainou G. Les orthèses d'avancée mandibulaire. Médecine Sommeil. 2016;13(3):130-134.
31. Mollo J-L. Insomnie et syndrome d'apnée obstructive du sommeil : une liaison dangereuse. Médecine Sommeil. 2014;11(4):197-205.
32. Sftg - Has. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale - Recommandations. Médecine Sommeil. déc 2007;4(14):5-27.
33. Isabelle Poirot, Carmen M. Schröder. sommeil, rythmes et psychiatrie. Dunod; 2016.
34. American Psychiatric Association. DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5<sup>e</sup> éd. Elsevier Masson SAS; 2015.
35. Poirot I, Brion A. Prise en charge de l'insomnie chronique. Lett Psychiatre. 2016;12(2):44-46.
36. SFTG - HAS. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale - Argumentaire. 2007 p. 5-27.
37. Richard N. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. ANSM; 2017 :1-60.
38. EMCDDA: Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Benzodiazépines. Site internet consulté le 13/12/2019.
39. Assurance Maladie. Choix d'une benzodiazépine. 2014. Site internet Ameli.fr consulté le 21/11/2019.
40. Guilleminault C, Davis K, Huynh NT. Prospective randomized study of patients with insomnia and mild sleep disordered breathing. Sleep. 2008;(31):1527-1533.
41. Orsini J-C, Pellet J. Introduction biologique à la psychologie. Bréal; 2016.
42. Beaumont M, Batejat D, Coste O, et al. Effects of zolpidem and zaleplon on sleep, respiratory patterns and performance at a simulated altitude of 4,000 m. Neuropsychobiology. 2004;(49):154-162.

43. Zoya S. Medicinal value of mimosa pudica as an anxiolytic and antidepressant: a comprehensive review. *World J Pharm Pharm Sci*. 2016;5(3):420-432.
44. Walsh J, Visser C, Maddison K, Bharat C, Hillman D, Eastwood P. The effect of temazepam on assessment of severity of obstructive sleep apnea by polysomnography. *Sleep Breath*. 2019;23(1):45-56.
45. Jennum P, Baandrup L, Tonnesen P, Ibsen R, Kjellberg J. Mortality and use of psychotropic medication in sleep apnoea patients: a population-wide register-based study. *Sleep Med*. 2018;(43):19-24.
46. Carberry J, Grunstein R, Eckert D. The effects of zolpidem in obstructive sleep apnea - An open-label pilot study. *J Sleep Res*. 2019;28(6):27-34.
47. Linselle M, Montastruc F, Jantzen H, Valnet-Rabier M, Haramburu F, Coquerel A, et al. Drugs and Sleep Apneas ? A review of the French Pharmacovigilance database. *Therapie*. 2015;70(4):347-350.
48. Roehrs TA, Randall S, Harris E, Maan Renee, Roth T. Twelve Months of Nightly Zolpidem Does Not Lead to Dose Escalation: A Prospective Placebo-Controlled Study. *Sleep*. 2011;34(2):207-212.
49. Faure S. Les antihistaminiques H1. *Actual Pharm*. 2009;(490):49-52.
50. Blanc A, Collin A-H. Formation ordonnance: L'insomnie. *Monit Pharm*. 2019;2(3274):1-14.
51. Rouger C, Derbré S. Proposer les solutions de phytothérapie adaptées pour combattre les troubles du sommeil. *Actual Pharm*. 2014;53(541):47-52.
52. Krakow B, Melendrez D, Lee S, Warner T, Clark T, Sklar D. Refractory insomnia and sleep disordered breathing: a pilot study. *Sleep Breath*. 2004;(8):15-29.
53. Poirot I. Place des thérapies comportementales dans la prise en charge des insomnies. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2012;170(3):202-207.
54. Bouchard M, Reich M. Insomnias in oncology: screening and management. *Bull Cancer (Paris)*. 2012;99(5):571-579.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE.  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE.

Année Universitaire 2019/2020.

**Nom** : Hector.

**Prénom** : Nolwen.

**Titre de la thèse** : Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil : physiopathologie, diagnostic et traitements. Une liaison dangereuse avec l'insomnie. .

**Mots-clés** : Facteurs de risque, physiopathologie, conséquences cardio-vasculaires, polysomnographie, ventilation à pression positive continue, orthèse d'avancée mandibulaire, chirurgie, règles hygiéno-diététiques, hypnotiques, alternatives thérapeutiques.

---

**Résumé** :

Le syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil est une pathologie méconnue en officine puisqu'il n'existe pas de traitement pharmacologique pour la prendre en charge. A l'inverse les problèmes d'insomnie sont un sujet courant au comptoir. Ces deux pathologies peuvent retentir l'une sur l'autre par des mécanismes physiopathologiques complexes ; c'est pourquoi il est primordial de les prendre en compte l'une et l'autre lors de la délivrance mais également lors du conseil officinal. Cette thèse s'intéresse à la liaison dangereuse que constitue le SAHOS et l'insomnie, ainsi qu'à leur possibilités thérapeutiques.

---

**Membres du jury** :

**Président** : M. Dine Thierry.

Professeur de Pharmacie clinique, PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lille.  
Praticien hospitalier au CH de Loos-Haubourdin.

**Assesseur, directeur de thèse** : M. Gressier Bernard.

Professeur de Pharmacologie, PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lille.  
Praticien hospitalier au CH d'Armentières.

**Membre extérieur** : Mme Hochart Caroline.

Pharmacienne Gérante de Pharmacie à Usage Hospitalière, PH, Hôpital Privé La Louvière à Lille.