

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2018

THESES 2018/TOU3/2085

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement  
par

**LINSELLE Mélanie**

**LES APNEES DU SOMMEIL D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE :  
ANALYSE DES DONNEES NATIONALES ET MONDIALES DE  
PHARMACOVIGILANCE (BNPV ET VIGIBASE)**

Date de soutenance : 31 Octobre 2018

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur DESPAS Fabien  
Co directeur de thèse : Madame le Professeur SALLERIN Brigitte

**JURY**

Président : Professeur SALLERIN, Brigitte  
1er assesseur : Docteur DESPAS, Fabien  
2ème assesseur : Docteur CAPOUL, Carole



**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 08 janvier 2018

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maitres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JULLIARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
		M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

---

---

# REMERCIEMENTS

---

---

**Madame le Professeur Brigitte SALLERIN,  
Professeur des Universités, pharmacien hospitalier,**

*Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et d'accepter de juger ce travail. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.*

**Monsieur le Docteur Fabien DESPAS,  
Maitre de conférences des Universités, pharmacien hospitalier,**

*Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse et de m'avoir accordé votre confiance pour mener à bien ce projet. Je vous remercie infiniment, pour m'avoir guidée, conseillée et pour la réactivité dont vous avez fait preuve tout au long de sa réalisation.*

**Madame le Docteur Carole CAPOUL,  
Pharmacien d'officine,**

*Je te remercie pour tes conseils et d'avoir eu la gentillesse d'accepter d'être dans mon jury.*

**Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC,  
Professeur des Universités, médecin hospitalier,**

*Je vous remercie pour m'avoir accueilli dans votre laboratoire et permis de travailler sur ces études. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre disponibilité, vos précieux conseils, ainsi que pour le temps que vous avez accordé à ce travail.*

**A mon grand « petit » frère, Grégoire,**

*Pour tes encouragements, pour avoir toujours cru en moi et pour ton soutien indéfectible. Tu as ta responsabilité dans toutes mes réussites et je n'aurais jamais assez de mots pour te dire à quel point je t'aime. Merci tout simplement d'avoir toujours été là.*

**A mon grand frère, Benoit,**

*Pour avoir été comme un deuxième père, un exemple et une source d'inspiration. Je te remercie pour tous tes conseils avisés, et pour avoir été un modèle de réussite, tant professionnellement que personnellement, qui me pousse à aller toujours plus loin. Je t'aime profondément.*

**A mes parents, Sabine et Christophe,**

*Je vous remercie pour m'avoir toujours laissé libre de faire mes propres choix, et pour le soutien matériel que vous m'avez apporté tout au long de mes études, qui m'a permis de les réaliser dans de bonnes conditions.*

**A ma binôme, ma colocataire, mon amie, Carole,**

*Tu m'as accompagné durant toutes mes études, grâce à toi les révisions ont été bien plus sympa et les soirées plus joyeuses. Je te remercie pour ton grand soutien dans les épreuves que j'ai pu traverser, ton amitié et tous ces bons moments que nous partageons. J'associerais toujours mes années d'étude à notre grande amitié...*

**A mes VIPs, Diane et Laura,**

*Merci pour tous ces moments que nous partageons depuis le lycée. Beaucoup de choses se sont passées dans nos vies respectives depuis ces 15 dernières années, mais quoiqu'il arrive, vous êtes toujours là. Je vous remercie pour m'avoir toujours soutenue, chacune à votre façon, dans les bons comme les mauvais moments et pour tous ces souvenirs à jamais gravés dans ma mémoire.*

**A ma voisine de concours, Anne-So,**

*Nos noms de famille m'ont permis de faire ta connaissance, mais tu es maintenant devenue bien plus qu'une voisine d'examen. Je te remercie pour ton énergie, ton entrain et ta force. Merci pour tous ce que tu me fais découvrir, tous ce que tu m'apprends, et ta joie de vivre à toute épreuve.*

**A ma plus belle rencontre sur Paris, Solène,**

*Seulement 3ans que l'on se connait et pourtant j'ai l'impression de te connaitre depuis toujours. Je te remercie profondément pour ta grande écoute, ta générosité, ton grand cœur et ton soutien. Merci pour tout ce que tu m'apprends professionnellement et personnellement. Merci également pour tous ces moments que nous partageons ; nos discussions interminables lors de nos ballades à la découverte de Paris, nos remises en question, nos projets et nos rêves...*

**A tous mes collègues et ex collègues de Sanofi, qui pour la plupart, sont désormais plus que des collègues**

*Je vous remercie pour tous ces supers afterworks, ces discussions enrichissantes et tous ces bons moments que nous partageons quotidiennement. J'ai conscience de l'immense chance que j'ai de travailler dans une ambiance de travail si agréable et cela grâce à vous.*

---

---

# TABLE DES MATIERES

---

---

<b>Remerciements .....</b>	<b>4</b>
<b>Table des tableaux .....</b>	<b>9</b>
<b>Table des figures.....</b>	<b>10</b>
<b>Table des annexes .....</b>	<b>11</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>12</b>
<b>Introduction générale.....</b>	<b>14</b>
<b>Partie I : Le syndrome des apnées du sommeil .....</b>	<b>15</b>
<b>I. Historique .....</b>	<b>15</b>
<b>II. Définitions .....</b>	<b>15</b>
A. Types d'apnées du sommeil.....	15
B. Evènements respiratoires anormaux nocturnes.....	16
C. Diagnostique .....	16
<b>III. Epidémiologie.....</b>	<b>18</b>
A. Prévalence mondiale .....	19
B. Prévalence en France .....	19
C. Prévalence en fonction du genre .....	19
D. Prévalence en fonction de l'âge.....	20
<b>IV. Physiopathologie .....</b>	<b>20</b>
<b>V. Critères de sévérité .....</b>	<b>22</b>
A. Gravité de la somnolence diurne .....	23
B. IAH.....	23
<b>VI. Facteurs prédisposant.....</b>	<b>23</b>
<b>VII. Traitements.....</b>	<b>24</b>
<b>VIII. Complications .....</b>	<b>25</b>
A. L'hypertension artérielle .....	26
B. Maladies cardiovasculaires .....	26
<b>PARTIE II : Apnee du sommeil d'origine medicamenteuse, étude pilote dans la Base Nationale de PharmacoVigilance .....</b>	<b>27</b>
<b>I. Introduction .....</b>	<b>27</b>
<b>II. Matériels et méthodes.....</b>	<b>27</b>
A. Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) .....	27

B.	Définitions .....	27
C.	Méthodologie.....	30
<b>III.</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>30</b>
<b>IV.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>33</b>
<b>V.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>35</b>
<b>PARTIE III : Apnées du sommeil d'origine médicamenteuse, étude dans la base mondiale de pharmacovigilance (Vigibase) .....</b>		<b>36</b>
<b>I.</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>36</b>
<b>II.</b>	<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>36</b>
A.	Type d'enquête .....	36
B.	Données sources .....	36
C.	Recueil des données.....	39
D.	Analyses statistiques.....	40
<b>III.</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>41</b>
<b>IV.</b>	<b>Description des cas .....</b>	<b>43</b>
A.	Etudes cas/non cas .....	46
B.	Etude de sensibilité .....	47
<b>V.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>47</b>
<b>VI.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>50</b>
<b>Conclusion générale.....</b>		<b>51</b>
<b>Bibliographie .....</b>		<b>52</b>
<b>Annexes .....</b>		<b>57</b>

---

---

## TABLE DES TABLEAUX

---

---

Tableau 1 : Recommandations pour le scorage des ERAN.....	16
Tableau 2 : Evaluation de la prévalence du SAOS dans la population générale dans trois grandes cohortes (16).....	19
Tableau 3 : Niveau de gravité en fonction de la somnolence diurne .....	23
Tableau 4 : Niveau de gravité en fonction de l'IAH (19) .....	23
Tableau 5 : Indications du traitement par PPC d'après les recommandations des sociétés savantes (21).....	25
Tableau 6 : Imputabilité des effets indésirables médicamenteux : critères chronologiques .....	29
Tableau 7 : Imputabilité des effets indésirables médicamenteux : critères sémiologiques (25) .....	29
Tableau 8 : Imputabilité intrinsèque des effets indésirables médicamenteux .....	30
Tableau 9 : Principales caractéristiques des 6 notifications d'apnées du sommeil retrouvées dans la BNPV entre 1985 et 2014. ....	32
Tableau 10 : Tableau de contingence concernant le calcul de ROR. ....	41
Tableau 11 : Principales caractéristiques des 3 325 notifications d'apnées du sommeil enregistrées dans Vigibase® jusqu'au 01 mai 2015 et des effets indésirables associés. ....	44
Tableau 12 : Nombre et pourcentage des systèmes de classe et des classes de médicaments impliqués dans les 3 325 cas, selon la classification ATC.....	45
Tableau 13 : Médicaments suspects (avec une fréquence > 2%) dans VigiBase® et mention (oui ou non) du mot "Syndrome d'apnée du sommeil" dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament. ....	46
Tableau 14 : Valeurs ROR pour les médicaments et les classes pharmacologiques (ATC niveau 5) suspects (> 2%).....	47

---

---

## TABLE DES FIGURES

---

---

Figure 1 : Proposition de stratégie diagnostique chez un patient adulte adressé en consultation pour suspicion de SAHOS (11) .....	18
Figure 2 : Schéma des voies aériennes supérieures en coupe sagittale médiane ...	20
Figure 3 : Image par résonance magnétique sagittal médian (IRM) chez un sujet normal (à gauche) et chez un patient souffrant d'AOS grave (à droite).....	21
Figure 4 : Sélection du terme MedDRA .....	39
Figure 5 : Sélection des cas .....	42
Figure 6 : Répartition annuelle des 3 325 notifications de « sleep apnoea syndrome » sélectionnés dans Vigibase® jusqu'au 01 mai 2015. ....	43

---

---

## TABLE DES ANNEXES

---

---

ANNEXE I : Echelle de somnolence d'EPWORTH .....	57
ANNEXE II : Echelle de somnolence de KAROLINSKA.....	58
ANNEXE III : Drugs and sleep apneas ? A review of the french pharmacovigilance database.....	59
ANNEXE IV : Can drugs induce or aggravate sleep apneas? A case-noncase study in VigiBase® , the WHO pharmacovigilance database .....	64

---

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

---

AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdiens
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ARAI	: Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2
ATC	: Anatomique thérapeutique et chimique
BNPV	: Base nationale de pharmacovigilance
CRPV	: Centre régional de pharmacovigilance
DCI	: Dénomination commune internationale
ECG	: Electrocardiogramme
EEG	: Electroencéphalogramme
EIM	: Effet indésirable médicamenteux
EMG	: Electromyogramme
EOG	: Electro-oculogramme
ERAN	: Evénements respiratoires anormaux nocturnes
HLGT	: High level group term (termes de groupes de haut niveau)
HLT	: High level term (termes de haut niveau)
HTA	: Hypertension artérielle
IAH	: Index Apnées-Hypopnées
IC	: Intervalle de confiance
ICH	: International conference on harmonisation (Conférence internationale sur l'harmonisation)
IMC	: Indice de Masse Corporel
InVS	: Institut de veille sanitaire
Irdes	: Institut de recherche et documentation en économie de la santé
LLT	: Low level terms (termes de bas niveaux)
MedDRA	: Medical dictionary for regulatory activities (dictionnaire médical pour les activités de réglementation)
OAM	: Orthèse d'avancée mandibulaire
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PaCO <sub>2</sub>	: Pression artérielle en CO <sub>2</sub>
PGV	: Polygraphie ventilatoire
PPC	: Pression positive continue

PSG : Polysomnographie  
PT : Preferred term (Termes préférés)  
RCP : Résumé caractéristique des produits  
ROR : Reporting odds-ratio (rapport de cotes)  
SACS : Syndrome des apnées centrales du sommeil  
SAHS : Syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil  
SAOS : Syndrome des apnées obstructives du sommeil  
SAS : Syndrome d'apnées du sommeil  
SNC : Système nerveux central  
SOC : System organ class (classe système et organe)  
TILE : Test itératif de latence d'endormissement  
UMC : Uppsala monitoring centre (centre de surveillance d'Uppsala)  
VAS : Voies aériennes supérieures

---

---

## INTRODUCTION GENERALE

---

---

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est un trouble du sommeil caractérisé par des événements respiratoires nocturnes anormaux tel qu'un arrêt du flux respiratoire ou une diminution de ce flux. Ce syndrome très souvent associé à l'hypertension artérielle a également été associé à un risque accru d'insuffisance cardiaque, de maladie artérielle coronaire, d'infarctus du myocarde, d'hypertension pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral et d'arythmies.

Cependant, très peu d'études ont examiné le rôle des médicaments dans ce syndrome.

Après avoir revue la maladie des apnées du sommeil et les méthodes de prise en charge, je présenterai deux études que j'ai réalisées au cours de mes stages au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse. Une première étude pilote réalisée dans la base nationale de pharmacovigilance (BnPV) a permis d'obtenir un travail préliminaire et exploratoire du rôle éventuel des médicaments dans ce syndrome. La deuxième étude s'inscrit dans une recherche descriptive que nous avons effectuée dans la base de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase®) qui a pour but d'identifier les principaux médicaments et classes pharmacologiques à l'origine des apnées du sommeil.

---

# PARTIE I : LE SYNDROME DES APNEES DU SOMMEIL

---

## I. Historique

Historiquement, les apnées du sommeil sont décrites depuis l'Antiquité. Dionysius, tyran de Syracuse, obèse, avait des difficultés pour respirer pendant son sommeil et ses serviteurs lui enfoncer dans la chair de longues aiguilles pour interrompre ses somnolences diurnes. (1)

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) trouve son origine en 1956, dans le syndrome de Pickwick, faisant référence au personnage *Fat Joe*, du roman *The Pickwick Papers*, de Charles Dickens. Ce syndrome associe obésité, somnolence diurne excessive, et cyanose. (2,3)

En 1965, Henri Gastaut, neurologue français, montre en utilisant des études polygraphiques pour la première fois, des arrêts répétés de la respiration pendant le sommeil de patients atteints du syndrome de Pickwick. Dès lors le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) trouve son individualité et un nouveau groupe nosologique est défini : les troubles respiratoires induits par le sommeil. (4)

Par la suite, Christian Guilleminault, en 1976, met l'accent sur les conséquences du SAOS et décrit ses manifestations diurnes et nocturnes. (5,6)

## II. Définitions

Le SAS est défini comme un trouble du sommeil caractérisé par l'apparition d'événements respiratoires anormaux nocturnes (ERAN).

### A. Types d'apnées du sommeil

Le SAS est divisé en 3 sous-groupes :

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), le plus fréquent, il représente 84% des SAS.

Le syndrome d'apnées centrales du sommeil (SACS), beaucoup plus rare, il ne représente que 0.4% des SAS.

Le syndrome d'apnées mixtes du sommeil, représente 15% des SAS. (7)

## B. Evènements respiratoires anormaux nocturnes

Les définitions des ERAN sont régulièrement mises à jour. Les règles de scoring selon les recommandations de l'American Academy of Sleep Medicine (AASM) de 2012 sont listées dans le tableau 1. (8,9)

APNEE			HYPOPNEE
-chute d'au moins 90% du flux respiratoire			-diminution d'au moins 30% du flux respiratoire,
-pendant une durée d'au moins 10 secondes			-pendant une durée d'au moins 10 secondes,
			-diminution de la saturation en oxygène supérieur ou égale à 3% et/ou un microéveil.
obstructive	centrale	mixte	obstructive
présence d'efforts respiratoires	disparition des mouvements ventilatoires	efforts respiratoires absents dans la partie initiale de l'évènement mais présent dans la seconde	-ronflements pendant l'évènement -augmentation de l'aplatissement inspiratoire de la pression nasale ou du signal de flux de l'appareil de ventilation, en comparaison avec la respiration basale, -mouvements thoraco-abdominaux en décalage de phase pendant l'évènement

Tableau 1 : Recommandations pour le scoring des ERAN

## C. Diagnostique

Le SAOS est défini par la présence des critères A ou B et du critère C :

- 1) Critère A : somnolence diurne excessive, non expliquée par d'autres facteurs

Le dépistage de la somnolence diurne est réalisé grâce à l'interrogatoire du patient, l'utilisation d'échelles subjectives et la réalisation de mesures objectives.

Les échelles subjectives les plus utilisées aujourd'hui sont l'échelle de somnolence d'Epworth (annexe I) et du Karolinska (annexe II). Dans les tests objectifs, le test itératif de latence d'endormissement (TILE) mesure à l'aide d'un

électroencéphalogramme (EEG), la durée entre la mise en condition adapté au sommeil du patient et l'entrée effective dans le sommeil.

2) Critère B : au moins deux des éléments suivants, non expliquée par d'autres facteurs

- Ronflement sévère quotidien,
- Étouffement ou suffocation pendant le sommeil,
- Eveils répétés pendant le sommeil,
- Sommeil non réparateur,
- Fatigue diurne,
- Troubles de la concentration,
- Nycturie (> 1 miction par nuit).

3) Critère C : enregistrement pendant le sommeil

Le patient doit présenter un index apnée et/ou hypopnée (IAH), correspondant au nombre d'apnée et ou d'hypopnée effectué par heure de sommeil, supérieure ou égale à 5 (IAH $\geq$ 5) pour poser le diagnostic de SAOS. La valeur seuil minimal a été basée sur des données épidémiologiques qui suggèrent que des effets minimes pour la santé peuvent être observés à partir d'un IAH de cinq.

L'enregistrement nocturne doit être réalisé et analysé par un personnel médical ou paramédical formé à ces techniques. La validation de l'examen incombe à un médecin formé et doit être confrontée à l'évaluation clinique. L'enregistrement peut être réalisé par polysomnographie (PSG) ou polygraphie ventilatoire (PGV). Cependant, la polygraphie respiratoire peut être utilisée dans le diagnostic seulement chez l'adulte en présence d'une présomption clinique élevé de SAOS.

La PSG permet l'enregistrement, pendant une nuit entière, d'au moins 6 signaux avec au minimum 3 électroencéphalogramme (EEG) qui mesure l'activité électrique du cerveau, 1 électromyogramme (EMG) qui mesure l'activité électrique des nerfs et des muscles et 2 électro-oculogrammes (EOG) qui recueille les mouvements des yeux. Lors de la polysomnographie, on mesure aussi fréquemment le rythme cardiaque (ECG), le flux d'air nasobuccal, les mouvements thoraciques et abdominaux, et la température du corps.

La PGV permet l'enregistrement de 5 signaux, dont le débit aérien nasobuccal, les mouvements respiratoires thoraco-abdominaux, l'oxymétrie, la fréquence cardiaque ou l'ECG, et la position corporelle. (10,11)

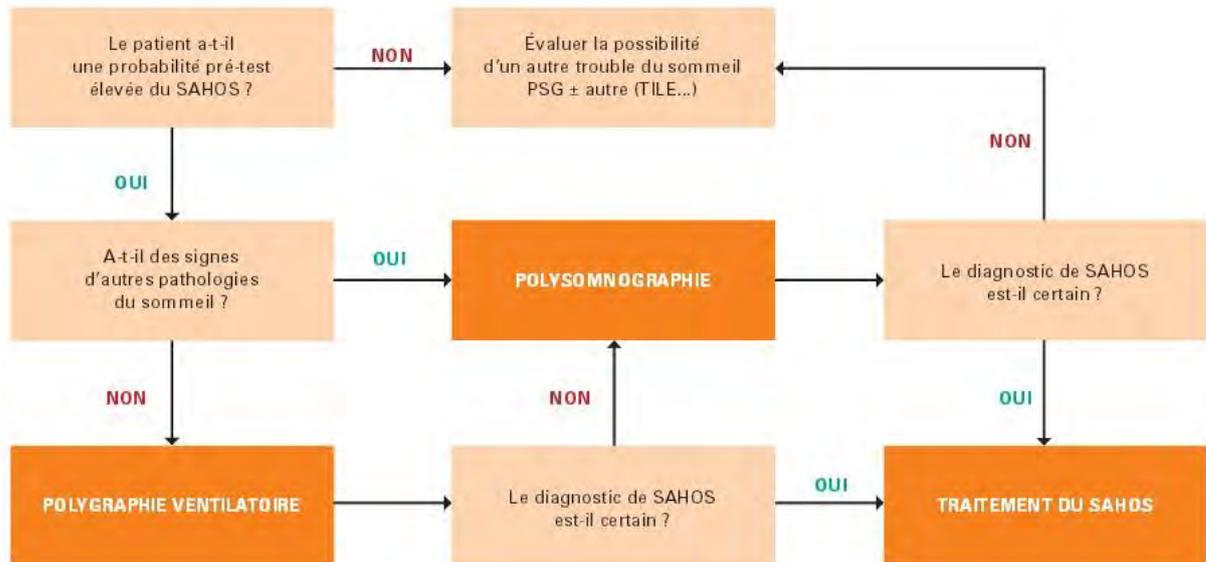


Figure 1 : Proposition de stratégie diagnostique chez un patient adulte adressé en consultation pour suspicion de SAHOS (11)

Les caractéristiques associées au SAOS sont :

- Les ronflements,
- L'obésité,
- L'hypertension artérielle systémique,
- L'hypertension artérielle pulmonaire,
- La fragmentation du sommeil,
- Les arythmies cardiaques liées au sommeil,
- Les angines nocturnes,
- Les insomnies,
- Les reflux gastro-œsophagiens,
- La qualité de vie réduite. (12)

### III. Épidémiologie

Il existe une grande différence de résultat entre les études épidémiologiques, qui s'explique par des méthodes très variées pour mesurer le SAOS et l'hétérogénéité des définitions des ERAN choisies par les auteurs.

## A. Prévalence mondiale

Les études recherchant un SAOS symptomatique ont toutes rapporté, de façon convergente, une prévalence de 3 à 7% dans la population adulte. Cependant, une grande proportion d'individus symptomatiques n'est pas diagnostiquée. (13)

## B. Prévalence en France

En 2008, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a mis en place une enquête épidémiologique visant à disposer de données chiffrées sur la fréquence et la gravité des troubles du sommeil en France dans le cadre du programme d'actions sur le sommeil 2007-2010. (14)

En 2008, un module « sommeil » a été intégré à l'auto-questionnaire de l'Enquête santé et protection sociale (ESPS) réalisée tous les deux ans par l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes). Les résultats de cette enquête montrent que le SAOS reste méconnu et sous-diagnostiqué, une majorité des sujets présentant des symptômes évocateurs de SAOS n'ayant pas bénéficié d'une démarche diagnostique. La prévalence du SAOS diagnostiqué était estimée à 2,4 %, la prévalence des symptômes évocateurs de SAOS était de 4,9 %. (15)

## C. Prévalence en fonction du genre

Une étude épidémiologique a étudié la prévalence, chez l'homme et chez la femme, d'apnée du sommeil à partir de trois grandes cohortes. Les prévalences du SAOS, combinant un IAH supérieur ou égale à 5 et une somnolence diurne dans les trois principales cohortes épidémiologiques sont présentées dans le tableau 2.

	Prévalence hommes (%)	Prévalence femmes (%)
Wisconsin Sleep Cohort Study	4	2
Southern Pennsylvania Cohort	3,9	1,2
Vitoria-Gasteiz, Spain Cohort	3,4	3

Tableau 2 : Evaluation de la prévalence du SAOS dans la population générale dans trois grandes cohortes (16)

Cette étude suggère une prévalence chez l'homme deux à trois fois plus élevée que chez la femme. L'intervention hormonale peut expliquer cette différence puisque la prévalence est plus faible chez les femmes non ménopausées ou ménopausées

avec un traitement hormonal substitutif. Néanmoins, la prévalence reste tout de même plus faible chez les femmes ménopausées par rapport aux hommes, même après ajustement sur l'Indice de Masse Corporelle (IMC). L'IMC est le rapport du poids (en kg) sur la taille (en cm) au carré. Cet indice permet de déterminer la corpulence d'une personne. On parle de corpulence normale quand l'IMC est compris entre 18,5 et 25, de surpoids quand il est compris entre 25 et 30 et d'obésité quand il est supérieur à 30. Cette différence entre les hommes et les femmes peut être liée également à la distribution plus centrale de la graisse corporelle chez les hommes. En effet, le dépôt de graisse dans le cou est un facteur de risque particulièrement important pour le rétrécissement et la fermeture des voies aériennes supérieures. (16)

#### D. Prévalence en fonction de l'âge

Chez l'adulte, la fréquence des ERAN augmente avec l'âge mais est faiblement associée à une augmentation de l'incidence de la somnolence diurne excessive ou d'autres symptômes du SAOS. Les ERAN sont fréquents dans la population de plus de 65ans, mais leur signification physiopathologique est controversée. (17)

## IV. Physiopathologie

Les voies aériennes supérieures (VAS) s'étendent des fosses nasales à la trachée extra thoracique. Le segment impliqué dans la pathogénie du SAOS est le pharynx. (Figure 2)

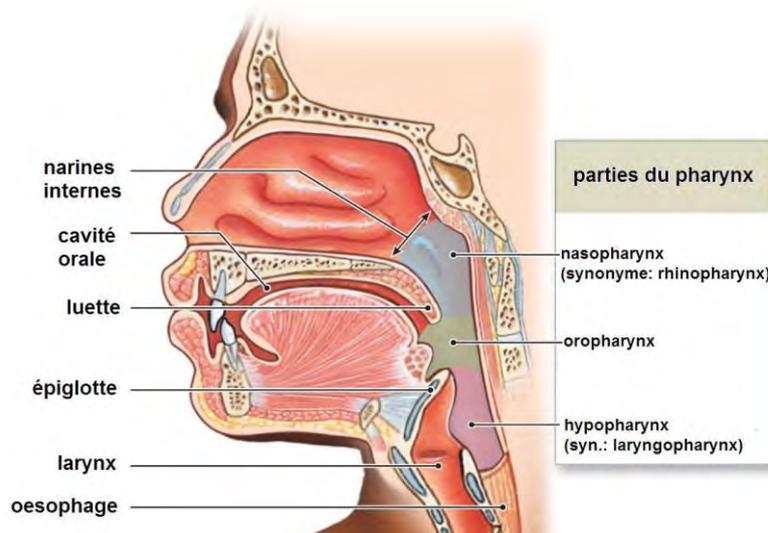


Figure 2 : Schéma des voies aériennes supérieures en coupe sagittale médiane

Le pharynx est une structure complexe dont les fonctions comprennent la respiration, la parole et la déglutition. Ainsi, l'évolution de sa structure et de sa fonction a exigé un compromis entre ces fonctions concurrentes. On suppose que l'évolution de la parole chez l'homme, qui nécessite la mobilité substantielle du larynx, a conduit à la perte de support rigide de l'os hyoïde qui est présent chez la plupart des mammifères. Le pharynx humain ne présente donc pas d'armature rigide osseuse ou cartilagineuse maintenant son ouverture pour la respiration. Il est dépendant essentiellement de l'activité musculaire de plus de 20 muscles squelettiques pharyngés pour maintenir sa perméabilité.

Pendant le sommeil, il existe une plus grande tendance pour les voies respiratoires supérieures à se rétrécir, car l'activité des muscles (et donc des muscles dilatateurs du pharynx) est alors relativement supprimée. D'ailleurs, les patients atteints d'apnées du sommeil éprouvent peu ou pas de problèmes avec leur respiration pendant l'éveil. En effet, il y a une augmentation du tonus des muscles pharyngés, palatins et laryngés à l'inspiration, afin de contrebalancer la pression négative et de maintenir les voies aériennes ouvertes. Ils se relâchent ensuite à l'expiration. Cette contraction réflexe dépend de la médulla avec, comme stimulus essentiel, la pression négative intra-aérienne.

Les études basées sur des techniques d'imagerie ont montré que l'obstruction siège sur un ou plusieurs sites du pharynx. Bien que la région rétropalatine de l'oropharynx est le site le plus fréquent de l'effondrement, le rétrécissement des voies respiratoires est un processus dynamique, variant considérablement entre les sujets et comprend souvent le retroglossal et zones hypopharyngiennes. (figure 3)

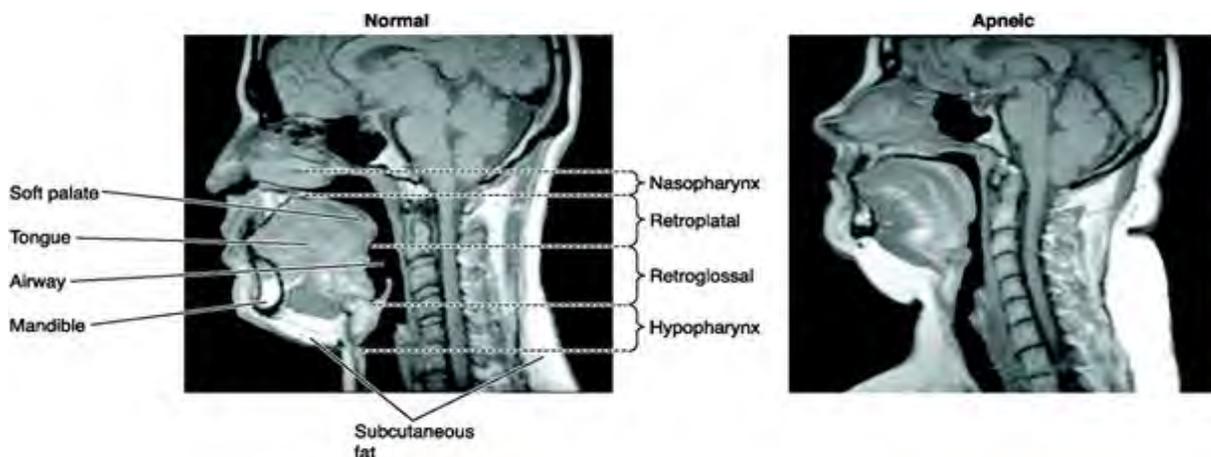


Figure 3 : Image par résonance magnétique sagittal médian (IRM) chez un sujet normal (à gauche) et chez un patient souffrant d'AOS grave (à droite) (18)

Les techniques d'imagerie ont également permis de recenser des anomalies tant sur le squelette craniofacial que sur les tissus mous chez les patients avec un SAOS. L'hypertrophie des amygdales palatines et des végétations adénoïdes, qui est une cause fréquente d'obstruction des VAS chez l'enfant, survient parfois chez l'adulte.

L'obésité contribue de plusieurs manières à la réduction du calibre des VAS. Elle induit des dépôts excessifs de graisse dans les parois latérales du pharynx, mais aussi sous la mandibule, dans la langue, dans le palais mou et la luette. L'obésité s'accompagne également d'une augmentation tissulaire non grasseuse qui tend à épaissir les parois des VAS. Elle agit aussi indirectement sur les VAS par son effet sur le thorax. L'ensemble des structures intrathoraciques est refoulé vers le haut par la masse grasseuse abdominale, surtout en décubitus. La trachée n'exerçant plus sa traction vers le bas des VAS, cela induit un épaississement de leurs parois par un effet accordéon. Enfin, les cytokines proinflammatoires sécrétées en excès par la graisse viscérale contribuent aussi à la réponse inflammatoire locale des VAS des patients obèses souffrant de SAOS.

Enfin, on a montré qu'il existe, au cours du SAOS, une augmentation de la tension de surface des sécrétions de la muqueuse des VAS. Des essais thérapeutiques de surfactant auraient même montré une réduction significative de la collapsibilité des VAS et une diminution de 20 à 30% de l'IAH.

L'équilibre entre les forces qui maintiennent la perméabilité des voies aériennes (contraction des muscles dilatateurs du pharynx) et celles qui diminuent le diamètre des voies respiratoires (tels que la pression intraluminaire et extraluminaire) est rompu pendant le sommeil dans le SAOS, en faveur du rétrécissement du diamètre des voies respiratoires. La diminution ou l'obstruction des voies aériennes entraînera respectivement une hypopnée ou une apnée. Le patient devra alors brièvement se réveiller pour rétablir la perméabilité des voies aériennes. (18)

## **V. Critères de sévérité**

La sévérité du SAOS repose sur deux composantes ; la gravité de la somnolence diurne et l'IAH mesuré par PSG. Un niveau de gravité doit être spécifié pour les deux composantes et la note de gravité du syndrome sera basée sur la composante la plus sévère.

## A. Gravité de la somnolence diurne

Les niveaux de gravité en fonction de la somnolence diurne sont résumés dans le tableau 3.

Niveau de gravité	Légère	Modérée	Sévère
<b>Définitions</b>	Somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire se produisent lors d'activités qui nécessitent :		
	Peu d'attention	Une certaine attention	Une attention active
<b>Exemples</b>	Somnolence incontrôlable susceptible de se produire :		
	En regardant la télévision, en lisant	Lors de concerts, de réunions, ou de présentations	En mangeant, pendant une conversation, la marche ou la conduite
<b>Répercussions</b>	Peu de répercussion sur la vie sociale ou professionnelle	Répercussion modérée sur la vie sociale ou professionnelle	Altération marquée de la vie sociale ou professionnelle

Tableau 3 : Niveau de gravité en fonction de la somnolence diurne

## B. IAH

Les niveaux de gravité en fonction de l'IAH sont résumés dans le tableau 4.

Niveau de gravité	Léger	Modéré	Sévère
<b>IAH</b>	5-15	15-30	>30

Tableau 4 : Niveau de gravité en fonction de l'IAH (19)

## VI. Facteurs prédisposant

Comme nous l'avons vu précédemment, la prévalence du SAOS augmente avec l'obésité en particulier l'adiposité supérieure du corps, l'âge et le sexe masculin. Les autres facteurs de risques de son développement sont :

- L'obstruction nasale,
- Le tabac,
- L'alcool,
- Les anomalies des structures osseuses de la face,
- Les maladies respiratoires,
- Les anomalies endocriniennes : hypothyroïdie, l'acromégalie,
- Les anomalies ORL : hyperplasie des amygdales, anomalies des cordes vocales...

## **VII. Traitements**

La ventilation nasale par pression positive continue (PPC) est le dispositif de référence pour le traitement du SAOS. Ce dispositif envoie sous pression l'air ambiant dans les voies respiratoires de façon continue afin d'empêcher la fermeture des voies aériennes. La PPC est un traitement intrusif. Il est donc important que les patients et leurs conjoints reçoivent une éducation appropriée.

L'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM), dispositif dentaire réalisé sur mesure, peut être proposé comme traitement alternatif. En poussant la mâchoire inférieure en avant ce dispositif permet d'empêcher que la langue se replie et bloque le passage de l'air au niveau du pharynx. (20)

Le choix du traitement du patient se définit en fonction des symptômes et de la sévérité du syndrome. Les recommandations des sociétés savantes déterminant la place de la PPC selon le niveau de sévérité du SAOS sont synthétisées dans le tableau 5. (21)

Recommandation	SAHOS léger	SAHOS modéré	SAHOS sévère
<b>American Academy of Sleep Medicine, 2006</b>	PPC (niveau de recommandation faible)	PPC (IAH $\geq$ 15/h)	PPC (IAH > 30/h)
<b>National Institute for Clinical Excellence, 2008</b>	PPC si : -Symptômes du SAHOS affectent la qualité de vie et -Échec ou intolérance des règles hygiéno-diététiques (perte de poids, arrêt du tabac, diminution de la consommation d'alcool)	PPC (IAH $\geq$ 15/h)	PPC (IAH > 30/h)
<b>Société de Pneumologie de Langue Française, 2010</b>	PPC en première intention en présence d'une comorbidité cardio-vasculaire grave IAH < 30 et somnolence diurne légère à modérée		PPC -IAH $\geq$ 30/h ou -IAH < 30/h et somnolence diurne excessive
<b>Société canadienne de thoracologie, 2007 et 2011</b>	PPC pour patients symptomatiques PPC pour patients asymptomatiques avec maladie cardio-vasculaire (y compris hypertension artérielle), si IAH $\geq$ 19/h		
<b>American college of physicians, 2013</b>	PPC en première intention si diagnostic de SAHOS posé (sans spécifier le niveau de sévérité du SAHOS)		

Tableau 5 : Indications du traitement par PPC d'après les recommandations des sociétés savantes (21)

## VIII. Complications

Les conséquences immédiates de l'apnée du sommeil sont les troubles de la vigilance causés par les micro-réveils provoqués par les hypoxies nocturnes qui perturbent le cycle du sommeil. Ces troubles exposent le patient à un risque accru d'accident de la route.

Il existerait un éventuel lien entre apnée du sommeil et maladies cardiovasculaires. La mise en évidence de ce lien n'implique pas obligatoirement une relation de cause à effet, car le SAS s'associe souvent à d'autres pathologies, en particulier l'obésité ou le diabète, qui peuvent entraîner des complications cardiovasculaires comparables.

## A. L'hypertension artérielle

Environ la moitié des patients ayant un SAOS souffre d'une hypertension artérielle (HTA), tandis qu'un quart des patients ayant une HTA présente un SAOS concomitant. Une étude a démontré que le SAOS est un facteur de risque indépendant pour le développement d'une HTA au cours d'un suivi de 4 ans. (22)

## B. Maladies cardiovasculaires

Il existerait un lien éventuel entre le SOAS et les maladies cardiovasculaires. Cependant, les études expérimentales visant à répondre à l'existence de ce lien sont limitées par plusieurs considérations. Tout d'abord, l'étroite association entre obésité et SOAS masque souvent la distinction entre les effets de l'obésité, les effets du SOAS et les effets de synergie entre ces deux conditions. En second lieu, les maladies cardiovasculaires, le syndrome métabolique ou le diabète, sont souvent présents chez les patients souffrant d'apnée du sommeil. Par conséquent, il devient difficile de déterminer chez le patient atteint d'apnée du sommeil avec des maladies cardio-vasculaires si celles-ci sont secondaires à l'apnée du sommeil, à la condition cardio-vasculaire, ou aux deux.

---

---

# **PARTIE II : APNEE DU SOMMEIL D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE, ETUDE PILOTE DANS LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

---

---

## **I. Introduction**

Parmi les causes d'apnées du sommeil citées dans la première partie, on ne retrouve pas les médicaments. Ceux-ci ne sont que très rarement cités dans la littérature comme cause de SAS. Nous avons voulu, dans un premier temps, en utilisant la base nationale de pharmacovigilance, rechercher les médicaments éventuellement imputés dans la survenue du SAS.

*Cette étude pilote a été publiée en Novembre 2014, dans le journal Therapie (23) (annexe III).*

## **II. Matériels et méthodes**

### **A. Base nationale de pharmacovigilance (BNPV)**

La base nationale de pharmacovigilance (BNPV), établie en 1985, enregistre toutes les notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux, des professionnels de santé (et depuis 2011 des patients). Ce système est conçu pour surveiller les effets indésirables des médicaments après leur commercialisation, en particulier les effets indésirables graves et/ou inattendus. Le but de cette base est de pouvoir déclencher des alertes, modifier les autorisations de mise sur le marché (AMM) ou réévaluer le rapport bénéfices/risques si nécessaire. Ces notifications sont plus ou moins complètes, et dans l'idéal on y retrouve l'âge, le sexe, le poids, la taille et les antécédents du patient. Pour chaque médicament pris par le patient, on retrouve la date de début de prise, la durée du traitement, l'évolution après arrêt du médicament et l'imputabilité. (24)

### **B. Définitions**

#### **1) Effet indésirable médicamenteux (EIM)**

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), on entend par effet indésirable médicamenteux une « réaction nocive et non voulue à un

médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique ».

## 2) Effet indésirable grave

Un effet indésirable grave se définit comme un effet :

- Létal,
- Ou susceptible de mettre la vie en danger,
- Ou entraînant ou prolongeant une hospitalisation,
- Ou entraînant une invalidité ou une incapacité. (24)

## 3) Effet inattendu

Un effet inattendu est un effet indésirable non mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

## 4) L'imputabilité, selon la méthode de Bégaud

L'imputabilité, c'est-à-dire la responsabilité du (ou des) médicament(s) suspecté(s) dans la survenue de l'effet indésirable, est une démarche de type probabiliste. La méthode utilisée par la pharmacovigilance française consiste à apprécier le lien de causalité possible pour chaque médicament. Elle sépare imputabilité « intrinsèque » et imputabilité « extrinsèque ».

L'imputabilité intrinsèque concerne le lien de causalité entre l'effet indésirable observé et les divers médicaments pris par le malade. Elle repose sur l'analyse de critères chronologiques et sémiologiques.

Les critères chronologiques sont au nombre de trois (tableau 6) :

- Délai de survenue de l'effet indésirable (challenge),
- Evolution à l'arrêt (dechallenge),
- Réintroduction éventuelle (positive ou négative) (rechallenge).

Ces critères permettent d'obtenir un score chronologique (C) allant de C0 (chronologie paraissant exclue) à C3 (chronologie vraisemblable). (25)

Administration du médicament	Délai d'apparition						Incompatible
	Très suggestif			compatible			
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament (R)						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
<b>Evolution suggestive :</b> Régression coïncidant bien avec arrêt du trt	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
<b>Evolution non concluante</b>	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
<b>Evolution non suggestive :</b> Absence de régression ou régression complète avec poursuite du traitement	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Tableau 6 : Imputabilité des effets indésirables médicamenteux : critères chronologiques (25)

Les critères sémiologiques sont au nombre de quatre (tableau 7) :

- Signes cliniques évocateurs,
- Facteurs favorisants éventuels,
- Autres étiologies non médicamenteuses recherchées
- Examens complémentaires spécifiques réalisés.

La combinaison des quatre critères ci-dessus aboutit à un score sémiologique (S) allant de S1 (sémiologie douteuse) à S3 (sémiologie vraisemblable). (25)

Sémiologie (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament (ou facteur favorisant validé)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	<b>Examen complémentaire spécifique fiable (L)</b>					
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherché ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Tableau 7 : Imputabilité des effets indésirables médicamenteux : critères sémiologiques (25)

En croisant les scores chronologiques et sémiologiques on obtient l'imputabilité intrinsèque (I) (tableau 5). Cette imputabilité est dite exclue (I0), douteuse (I1), plausible (I2), vraisemblable (I3) ou encore très vraisemblable (I4).

		SEMIOLOGIE		
		S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
CHRONOLOGIE	C <sub>0</sub>	I <sub>0</sub>	I <sub>0</sub>	I <sub>0</sub>
	C <sub>1</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>3</sub>
	C <sub>2</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>	I <sub>3</sub>
	C <sub>3</sub>	I <sub>3</sub>	I <sub>3</sub>	I <sub>4</sub>

Tableau 8 : Imputabilité intrinsèque des effets indésirables médicamenteux (25)

L'imputabilité extrinsèque repose sur la connaissance bibliographique d'effets indésirables de référence de pharmacovigilance, des publications préalables, ou des cas enregistrés dans les banques (nationales ou internationales) de données de pharmacovigilance. (24)

### C. Méthodologie

Pour le présent travail, nous avons enregistré tous les rapports de cas avec le mot clé « apnée du sommeil » (quel que soit le niveau d'imputabilité) enregistré dans la BNPV entre le 1er janvier 1985 et le 30 juin 2014. Pour chaque observation, l'âge, le sexe et l'historique médical du patient ont été enregistrés. Seul le(s) médicament(s) suspect(s) avec leur niveau d'imputabilité ont été enregistrés.

Pour chaque médicament suspect ou concomitant, nous avons également étudié si le terme « apnée du sommeil » apparaissait dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), tel que décrit dans la base de données publique française de médicaments de l'Agence française de médicaments. (26)

## III. Résultats

Les notifications d'apnée du sommeil d'origine médicamenteuse sont très peu nombreuses dans la BNPV. Parmi les 538 967 cas signalés dans la BNPV au cours de ces 29 années, seuls 9 EIM ont été enregistrés comme « apnée du sommeil ». Après avoir examiné ces 9 rapports de cas, 3 ont été exclus parce qu'ils ne

correspondaient pas à la définition des « apnées du sommeil », mais plutôt à la dépression respiratoire pendant le sommeil et à un surdosage de médicament.

Les 6 cas signalés se sont surtout produits chez les hommes (5/6). L'âge moyen était de 45,4 ans (intervalle entre 38 et 70 ans et inconnu dans 1 cas). Le tableau 9 résume les principales caractéristiques des 6 cas et indique si l'EIM était (ou non) décrit dans la base de données publique française des médicaments. (26)

	Âge (ans)	S	Facteur de risque	Médicaments suspects	RCP	Médicaments concomitants	RCP	Evolution	I
1	70	H	-HTA	Losartan + hydrochlorothiazide	non	Pipobroman Venlafaxine	non non	Favorable à l'arrêt	11
2	?	H	-VIH -dépendance opioïde	Cyamémazine	non	Buprénorphine	non	Non connue	11
				Ritonavir	non	Venlafaxine	non		11
				Lamivudine	non	Clorazepate	oui		11
				Amprenavir	non	Acepromazine	oui		11
				Abacavir	non	Aceprometazine	oui		11
3	31	H	-IMC=29 -apnée du sommeil -psychose chronique -alcool, cannabis -dépendance aux benzodiazépines -ronflements -tabac	Cyamémazine	non	Hydroxyzine	non	Non connue	11
				Clonazépam	oui	Lithium	non		11
						Alimémazine	non		
						Amisulpride	non		
4	40	H	-non connue	Piroxicam	non			Rechallenge positif Favorable à l'arrêt	13
5	48	H	-apnée du sommeil	Tramadol	non			Favorable à l'arrêt	11
6	38	F	-narcolepsie -cataplexie	Oxybate de Na	oui	Méthylphénidate	non	Non connue	11

Tableau 9 : Principales caractéristiques des 6 notifications d'apnées du sommeil retrouvées dans la BNPV entre 1985 et 2014.

La colonne RCP indique si l'apnée du sommeil était mentionnée (oui) ou non. Le niveau d'imputabilité (I) a été défini selon la méthode française d'imputabilité.

**S** : sexe ; **H** : homme ; **F** : femme ; **RCP** : résumé caractéristique du produit ; **I** : imputabilité ; **VIH** : virus de l'immunodéficience humaine ; **HTA** : hypertension artérielle

## IV. Discussion

La présente étude a été exploratoire et préliminaire. Elle suggère que plusieurs groupes de médicaments peuvent aggraver ou révéler un tel syndrome. Les rapports d'apnée du sommeil comme EIM semblent être très rares dans la base de pharmacovigilance (1.1/100 000 notifications dans BNPV). Toutefois, les caractéristiques des notifications spontanées et les difficultés de diagnostic de l'apnée du sommeil n'ont pas permis de conclure sur la fréquence et la prévalence de cet EIM. En outre, la nécessité d'utiliser un test polysomnographique pour le véritable diagnostic peut également expliquer cette sous-déclaration. Il faut souligner qu'un tel enregistrement polysomnographique n'a pas été clairement décrit dans les 6 rapports de cas de la BNPV.

D'un point de vue clinique, il est important de souligner que l'évolution, quand elle était connue, a toujours été favorable après le retrait du médicament (3 cas sur 6), ce qui constitue un autre argument pour l'implication du médicament. Ces rapports de cas d'apnée du sommeil liés aux médicaments se sont surtout produits chez les hommes, ce qui confirme que le genre masculin est un facteur de risque d'apnée du sommeil. Le rôle des facteurs associés doit également être souligné puisque cette EIM a eu lieu chez des patients ayant des antécédents médicaux, en particulier 3 avec des troubles du sommeil (2 apnées du sommeil et 1 narcolepsie), 2 avec une dépendance aux médicaments et 1 avec une hypertension artérielle. Ces maladies sont connues comme facteurs de risque ou pour être associées aux apnées du sommeil (27–32). Cela suggère que les médicaments peuvent être considérés comme des facteurs aggravants ou favorables de l'apnée du sommeil chez les patients prédisposés.

D'un point de vue pharmacodynamique, nous pouvons discuter du rôle putatif de certains médicaments dans cet EIM.

Les médicaments suspects appartiennent à plusieurs classes pharmacothérapeutiques :

- Antagonistes du récepteur à l'angiotensine (ARAI) (losartan),
- Diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide),
- Neuroleptiques (cyamémazine, retrouvé 2 fois),
- Inhibiteurs de protéases (ritonavir, amprénavir),
- Analogues nucléosidiques (lamivudine, abaqueur),

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (piroxicam),
- Benzodiazépines (clonazépam),
- Opioïdes (tramadol),
- Dépresseurs centraux (oxybate de sodium).

Parmi ces médicaments, le terme "apnée du sommeil" n'a été trouvé que pour le clonazépam (en contre-indication) et l'oxybate de sodium (comme précautions d'emploi) dans la base de données publique des médicaments (26). Cependant, dans plusieurs observations, le rôle potentialisant des médicaments concomitants ne peut être exclu. C'est le cas, par exemple, des psychotropes : antidépresseur (observations 1 et 2), opioïde (observation 2), association de benzodiazépine avec 2 antihistaminiques H1 (observation 2) et association d'autres antihistaminiques H1, lithium et neuroleptique (observation 3). L'apnée du sommeil est mentionnée comme une contre-indication pour l'association de clorazépate, acepromazine et aceprometazine (Noctran®) dans la base de données publique française de médicaments (26).

L'effet dépressif des benzodiazépines sur le système respiratoire est bien connu (33) et l'oxybate de sodium est un médicament utilisé dans la narcolepsie, qui possède des propriétés à la fois de dépression du système nerveux central et de relaxation musculaire qui peuvent expliquer le potentiel lien entre ce médicament et le SAS. En fait, quatre cas isolés d'apnée du sommeil avec l'oxybate de sodium ont déjà été décrits.

Le rôle des médicaments opioïdes est également attendu puisque l'effet dépressif de la morphine et des médicaments apparentés sur le contrôle respiratoire central est bien documenté (34). Plusieurs publications ont signalé des cas d'apnée du sommeil avec des opioïdes (35–37). Parmi les opioïdes, cette étude implique le tramadol (mais aussi probablement la buprénorphine, en tant que médicament concomitant).

L'implication des neuroleptiques est également plausible bien que le mécanisme soit difficile à expliquer : nous pouvons suggérer un effet sédatif lié à leur effet antagoniste sur les récepteurs de l'histamine H1 (38).

En revanche, le rôle des autres classes pharmacologiques reste inconnu. Pour autant que nous le sachions, aucune publication n'a décrit précédemment un tel EIM avec des ARAll, des diurétiques thiazidiques ou des antirétroviraux.

L'observation avec l'AINS (piroxicam) est également surprenante malgré un rechallenge positif. Cet effet pourrait être lié à la rétention d'eau induite par le piroxicam, car les AINS sont connus pour réduire le débit sanguin rénal et l'excrétion du sodium, et améliorer l'effet antidiurétique de la vasopressine (39). En effet, certains cas de dépression respiratoire ou même d'apnée ont été décrits avec des surdoses de fenoprofène, d'ibuprofène ou de naproxène (40). Le problème est complexe car certains corticostéroïdes inhalés ont été proposés dans le traitement des apnées du sommeil (41).

Notre étude comporte cependant des limites. En effet, même si le système français de pharmacovigilance constitue un outil de surveillance de qualité, ce système est entravé par une sous-notification à la fois quantitative et qualitative. Il a été rapporté qu'environ seulement 5% des effets indésirables étaient déclarés.

Il faut aussi souligner que malgré l'utilisation de la méthode d'imputabilité française qui permet de standardiser l'analyse des cas notifiés, des variations dans l'imputation médicamenteuse peuvent être observées selon l'interprétation de cette méthode par chacun et selon l'état des connaissances scientifiques au moment de l'enregistrement du cas.

## **V. Conclusion**

En conclusion, ce travail nous a permis de confirmer le lien déjà décrit dans quelques rares articles entre SAS et benzodiazépines, opioïdes et dépresseurs du système nerveux central (SNC). Il reste à valider par d'autres études à plus large échelle la relation avec les autres médicaments (ARAI, diurétiques thiazidiques, neuroleptiques classiques, inhibiteurs de protéases, analogues nucléosidiques, antiépileptiques, AINS et macrolides).

---

---

# **PARTIE III : APNEES DU SOMMEIL D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE, ETUDE DANS LA BASE MONDIALE DE PHARMACOVIGILANCE (VIGIBASE)**

---

---

## **I. Introduction**

L'étude pilote que nous avons réalisé sur le rôle des médicaments dans l'apnée du sommeil, dans la base française de pharmacovigilance (BNPV), n'a pu concerner qu'un nombre minime de cas (6 cas). Ainsi, nous avons souhaité étendre cette investigation au niveau mondial en réalisant une étude descriptive portant sur toutes les observations d'apnées du sommeil dans la base de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase®). L'objectif principal de notre étude était d'identifier les principaux médicaments et classes pharmacologiques à l'origine d'apnées du sommeil. Notre objectif secondaire était de calculer le rapport de côtes de notification « Reporting Odds-Ratio » (ROR) pour les principaux médicaments identifiés.

*Cette étude a été publiée en Février 2017, dans le journal Fundamental & Clinical Pharmacology (42) (Annexe IV).*

## **II. Matériels et méthodes**

### **A. Type d'enquête**

Il s'agit d'une étude transversale dans la base de pharmacovigilance de l'OMS, Vigibase®, réalisée jusqu'au 1<sup>er</sup> mai 2015.

### **B. Données sources**

#### **1) Vigibase®**

Vigibase® est la base mondiale de Pharmacovigilance. Elle est maintenue par l'UMC (Uppsala Monitoring Centre), centre collaborateur de l'OMS pour la Pharmacovigilance. Créée en 1978, elle répertorie l'ensemble des déclarations d'effets indésirables médicamenteux en provenance des systèmes nationaux de pharmacovigilance de 110 pays. (43,44)

Début mai 2015, la base comptait environ onze millions de notifications d'effets indésirables.

Les déclarations émanent de tous les professionnels de santé, des firmes pharmaceutiques ou des patients. Elles sont anonymisées pour le patient et le déclarant. Les données disponibles concernant le patient sont son genre, son âge au moment de l'effet et sa date de naissance.

Pour chaque effet indésirable rapporté sont enregistrés :

- Le type d'effet indésirable,
- Le terme MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) correspondant,
- La date de survenue de l'effet,
- La date d'enregistrement,
- Le pays déclarant,
- Les critères de gravité (hospitalisation, handicap, décès),
- Le mode de déclaration (déclaration spontanée, données issues d'essais cliniques...),
- Le déclarant (médecin, pharmacien, dentiste, infirmière...),
- L'imputabilité (en fonction des critères du WHO-UMC causality assessment),
- Le dechallenge,
- Le rechallenge.

Pour le ou les médicaments enregistrés, le nom est renseigné en dénomination commune internationale (DCI). On enregistre aussi la date de prescription et la date d'arrêt, la posologie journalière, la voie d'administration et l'imputabilité (en fonction des critères de l'OMS)

Il est possible de choisir entre deux classifications d'effets indésirables : terme MedDRA ou WHO-ART (World Health Organization – Adverse Reaction Terminology).

Les médicaments sont classés avec le système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC).

## 2) WHO-ART

La terminologie WHO-ART est de moins en moins utilisée. Elle est organisée en 3 niveaux :

- Classe système et organe ou « System Organ Class » (SOC),
- Termes préférés « Preferred Term » (PT),
- Included Term. (45)

### 3) MedDRA

MedDRA est un dictionnaire uniformisé de terminologie médicale qui a été développé par la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH). Il contient une série de termes catégorisant systématiquement l'information médicale. Ceux-ci décrivent les symptômes, les signes, les maladies et les diagnostics ainsi que les examens, les sites, les indications thérapeutiques, les interventions chirurgicales et médicales, et enfin les termes médicaux, sociaux et relatifs au domaine des antécédents familiaux.

Il est organisé hiérarchiquement, et ses termes sont structurés en cinq niveaux hiérarchiques (du plus haut au plus bas) :

- Classe système et organe ou « System Organ Class » (SOC),
- Termes de groupes de haut niveau ou « High Level Group Term » (HLGT),
- Termes de haut niveau ou « High Level Term » (HLT),
- Termes préférés ou « Preferred Terms » (PT),
- Termes de bas niveaux ou « Low Level Terms » (LLT).

Chaque terme MedDRA est associé à un code numérique à 8 chiffres. (46)

### 4) Classification ATC

Dans cette base, les médicaments sont classés avec le système de classification ATC. La classification ATC pour **A**natomique, **T**hérapeutique et **C**himique subdivise les médicaments en 14 groupes principaux sur base de l'organe ou du système sur lequel ils agissent. Ils sont ensuite encore répartis sur base de leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques en quatre niveaux supplémentaires.

La division en 5 niveaux est la suivante :

- Niveau 1 : groupe anatomique principal (1 lettre),
- Niveau 2 : groupe thérapeutique principal (2 chiffres),
- Niveau 3 : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique (1 lettre),
- Niveau 4 : sous-groupe chimique/thérapeutique/pharmacologique (1 lettre),
- Niveau 5 : le principe actif individuel ou l'association de principes actifs (2 chiffres).

Le code ATC est donc un code en 7 éléments spécifique à un principe actif déterminé. Il indique sa place dans la classification ATC. (47)

### C. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé avec Vigilize, outil informatique donnant accès à Vigibase®.

#### 1) Sélection du terme MedDRA

Nous avons choisi d'utiliser la classification MedDRA. Pour sélectionner le terme MedDRA correspondant au syndrome des apnées du sommeil, nous avons suivi le processus représenté sur la figure 4.

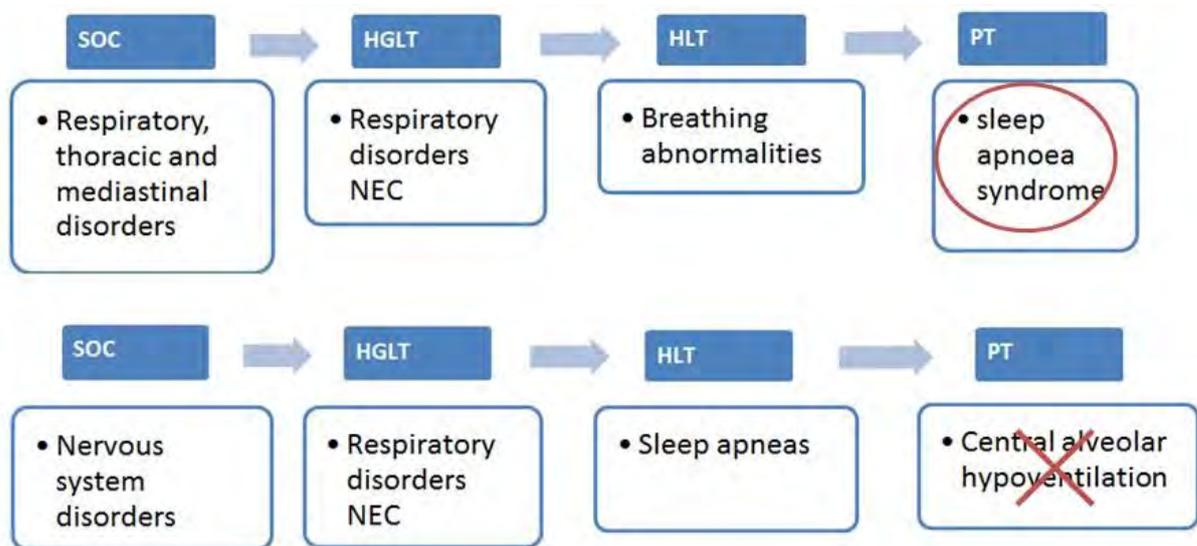


Figure 4 : Sélection du terme MedDRA

La sélection du terme a été réalisée à partir du 4<sup>ème</sup> niveau avec le terme PT « sleep apnoea syndrome ».

#### 2) Extraction des données

Nous avons enregistré tous les rapports de cas avec le PT "sleep apnoea syndrome" enregistrés dans VigiBase® jusqu'au 1<sup>er</sup> mai 2015. Pour chaque observation l'âge, le genre, l'(es) effet(s) indésirable(s) médicamenteux, la DCI du(es) médicament(s) suspect(s), la gravité et le type de gravité ont été enregistrés. Ces données ont été saisies sur Excel®.

### 3) Sélection des cas : critères d'inclusions et d'exclusions

Ont été exclus les cas qui ne présentaient aucun médicament suspect, les cas dont la donnée âge et/ou genre était absente, et les cas avec un terme d'effet indésirable et/ou un nom de médicament invalide. Nous avons également détecté et exclu les doublons possibles à partir des 8 critères suivants :

- Pays,
- Genre,
- Âge,
- Effet(s) indésirable(s) médicamenteux,
- Gravité,
- Date d'entrée de cas,
- Date d'apparition de l'effet indésirable,
- Date de début de traitement.

Les dossiers ayant ces huit informations identiques dans la base de données ont été considérés comme des doublons.

## D. Analyses statistiques

Dans un premier temps, une analyse descriptive de la population a été réalisée. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne ( $\pm$  écart-type et valeurs extrêmes) et les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages et effectifs. Le logiciel SAS a été utilisé pour les analyses statistiques.

La relation entre la prise des médicaments suspects et la survenue d'apnées du sommeil a été évaluée par le calcul de ROR (rapport de cote) associé à son intervalle de confiance à 95% (IC) dans un modèle de cas-non cas.

Le ROR compare la fréquence des cas d'effets indésirables rapportés avec un médicament et ceux rapportés avec tous les autres médicaments enregistrés dans Vigibase®. Tous les cas contenant le PT « sleep apnoea syndrome » sont considérés comme « cas » et les autres sont considérés comme « non cas ».

Le ROR se calcule à partir de la formule suivante :

$$\text{ROR} = (a/c)/(b/d)$$

	Syndrome d'apnée du sommeil	Tous les autres effets indésirables dans Vigibase®	
Médicament suspect	(a)	(b)	(a+b)
Tous les autres médicaments dans Vigibase	(c)	(d)	(c+d)
	(a+c)	(b+d)	(a+b+c+d)

Tableau 10 : Tableau de contingence concernant le calcul de ROR.

(a) : le nombre de cas d'apnées du sommeil avec le médicament suspect

(b) : le nombre de cas d'apnées du sommeil avec tous les autres médicaments de Vigibase®

(c) : le nombre total de cas des autres effets indésirables avec le médicament suspect

(d) : le nombre total de cas des autres effets indésirables avec tous les autres médicaments de Vigibase®.

Dans notre étude le « ROR » n'a été calculé que pour les médicaments suspects et les classes pharmacologiques supérieur à 2%. Les résultats sont présentés avec l'Intervalle de Confiance à 95% (IC 95%). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de SAS, les résultats ont été considérés comme significatifs à  $p < 0,05$ .

### III. Résultats

Au cours de la période d'étude, 5 022 notifications incluant le PT « sleep apnoea syndrome » ont été enregistré dans Vigibase®. Après exclusion, 3 325 cas ont été sélectionnées pour l'étude, soit 0,05% du total du nombre de notifications incluses dans la base de données. Le détail de la sélection des cas est représenté sur la figure 5.

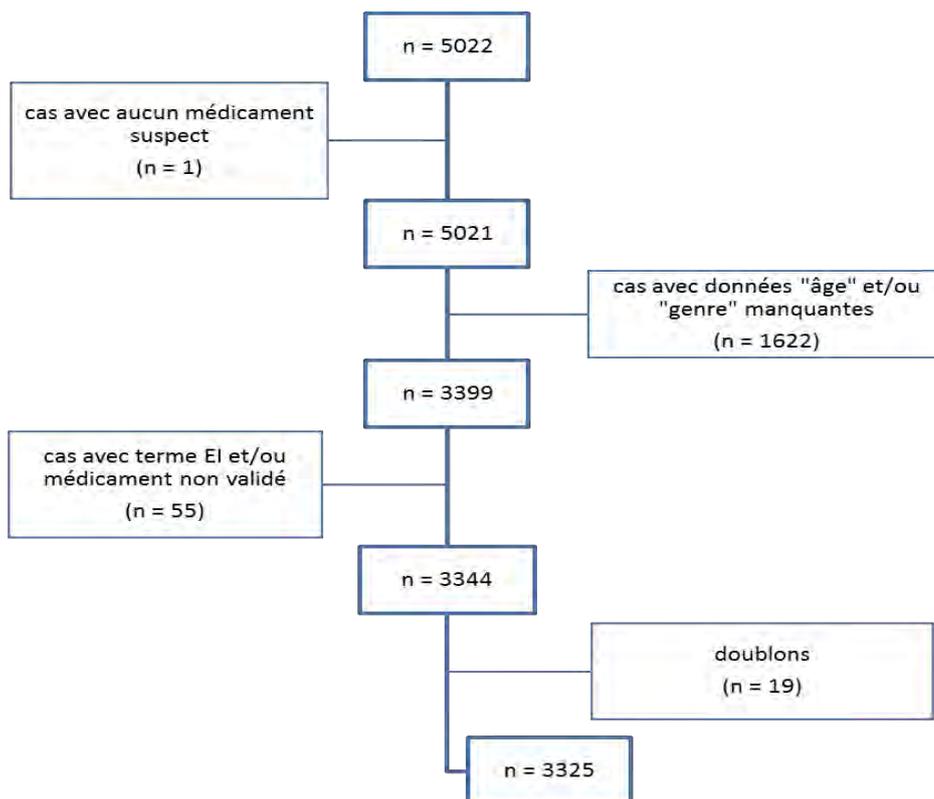


Figure 5 : Sélection des cas

Le premier rapport de cas de SAS liée au médicament a été enregistré en 1995. La figure 6 montre la répartition annuelle de SAS liée au médicament avec une augmentation depuis 1995. La forte baisse observée en 2007 est due à un problème technique d'enregistrement des données (un nombre important d'effets indésirables n'a pu être enregistré dans Vigibase® cette année-là).

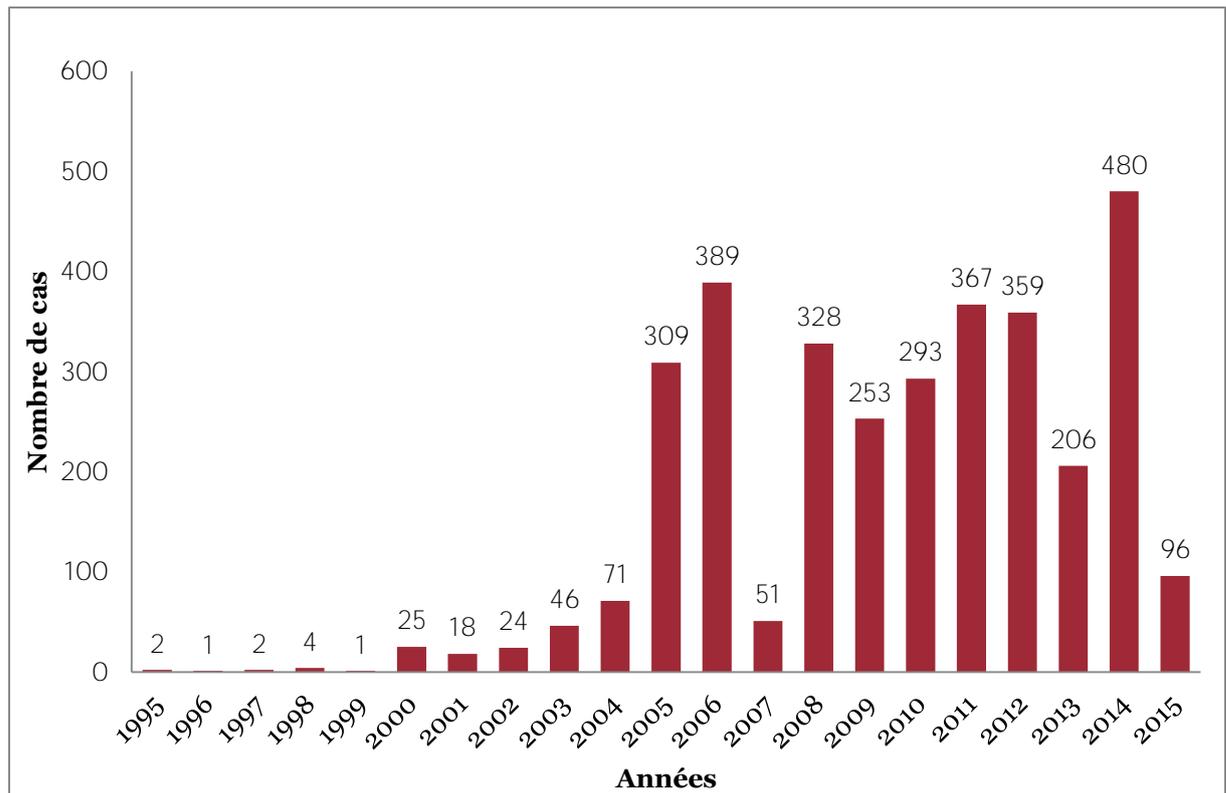


Figure 6 : Répartition annuelle des 3 325 notifications de « sleep apnoea syndrome » sélectionnés dans Vigibase® jusqu'au 01 mai 2015.

#### IV. Description des cas

L'âge moyen des 3 325 cas était de  $51,2 \pm 16,9$  ans (de 0 à 91) avec 52% d'hommes. Dans 82% des cas, les EIM étaient graves. Le tableau 11 résume les principales caractéristiques des 3 325 rapports de SAS, les événements (selon la classification PT) et leurs critères de gravité. Les 3 325 cas ont reçu 7 361 médicaments (Nombre moyen  $1,4 \pm 1,1$ , 1-25).

<b>Caractéristiques démographiques (N=3 325)</b>		
<b>Age (année)</b>		
Moyenne	51.2 ± 16.9	
Extrême	0-91	
<b>Genre</b>		
	<b>n</b>	<b>(%)</b>
Homme	1740	(52)
Femme	1585	(48)
Sexe ratio	1,10	
<b>Caractéristiques des effets indésirables</b>		
<b>Nombre d'effets indésirables par cas</b>		
Moyenne	16.5 ± 22.9	
Extrême	1-200	
<b>Signes cliniques associés<sup>1</sup> (Nv=3120)</b>		
	<b>n</b>	<b>(%v)</b>
Hypertension	593	(19.0)
Dyspnée	550	(17.6)
Dépression	542	(17.4)
Douleur de poitrine	505	(16.2)
Fatigue	488	(15.7)
Infarctus du myocarde	454	(14.6)
Anxiété	415	(13.3)
Reflux gastro-œsophagien	387	(12.4)
Maladie de l'artère coronaire	364	(11.7)
Insuffisance cardiaque congestive	363	(11.6)
<b>Gravité</b>		
	<b>n</b>	<b>(%)</b>
Cas grave	2730	(82)
Décès	292	(8,8)
Mise en jeu du pronostic vital	165	(5,0)
Invalidité ou incapacité	378	(11,4)
Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	1675	(50,4)
Anomalie congénitale ou anomalie de naissance	6	(0,2)
Autres situations graves	1640	(49,3)
Cas non grave	416	(12,5)
Gravité non connue	179	(5,4)

<sup>1</sup>: Terme PT des effets indésirables associés cités au moins 350 fois, Nv: Nombre de cas avec au moins un évènement associé, %v : (n/Nv)\*100.

Tableau 11 : Principales caractéristiques des 3 325 notifications d'apnées du sommeil enregistrées dans Vigibase® jusqu'au 01 mai 2015 et des effets indésirables associés.

Le tableau 12 montre les principaux médicaments suspects, selon la classe ATC de niveau 1. Les principales classes de médicaments étaient les médicaments du système nerveux, suivie des médicaments du système musculo-squelettique puis les

agents immunomodulateurs antinéoplasiques. Selon la classe ATC de niveau 5, les principales classes des médicaments suspects étaient les coxibs, suivie des antipsychotiques puis les bisphosphonates. Les autres groupes étaient inférieurs à 5%.

<b>Principales classes de médicaments selon la classification ATC de niveau 1</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Système nerveux	978	29.4
Muscle et squelette	891	26.8
Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs	479	14.4
Voies digestives et métabolisme	371	11.2
Système cardiovasculaire	362	10.9
Anti infectieux généraux à usage systémique	178	5.4
Système respiratoire	139	4.2
Hormones systémiques, hormones sexuelles et insuline exclues	99	3.0
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	96	2.9
Sang et organes hématopoïétiques	75	2.3
Divers	27	0.8
Médicaments dermatologiques	18	0.5
Organes sensoriels	14	0.4
Produits antiparasitaires, insecticides et répulsifs	9	0.3
<b>Principales classes de médicaments selon la classification ATC de niveau 5</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Coxibs	661	19.9
Antipsychotiques	302	9.1
Bisphosphonates	176	5.3
Autres médicaments du système nerveux	155	4.7
Inhibiteurs du TNF $\alpha$	144	4.3
Interférons	134	4.0
Inhibiteurs des pompes à proton	112	3.4
Immunosuppresseurs sélectifs	99	3.0
Alcaloïdes naturels de l'opium	91	2.7
Autres antiépileptiques	88	2.6
Autres antidépresseurs	85	2.6
Glycoside digitalique	82	2.5
Thiazolidinediones	79	2.4
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	76	2.3
Inhibiteurs de l'HMG CoA reductase	74	2.2
Dérivés de la benzodiazepine	65	2.0

Tableau 12 : Nombre et pourcentage des systèmes de classe et des classes de médicaments impliqués dans les 3 325 cas, selon la classification ATC

Le tableau 13 indique les médicaments suspects avec au moins 2% des rapports, et si l'effet indésirable médicamenteux a été (ou non) décrit dans le RCP du médicament dans la base de données publique française des médicaments (26).

<b>Médicaments suspects</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>RCP</b>
Rofécoxib	637	19.2	Non
Quetiapine	166	5.0	Non
Oxybate de sodium	152	4.6	Oui
Acide alendronique	112	3.4	Non
Interferon beta-1a	101	3.0	Non
Esoméprazole	89	2.7	Non
Clozapine	85	2.6	Non
Digoxine	82	2.5	Non
Etanercept	77	2.3	Non
Natalizumab	70	2.1	Non

Tableau 13 : Médicaments suspects (avec une fréquence > 2%) dans VigiBase® et mention (oui ou non) du mot "Syndrome d'apnée du sommeil" dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament.

#### A. Etudes cas/non cas

Le tableau 14 montre le rapport de côtes (avec ses intervalles de confiance à 95% et les valeurs de p) pour les médicaments et les classes pharmacologiques suspects.

Une disproportion importante a été constatée pour seulement 7 médicaments (oxybate de sodium, rofécoxib, acide alendronique, digoxine, quetiapine, ésoméprazole et clozapine) et 9 classes de médicaments (coxibs, bisphosphonates, digitaliques, antipsychotiques, benzodiazépines, interférons, inhibiteurs de la pompe à protons, thiazolidinediones et alcaloïdes naturels de l'opium).

Exposé à	Cas (N=5 022)	Non Cas (N=10 678 529)	Total (N=10 683 551)	ROR	IC95%	p-value
<b>INN</b>						
Oxybate de sodium	168	5 749	5 917	64.3	55.0-75.1	<0.0001
Rofécoxib	663	65 391	66 054	24.7	22.4-26.8	<0.0001
Acide alendronique	273	40 183	40 456	15.2	13.5-17.2	<0.0001
Digoxine	104	25 685	25 789	8.8	7.2-10.7	<0.0001
Quetiapine	192	57 216	57 408	7.4	6.4-8.5	<0.0001
Esomeprazole	103	43 205	43 308	5.2	4.2-6.3	<0.0001
Clozapine	104	93 708	93 812	2.4	2.0-2.9	<0.0001
<b>ATC niveau 5</b>						
Coxibs	702	139 836	140 538	12,2	11.3-13.3	<0.0001
Bisphosphonates	376	103 924	104 300	8,2	7.4-9.1	<0.0001
Digitaliques	104	28 214	28 318	8,0	6.6-9.7	<0.0001
Antipsychotiques	381	198 437	198 818	4,3	3.9-4.8	<0.0001
Dérivés de la benzodiazépine	119	100 195	100 314	2,6	2.1-3.1	<0.0001
Interférons	212	199 665	199 877	2,3	2.0-2.7	<0.0001
Inhibiteur des pompes à proton	133	126 793	126 926	2,3	1.9-2.7	<0.0001
Thiazolidinediones	102	93 942	94 044	2,3	1.9-2.8	<0.0001
Alkaloides naturel de l'opium	131	136 959	137 090	2,1	1.7-2.5	<0.0001

Tableau 14 : Valeurs ROR pour les médicaments et les classes pharmacologiques (ATC niveau 5) suspects (> 2%)

## B. Etude de sensibilité

Nous avons ensuite réalisé une analyse de sensibilité en excluant les 182 cas de moins de 18 ans. Cette étude a montré des résultats similaires.

## V. Discussion

L'objectif de cette étude était d'identifier les médicaments induisant des apnées du sommeil au moyen de données obtenues à partir d'une base de données de déclaration spontanée mondiale. Cette étude suggère que plusieurs groupes de médicaments peuvent aggraver ou révéler un tel syndrome. Le SAS est probablement un EIM sous-estimé. Malgré le problème bien connu de la sous-déclaration en pharmacovigilance (48), les rapports de SAS comme EIM semblent

être rares dans Vigibase® (5/10 000 notifications). Les caractéristiques spontanées des notifications et les difficultés du diagnostic du SAS n'ont pas permis de conclure définitivement sur la fréquence et la prévalence de cet EIM. La nécessité d'utiliser un test polysomnographique pour un véritable diagnostic peut aussi expliquer cette sous-déclaration. Il faut souligner qu'un tel enregistrement polysomnographique n'a pas pu être vérifié dans les 3 325 rapports de cas car ces données ne sont pas systématiquement enregistrées dans Vigibase®.

Afin de définir l'implication des médicaments dans le SAS, en plus de la classification suspect ou non suspect, la présente étude étudie les associations entre les rapports de SAS et l'exposition aux médicaments, en utilisant la méthode cas/non-cas (49,50). Nous avons travaillé dans Vigibase®, la plus grande base de données Pharmacovigilance au monde (plus de 11 millions rapports de cas), permettant de telles enquêtes. Cependant, notre étude souffre d'inconvénients méthodologiques. L'estimation pourrait être biaisée selon plusieurs facteurs (48–51), l'un des plus importants étant que reporter un SAS à un médicament n'est pas facile. Cependant, c'est important de souligner que le présent travail a été réalisé dans un contexte de détection de signal : ainsi, nous avons choisi d'être assez sensible plutôt qu'incapable d'identifier une véritable association. Les valeurs de ROR devraient être considérées uniquement en tant que signal et pas comme une vraie valeur de risque. Le choix du groupe de contrôle est un autre élément important de la limitation de la méthode de cas/non-cas (49,50). En effet, les résultats ne sont déduits qu'aux patients qui ont souffert d'un EIM. Une autre limite de la présente étude est l'impossibilité de prendre en compte les facteurs associés importants tels que le poids corporel, l'alcool, le genre... Ainsi, cette étude devrait être considérée comme exploratrice. Cependant, malgré ses limites, l'utilisation de la méthode cas/non cas est maintenant reconnu comme très utile pour générer des signaux en pharmacovigilance et pour la recherche sur la sécurité des médicaments.

Pour autant que nous le sachions, il existe un très petit nombre de documents enquêtant sur une association putative entre l'exposition aux médicaments et le SAS dans la littérature. Dans la littérature, la plupart des articles publiés sont des rapports de cas isolés. Dans notre première étude préliminaire réalisée dans la BNPV, nous n'avons trouvé qu'un très petit nombre de cas signalés (6 cas) : les médicaments impliqués étaient principalement des psychotropes (benzodiazépines, antipsychotiques) et les opioïdes.

Dans cette étude, comme lors de la première étude, les rapports de cas de SAS liés aux médicaments sont survenus principalement chez les hommes, ce qui confirme à nouveau le genre masculin comme facteur associé à l'apnée du sommeil. Et les principaux événements associés étaient l'hypertension artérielle, la dyspnée, la dépression, les douleurs thoraciques, la fatigue, l'infarctus du myocarde, l'anxiété, le reflux gastro-œsophagien, les maladies artérielles coronariennes et l'insuffisance cardiaque congestive. Ces maladies sont des facteurs de risque du SAS. Enfin, notre étude suggère que les médicaments peuvent être considérés comme des facteurs aggravants ou inducteur de SAS chez les patients prédisposés. Du point de vue pharmacodynamique, il est possible de discuter du rôle putatif de certains médicaments dans cette EIM.

La classe pharmacologique la plus fréquente était les coxibs, et principalement le rofécoxib. Nous pouvons proposer deux potentielles explications à cet effet inattendu. Il pourrait s'agir, d'abord, d'associations fortuites puisque les coxibs sont largement prescrits. L'autre hypothèse repose sur la régulation et la distribution du volume des fluides. Plusieurs études ont montré une forte prévalence de SAS dans les états de rétention des liquides, incluant l'hypertension, une relation directe entre la sévérité du SAS et le volume de fluide déplacé des jambes au cou pendant le sommeil et une diminution de la surface transversale des voies aériennes supérieures en réponse à la diminution de la pression positive du bas du corps (52). Ainsi, les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens en général et les coxibs pourraient aggraver la rétention hydrique par une diminution du débit sanguin rénal et de l'excrétion du sodium et/ou une augmentation de l'effet antidiurétique de la vasopressine (53).

Des antipsychotiques atypiques (clozapine et quétiapine appartenant au groupe ATC N05AH) ont également été trouvés parmi les médicaments associés au SAS. De plus, 56 cas ont été enregistrés avec de l'olanzapine, un antipsychotique appartenant également à ce groupe ATC (non représenté). Le mécanisme pharmacologique de cet effet pourrait impliquer une action sédatrice liée à leur effet antagoniste sur les récepteurs de l'histamine H1 (38).

L'effet dépressif des benzodiazépines et des médicaments apparentés sur le système respiratoire est bien connu (54) et peut expliquer l'association décrite dans le présent document.

Le rôle des médicaments opioïdes est également attendu. Puisque l'effet dépresseur de la morphine et des médicaments apparentés sur le contrôle respiratoire central est bien documenté. Plusieurs publications ont signalé des cas d'apnée du sommeil avec des opioïdes (55–57).

L'implication d'autres médicaments est plus difficile à expliquer. On peut suggérer que l'association trouvée avec l'acide alendronique, les bisphosphonates, les inhibiteurs de la pompe à protons, l'ésoméprazole, la digoxine et les glycosides digitaliques ou les thiazolidinediones pourraient s'expliquer par un biais d'indication lié soit aux maladies (ostéoporose, insuffisance cardiaque, diabète) associées au SAS dans les cas impliqués de l'étude ou l'utilisation répandue de ces médicaments pour les inhibiteurs de la pompe à protons.

L'association trouvée entre les interférons et le SAS est aussi difficile à expliquer, car nous ne connaissons aucun effet de ces médicaments sur le mécanisme des voies respiratoires centrales. Cependant, les valeurs de ROR pour les interférons, les inhibiteurs de la pompe à protons et les thiazolidinediones étaient légèrement au-dessus de 2, ce qui rend douteuse l'interprétation clinique (49,50). Ces résultats doivent être seulement considérés comme des signaux potentiels qui doivent être confirmés par d'autres études.

## **VI. Conclusion**

Cette étude, qui est la première à enquêter dans les conditions de vie réelles dans une grande base de données, le rôle des médicaments dans le SAS, suggère des associations entre SAS et médicaments comme les psychotropes, les coxibs ou les opioïdes.

---

---

## CONCLUSION GENERALE

---

---

Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) se définit par la survenue répétitive d'apnées et/ou hypopnées pendant le sommeil. Le SAS est en routine difficile à diagnostiquer à cause de symptômes peu spécifiques et la nécessité d'une confirmation via un examen polysomnographique contraignant pour le patient et nécessitant une structure et du personnel spécialisés.

Bien que le rôle des médicaments doive être évoqué devant chaque symptôme ou chaque maladie, il existe très peu d'études ayant investigué une origine iatrogène pour ce syndrome. C'est pour cela que nous avons souhaité étudier l'imputabilité des médicaments dans le SAS. Dans un premier temps nous avons réalisé une étude pilote dans la base nationale de pharmacovigilance. Nous l'avons étendu au niveau mondial dans un second temps, par le biais d'une étude descriptive portant sur toutes les observations d'apnées du sommeil dans la base de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase®). Ces deux études nous ont permis de suggérer une association entre SAS et certains médicaments comme les psychotropes, les coxibs ou les opioïdes. De ce fait, la prescription de ces médicaments devrait se faire avec précaution chez les patients souffrant d'apnées du sommeil d'origine centrale ou obstructive.

Il serait toutefois intéressant de confirmer ces potentiels signaux par d'autres études. Nous pourrions aussi envisager, qu'un test polysomnographique soit inclus lors de la phase de développement des médicaments utilisant un mécanisme d'action proche des classes pharmacologiques suspectés dans nos études, chez les patients à risque de SAS.

---

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

---

1. Kryger MH. Sleep apnea. From the needles of Dionysius to continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med.* déc 1983;143(12):2301-3.
2. Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med.* nov 1956;21:811-8.
3. Dickens CJH. *The Posthumous Papers of the Pickwick Club.* 1837;
4. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res.* févr 1966;1:167-86.
5. Rochester DF, Enson Y. Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. Mechanical and circulatory factors. *Am J Med.* sept 1974;57:402-20.
6. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science.* 31 août 1973;181:856-8.
7. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep.* 2006;29:1203-9.
8. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 oct 2012;8:597-619.
9. Redolfi S, Philippe C. Nouvelles règles pour scorer les événements respiratoires du sommeil chez l'adulte : rapport de l'American Academy of Sleep Medicine 2013. *Médecine Sommeil.* avr 2014;11:98-106.
10. Sahlin C. Sleep apnea and sleep : diagnostic aspects. 2009 [cité 24 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2:201030>
11. Escourrou P, Meslier N, Raffestin B, Clavel R, Gomes J, Hazouard E, et al. Quelle approche clinique et quelle procédure diagnostique pour le SAHOS ? *Rev Mal Respir.* oct 2010;27, Supplement 3:S115-23.

12. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22:667-89.
13. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:136-43.
14. Gourier-Fréry C, Fuhrman C. Les troubles du sommeil. Synthèse des études menées à l'Institut de veille sanitaire. [Internet]. 2012 [cité 15 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr>
15. Fuhrman C, Fleury B, Nguyễn X-L, Delmas M-C. Symptoms of sleep apnea syndrome: High prevalence and underdiagnosis in the French population. *Sleep Med*. 2012;13:852-8.
16. Trzepizur W, Gagnadoux F. Épidémiologie du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. *Rev Mal Respir*. juin 2014;31(6):568-77.
17. Launois SH, Pépin J-L, Lévy P. Sleep apnea in the elderly: a specific entity? *Sleep Med Rev*. avr 2007;11(2):87-97.
18. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev*. 1 janv 2010;90(1):47-112.
19. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis*. sept 2015;6(5):273-85.
20. Haute Autorité de Santé - Apnées du sommeil: de nouvelles recommandations de prise en charge des patients [Internet]. [cité 20 août 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1761160/fr/apnees-du-sommeil-de-nouvelles-recommandations-de-prise-en-charge-des-patients](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761160/fr/apnees-du-sommeil-de-nouvelles-recommandations-de-prise-en-charge-des-patients)
21. Haute Autorité de Santé. 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. Saint - Denis La Plaine: HAS; 2014 p. 198.
22. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep*. 1 août 2008;31(8):1071-8.

23. Linselle M, Montastruc F, Jantzen H, Valnet-Rabier M-B, Haramburu F, Coquerel A, et al. Drugs and Sleep Apneas? A review of the French Pharmacovigilance database. *Thérapie*. 2015;70:347-50.
24. Montastruc J-L, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C, et al. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. *Joint Bone Spine*. déc 2006;73:629-32.
25. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. avr 1985;40(2):111-8.
26. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 mai 2015]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
27. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet Lond Engl*. 22 févr 2014;383(9918):736-47.
28. Vrints H, Shivalkar B, Hilde H, Vanderveken OM, Hamans E, Van de Heyning P, et al. Cardiovascular mechanisms and consequences of obstructive sleep apnoea. *Acta Clin Belg*. juin 2013;68(3):169-78.
29. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep*. sept 2006;29(9):1203-9.
30. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertens Dallas Tex 1979*. févr 2014;63(2):203-9.
31. Greenstone M, Hack M. Obstructive sleep apnoea. *BMJ*. 17 juin 2014;348:g3745.
32. Kuhlmann U, Bormann FG, Becker HF. Obstructive sleep apnoea: clinical signs, diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. janv 2009;24(1):8-14.
33. Seda G, Tsai S, Lee-Chiong T. Medication effects on sleep and breathing. *Clin Chest Med*. sept 2014;35(3):557-69.
34. Viemari J-C, Menuet C, Hilaire G. Complexe de pré-Bötzing et automatisme respiratoire - Identification électrophysiologique, moléculaire et génétique d'une structure cruciale pour la respiration. *médecine/sciences*. 1 oct 2013;29(10):875-82.

35. Randerath WJ, George S. Opioid-Induced Sleep Apnea: Is It a Real Problem? *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 oct 2012;8(5):577-8.
36. Guilleminault C, Cao M, Yue HJ, Chawla P. Obstructive sleep apnea and chronic opioid use. *Lung*. déc 2010;188(6):459-68.
37. Panagiotou I, Mystakidou K. Non-analgesic effects of opioids: opioids' effects on sleep (including sleep apnea). *Curr Pharm Des*. 2012;18(37):6025-33.
38. Meyer J. Pharmacotherapy of psychosis and mania. In Goodman & Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*. In: Goodman & Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*. 12th edition. New York: Brunton L., Chabner B. Knollman B. eds. Mc Graw Hill Medical; 2011. p. 418-55.
39. Nies AS. Renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Agents Actions Suppl*. 1988;24:95-106.
40. Smolinske SC, Hall AH, Vandenberg SA, Spoerke DG, McBride PV. Toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in overdose. An overview of recent evidence on clinical effects and dose-response relationships. *Drug Saf*. août 1990;5(4):252-74.
41. Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Dayyat E, Kim J, Goldman JL, Snow A, et al. Corticosteroids suppress in vitro tonsillar proliferation in children with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. mai 2009;33(5):1077-84.
42. Linselle M, Sommet A, Bondon-Guitton E, Moulis F, Durrieu G, Benevent J, et al. Can drugs induce or aggravate sleep apneas? A case-noncase study in *VigiBase*(®) , the WHO pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. juin 2017;31(3):359-66.
43. Lindquist M. *VigiBase*, the WHO global ICSR database system: basic facts. *Drug Inf J*. 2008;42:409-419.
44. the Uppsala Monitoring Centre - *VigiBase*® [Internet]. [cité 15 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=73590&mn1=1107&mn2=1132>
45. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cité 24 juin 2017]. Disponible sur: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
46. ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users on Data Output. *MedDRA Data Retrieval and Presentation: Points to Consider*. Release 3.4, based on MedDRA Version 15.1; 2012.

47. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo; 2012.
48. Moore N. The past, present and perhaps future of pharmacovigilance: homage to Folke Sjoqvist. *Eur J Clin Pharmacol.* mai 2013;69 Suppl 1:33-41.
49. Wilson AM, Thabane L, Holbrook A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2004;57(2):127-34.
50. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2011;72(6):905-8.
51. Van Puijenbroek E, Diemont W, Van Grootheest K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf.* 2003;26:293-301.
52. Frase L, Schupp J, Sorichter S, Randelshofer W, Riemann D, Nissen C. Sodium oxybate-induced central sleep apneas. *Sleep Med.* sept 2013;14(9):922-4.
53. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm.* 2013;16(5):821-47.

---

---

# ANNEXES

---

---

## ANNEXE I : ECHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

### Échelle de somnolence d'Epworth

Afin de pouvoir mesurer une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations de la vie quotidienne, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir.

Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une des situations, essayez d'imaginer ce qui aurait pu se passer.

Remplissez le tableau ci-dessous en vous demandant pour chaque situation quelles auraient été vos chances d'assoupissement. Entourez le chiffre de la case correspondante. Enfin, calculez votre score final en additionnant tous les chiffres entourés.

0 = Jamais d'assoupissement

2 = Chance moyenne d'assoupissement

1 = Faible chance d'assoupissement

3 = Forte chance d'assoupissement

Situation	0 Jamais	1 Faible	2 Moyenne	3 Forte
Assis en train de lire				
En regardant la télévision				
Assis inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunions,...)				
Passager d'une voiture ou d'un transport en commun roulant depuis plus d'une heure sans interruption				
Allongé dans l'après-midi lorsque les circonstances le permettent				
Assis en train de parler avec quelqu'un				
Assis au calme après un déjeuner sans alcool				
Dans une voiture immobilisée quelques minutes, à un feu rouge ou dans un embouteillage				
Score				

## ANNEXE II : ECHELLE DE SOMNOLENCE DE KAROLINSKA

• *Instructions :*

Choisissez la proposition ci-dessous correspondant le mieux à votre état de somnolence. Les états intermédiaires sont notés mais non désignés verbalement.

Code

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Très éveillé                                      | 1 |
|  | 2 |
| <input type="checkbox"/> Éveillé   | 3 |
|  | 4 |
| <input type="checkbox"/> Ni éveillé ni somnolent                           | 5 |
|  | 6 |
| <input type="checkbox"/> Somnolent mais sans difficulté à demeurer éveillé | 7 |
|  | 8 |
| <input type="checkbox"/> Très somnolent, luttant contre le sommeil         | 9 |

• *Score :*

Le score est la moyenne des scores obtenus lors de chaque passation de l'échelle

---

***ANNEXE III : DRUGS AND SLEEP APNEAS ? A REVIEW OF THE FRENCH  
PHARMACOVIGILANCE DATABASE***

# Drugs and Sleep Apneas? A review of the French Pharmacovigilance database

Mélanie Linselle<sup>1</sup>, François Montastruc<sup>1</sup>, Héléne Jantzen<sup>2</sup>, Marie-Blanche Valnet-Rabier<sup>3</sup>,  
Françoise Haramburu<sup>4</sup>, Antoine Coquerel<sup>5</sup>, Aurore Gouraud<sup>6</sup>, Marie-Christine Perault-Pochat<sup>7</sup>,  
Haleh Bagheri<sup>1</sup> and Jean-Louis Montastruc<sup>1</sup>

1 Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine de l'Université de Toulouse, France

2 Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur les Médicaments, Centre Hospitalier Universitaire, Brest, France

3 Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur les Médicaments, Centre Hospitalier Universitaire, Besançon, France

4 Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur les Médicaments, Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux, France

5 Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur les Médicaments, Centre Hospitalier Universitaire, Caen, France

6 Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur les Médicaments, Centre Hospitalier Universitaire, Lyon, France

7 Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur les Médicaments, Centre Hospitalier Universitaire, Poitiers, France

Text received October 16<sup>th</sup>, 2014; accepted November 3<sup>rd</sup>, 2014

## Keywords:

sleep apnea; adverse drug reaction; pharmacovigilance; drug

**Abstract** – The present work reviews the case reports of drug-induced sleep apnea recorded in the French pharmacovigilance database. Notifications are very rare (around 1/100 000 notifications). This paper shows that sleep apnea can be aggravated or revealed by some drugs. Main drugs involved were psychotropics (benzodiazepines, neuroleptics) and opioids.

## Mots clés :

apnée du sommeil ; effet indésirable médicamenteux ; pharmacovigilance ; médicament

**Résumé** – Médicaments et apnées du sommeil ? Une revue de la base française de pharmacovigilance. Ce travail examine les cas d'apnées du sommeil médicamenteuses enregistrées dans la base française de pharmacovigilance. Les notifications sont très rares (environ 1/100 000 notifications). Ce travail montre que les apnées du sommeil peuvent être aggravées ou révélées par certains médicaments, dont les principaux en cause sont les psychotropes (benzodiazépines, neuroleptiques) et les opioïdes.

**Abbreviations:** see end of article.

## 1. Introduction

Sleep apnea is a sleep disorder characterized by pauses in breathing or instances of shallow or infrequent breathing during sleep.<sup>[1-3]</sup> It is highly relevant to patients with arterial hypertension and recent data suggest that it represents the most prevalent secondary cause to high blood pressure in patients with resistant hypertension.<sup>[4]</sup> Beside arterial hypertension, sleep apnea was found to be associated with an increased risk of heart failure, coronary arterial disease and myocardial infarction, pulmonary hypertension, stroke and arrhythmias.<sup>[5]</sup> Several forms of sleep apnea were described according to their mechanism: central, obstructive and mixed subtypes

corresponding to 0.4%, 84% and 15% of cases respectively.<sup>[6]</sup> The best test for diagnosis of sleep apnea syndrome is overnight polysomnography with the measure of apnea-hypopnea index.<sup>[1-3]</sup>

Male gender, overweight or obesity, age over 40, a large neck size, enlarged tonsils or tongue, small jaw bone, family history, gastroesophageal reflux or alcohol intake were described as risk factors.<sup>[1-5]</sup> In contrast, as far as we know, very few studies have investigated the putative role of drugs in the occurrence of this symptom.

Thus, it was the aim this study to investigate a potential role for drugs using spontaneous notifications recorded in the French pharmacovigilance database (FPVD).

**Tableau I.** Main characteristics of the 6 notifications with sleep apnea in the French pharmacovigilance database between 1985 and 2014.

	Age (year)	G	Medical history	Suspected drug(s)	SPC	Concomitant drug	SPC	Evolution	I
1	70	M	Arterial hypertension	Losartan + hydrochlorothiazide	No	Pipobroman Venlafaxine	No No	Favorable after drug withdrawal	II
2	?	M	HIV, opiate dependence	Cyamemazine Ritonavir Lamivudine Amprenavir Abacavir	No No No No No	Buprenorphine Venlafaxine Clorazepate Acepromazine Aceprometazine	No No Yes	Unknown	II II II II II
3	31	M	BMI = 29 Chronic psychosis, sleep apnea, alcohol, cannabis, benzodiazepine dependence, smoking	Cyamemazine Clonazepam	No Yes	Hydroxyzine Lithium Alimemazine Amisupride	No No No No	Unknown	II II
4	40	M	Unknown	Piroxicam	No		No	Positive rechallenge Favorable after drug withdrawal	I3
5	48	M	Sleep apnea	Tramadol	No		No	Favorable after drug withdrawal	II
6	38	F	Narcolepsy Catalepsy	Sodium oxybate	Yes	Methylphenidate	No	Unknown	II

The column SPC (as recorded in the French public database of drugs of the French Drug Agency) indicates if sleep apnea was mentioned (yes) or not (no) in the drug SPC. The imputability level (I) was defined according to the French method.<sup>[7]</sup>

**BMI:** body mass index; **F:** female; **G:** gender; **HIV:** human immunodeficiency virus; **I:** imputability level; **M:** male; **SPC:** summary of product characteristics

## 2. Methods

FPVD was previously described elsewhere.<sup>[7]</sup> Since 1985, it includes all spontaneous notifications of adverse drug reactions (ADR) reported by French health professionals (and by patients since June 2011) to the French network of the 31 regional pharmacovigilance centers. These records include the main characteristics of patients suffering from the ADR (age, gender, medical history), drug(s) received by the patient (name, date of beginning, definition as "suspect" or "concomitant") as well as the ADR (kind, date of occurrence, seriousness, evolution) with the causality (imputability) level classified according to the French method from 0 ("excluded") to 4 ("very likely").<sup>[8]</sup>

For the present work, we recorded all case report with the key word "sleep apnea" (whatever the level of imputability) registered in the FPVD between the 1<sup>st</sup> January 1985 and the 30<sup>th</sup> June 2014. For each observation, age, gender and medical history of the patient were registered. Only "suspect" drug(s) with their imputability level were recorded.

For each suspect or concomitant drug, we also investigated if the word « sleep apnea » appeared in the summary of product char-

acteristics (SPC), as described in the French public database of drugs of the French drug agency.<sup>[9]</sup>

## 3. Results

Among the 538 967 case reports recorded in the FPVD during these 29 years, only 9 ADR were registered as "sleep apnea". After reviewing these 9 case reports, 3 were excluded because they did not correspond to the definition of "sleep apnea", but rather to breathing depression occurring during sleep and following drug overdoses.

The 6 case reports mainly occurred in males (5/6). Mean age was 45.4 years (range 38-70; unknown in 1 case). Table 1 summarizes the main characteristics of the 6 case reports and indicates if the ADR was (or not) described in the French public database of drugs.

## 4. Discussion

The present study was an exploratory and preliminary one, performed in order to investigate if drugs could be described as a cause

of sleep apnea, an etiology that is not clearly described in the literature.<sup>[1-6]</sup> For the first time, it shows that several groups of drugs can aggravate or reveal such a syndrome. Despite the well-known problem of underreporting in pharmacovigilance, reports of sleep apnea as ADR appears to be very rare into a pharmacovigilance database (1.1/100 000 notifications in the FPVD). However, both the characteristics of spontaneous notifications and the difficulties of diagnosis for sleep apnea did not allow concluding about frequency and prevalence of this ADR. Moreover, the necessity to use a polysomnographic test for the true diagnosis can also explain this underreporting. In fact, it must be underline that such a polysomnographic record was not clearly described in the 6 case reports in the FPVDB.

From a clinical point of view, it is important to underline that evolution was always favorable after drug withdrawal (when it was known, 3 cases out of 6), which is a further argument for involvement of drugs in these ADR reports. These case reports of sleep apnea related to drugs mainly occurred in males, thus confirming male gender as a risk factor for sleep apnea. The role of associated factors must be also underlined since this ADR occurred in patients with previous medical history, especially 3 with sleep disorders (2 sleep apneas, 1 narcolepsy), 2 with drug dependence and 1 with arterial hypertension. These diseases are known as associated or risk factors for sleep apnea.<sup>[1-6]</sup> This suggests that drugs can be considered as aggravating or promoting factors for sleep apnea in predisposed patients.

From a pharmacodynamic point of view, it is possible to discuss the putative role of some drugs in this ADR. "Suspect" drugs belong to several pharmacotherapeutic classes: angiotensin receptor antagonists (losartan), thiazide diuretics (hydrochlorothiazide), neuroleptics (cyamemazine, found 2 times), protease inhibitors (ritonavir, amprenavir), nucleosidic analogs (lamivudine, abacavir), non-steroidal antiinflammatory agents (piroxicam), benzodiazepines (clonazepam), opioids (tramadol) and central depressants (sodium oxybate). Among these drugs, the word « sleep apnea » was only found for clonazepam (as contraindication) and sodium oxybate (as use precaution) in the French public database of drugs.<sup>[9]</sup> However, in several observations, the potentiating role of associated ("concomitant") drugs cannot be ruled out. It is the case, for example, for psychotropic drugs: antidepressant in observations 1 and 2, opioid in observation 2, association of benzodiazepine + 2 H1 antihistamines in observation 2 and other H1 antihistamines, lithium plus neuroleptic in observation 3. Sleep apnea is mentioned as contraindication for the association clorazepate + acepromazine + aceprometazine (Noctran®) in the French public database of drugs.<sup>[9]</sup>

In fact, the depressive effect of benzodiazepines on the respiratory system is well known<sup>[10]</sup> and one case of sleep apnea with sodium oxybate was described in a 39-year-old woman without previous symptom.<sup>[11]</sup> The role of opioid drugs is also expected since the depressive effect of morphine and related drugs on central respiratory control is well documented.<sup>[12]</sup> Several publications

reported cases of sleep apnea with opioids.<sup>[13-15]</sup> Among opioid drugs, our work involves tramadol (but also probably buprenorphine, as a concomitant drug).

Involvement of neuroleptic drugs is also plausible although the ADR mechanism is difficult to explain: we can suggest a sedative effect related to their antagonistic effect on H1 histamine receptors.<sup>[16]</sup> Further studies are necessary.

In contrast, the role of the other pharmacological classes remains unknown. As far as we know, none publication has previously described such an ADR with angiotensin receptor antagonists, thiazide diuretics or antiretroviral drugs. However, one could underline that these two observations included venlafaxine as a concomitant (associated) drug. One observation reported a case of sleep apnea syndrome in a 50-year-old man receiving venlafaxine + trazodone.<sup>[17]</sup> The central depressive effects of antidepressants could be suspected.

The observation with the non-steroidal antiinflammatory agent (piroxicam) is also surprising despite a positive rechallenge. This effect could be related to piroxicam-induced fluid retention, since non-steroidal antiinflammatory agents are known to reduce renal blood flow and sodium excretion and enhance the antidiuretic effect of vasopressin.<sup>[18]</sup> In fact, some cases of respiratory depression or even apnea were described with overdoses of fenoprofen, ibuprofen or naproxen.<sup>[19]</sup> The problem is complex since some inhaled corticosteroids were proposed in the treatment of sleep apnea.<sup>[20]</sup>

In conclusion, this paper suggests that sleep apnea can be aggravated or revealed by some drugs and especially psychotropic (benzodiazepines, neuroleptics and perhaps also antidepressants) or opioid drugs. Prescription of these drugs should be careful in patients suffering from sleep apnea. Further data on larger databases are necessary to better define drugs potentially involved in sleep apnea. Finally, this work suggests the interest of better notifications on this unknown ADR.

**Conflict of interest.** None declared by the authors.

**Abbreviations.** ADR: adverse drug reactions; FPVD: French pharmacovigilance database; SPC: summary of product characteristics.

## References

1. Kuhlmann U, Bormann FG, Becker HF. Obstructive sleep apnea: clinical signs, diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 8-14
2. Greenstone M, Hack M. Obstructive sleep apnea. *BMI* 2014; 348: g3745 doi: 10.1136/bmj.g3745
3. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnea. *Lancet* 2014; 383: 736-47
4. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension* 2014; 63: 203-9

5. Vrints H, Shivalkar B, Hilde H, *et al.* Cardiovascular mechanisms and consequences of obstructive sleep apnea. *Acta Clin Belg* 2013; 68: 169-78
6. Morgenthaler TI, Kagrananov V, Hanak V, *et al.* Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 2006; 29: 1203-9
7. Montastruc JL, Sommet A, Lacroix I, *et al.* Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 629-32
8. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, *et al.* Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie* 1985; 40: 111-8
9. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Base de données publiques des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> Accessed November 3<sup>rd</sup>, 2014
10. Seda G, Tsai S, Lee-Chiong T. Medication effects on sleep and breathing. *Clin Chest Med* 2014; 35: 557-69
11. Frase L, Schupp J, Sorichter S, *et al.* Sodium oxybate-induced central sleep apneas. *Sleep Med* 2013; 14: 922-4
12. Viemari JC, Menuet C, Hilaire G. Complexe de pré-Bötzinger et automatisme respiratoire. *Med Sci (Paris)* 2013; 29: 875-82
13. Panagiotou I, Mystakidou K. Non-analgesic effects of opioids: opioids' effects on sleep (including sleep apnea). *Curr Pharm Des* 2012; 18: 6025-33
14. Randerath WJ, George S. Opioid-induced sleep apnea: is it a real problem? *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 577-8
15. Guilleminault C, Cao M, Yue HJ, *et al.* Obstructive sleep apnea and chronic opioid use. *Lung* 2010; 188: 459-68
16. Meyer JM. Pharmacotherapy of psychosis and mania. In Goodman & Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*, 12<sup>th</sup> edition. Brunton L., Chabner B. Knollman B. eds. Mc Graw Hill Medical, New York, 2011; 418-55
17. Hilleret H, Jeunet E, Osick C, *et al.* Mania resulting from continuous positive airways pressure in a depressed man with sleep apnea syndrome. *Neuropsychobiology* 2001; 43(3): 221-4
18. Nies AS. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Agents Actions Suppl* 1988; 24: 95-106
19. Smolinske SC, Hall AH, Vandenberg SA, *et al.* Toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in overdose. An overview of recent evidence on clinical effects and dose-response relationships. *Drug Saf* 1990; 5: 252-74
20. Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Dayyat E, *et al.* Corticosteroids suppress *in vitro* tonsillar proliferation in children with obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2009; 33: 1077-84

---

**Correspondence and offprints:** Jean-Louis Montastruc, Laboratoire de pharmacologie médicale et clinique, Faculté de médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France.  
E-mail: jean-louis.montastruc@univ-tlse3.fr

***ANNEXE IV : CAN DRUGS INDUCE OR AGGRAVATE SLEEP APNEAS? A  
CASE-NONCASE STUDY IN VIGIBASE®, THE WHO PHARMACOVIGILANCE  
DATABASE***



ORIGINAL  
ARTICLE

# Can drugs induce or aggravate sleep apneas? A case–noncase study in VigiBase<sup>®</sup>, the WHO pharmacovigilance database

Mélanie Linselle, Agnès Sommet, Emmanuelle Bondon-Guitton, Florence Moulis, Geneviève Durrieu, Justine Benevent, Vanessa Rousseau, Leïla Chebane, Haleh Bagheri, François Montastruc, Jean-Louis Montastruc\*

*Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine de Toulouse, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacopépiémiologie et d'Informations sur le Médicament, Pharmacopôle Midi-Pyrénées, Equipe de Pharmacopépiémiologie de l'INSERM UMR 1027, CIC INSERM 1436, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France*

**Keywords**

adverse drug reactions, drug safety, pharmacovigilance, sleep apnea syndrome, VigiBase<sup>®</sup>

Received 6 October 2016;  
revised 14 December 2016;  
accepted 28 December 2016

\*Correspondence and reprints:  
jean-louis.montastruc@  
univ-tlse3.fr

**ABSTRACT**

The potential favorizing role of drugs in sleep apnea syndrome (SAS) is unknown. This study investigates drugs associated with SAS in a pharmacovigilance database. SAS recorded as adverse drug reactions (ADRs) in VigiBase<sup>®</sup>, the WHO pharmacovigilance database (more than 11 million reports), from 1978 to 2015 was selected. The risk of SAS reports was estimated using the case–noncase method, with cases being SAS and noncases all other recorded ADRs. During this 37-year period, 3325 ADRs including the word SAS were registered (0.05% of the database). Mean age was  $51.2 \pm 16.9$  years with 52% men. ADRs were 'serious' in around 82% of cases. The case–noncase study found an association between SAS and exposition with sodium oxybate, rofecoxib, quetiapine, and clozapine for individual drugs and coxibs, antipsychotics, benzodiazepines, and opium alkaloids for drug classes. The potential role of other drugs is discussed. This study suggests that SAS can be associated with some drugs (mainly psychotropics) that are able to reveal or aggravate such a disease. Physicians should take into account the role of drugs in the etiological appraisal and management of SAS.

**INTRODUCTION**

Sleep apnea syndrome (SAS) is a sleep disorder characterized by abnormal nocturnal respiratory events such as pauses in breathing or reduction in respiratory flow [1–3]. SAS is often associated with arterial hypertension [4]. Other features are snoring, pulmonary hypertension, gastroesophageal reflux, insomnia, and/or depression. This syndrome is divided into three subtypes: obstructive, central, and mixed corresponding to 84%, 0.4%, and 15% of incident SAS, respectively [4,5]. Epidemiological studies suggest a higher

prevalence in men than in women (two or three times more). This prevalence also increases with obesity, particularly upper body adiposity or age [1–6]. Other known risk factors are tobacco, alcohol, craniofacial abnormalities, or endocrine diseases [5]. SAS can lead to serious cardiovascular complications such as heart failure, coronary arterial disease, myocardial infarction, arterial or pulmonary hypertension, stroke, and/or cardiac arrhythmias. Although the role of drugs should be questioned in front of each symptom or disease [7], very few studies have discussed a putative iatrogenic origin for this syndrome.

Thus, the aim of this study was to investigate association between drugs and SAS. The objective of this study was to identify the main drugs and the main pharmacological classes associated with SAS reports using the WHO pharmacovigilance database (VigiBase®).

## METHODS

### Data source

VigiBase®, the WHO Global Individual Case Safety Reports (ICSRs) database, was developed and maintained since 1978 by the Uppsala Monitoring Centre (UMC), the WHO Collaborating Center for Pharmacovigilance. It included more than 11 million Individual Case Safety Reports (ICSRs, called ADRs in this study) in May 2015. Data are collected from more than 100 countries. Most of reports came from Europe or North America, declared by health professionals, pharmaceutical companies, or patients. The available data about the cases are gender, age at the time of the effect, and date of birth [8,9]. Drugs are classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system where they are divided into different groups according to the organ or system on which they act and their chemical, pharmacological, and therapeutic properties [10]. ADRs coding is carried out in parallel using two different vocabularies: WHO-Adverse Reaction Terms (WHO-ART) and the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®). Both terminologies have a hierarchical organization that allows for data retrieval and analysis at different levels of specificity. MedDRA® terms are classified in five levels: System Organ Class (SOC), High Level Group Terms (HLGT), High Level Terms (HLT), Preferred Terms (PT), and Low Level Terms (LLT) [11].

### Study design

We recorded all ICSR (ADRs) with the MedDRA® Preferred Terms 'sleep apnea syndrome' registered in VigiBase® between 1978 and the May 1, 2015 with drugs defined as 'suspected'. For each observation, age, gender, ADR with its 'seriousness' (defined according to [12]), and name(s) of 'suspected' drug(s) (defined according to [12]) were registered.

Cases were excluded if none of the drugs was 'suspected', if age and/or gender were missing, or if the ADR term and/or the drug name were invalid. We excluded duplicates according to the eight

following criteria: country, gender, age, type of ADR, seriousness, case's entry date, ADR onset date, and drug start date; the records with eight overlapping criteria in the database were considered as duplicates.

For the main drug classes, we also investigated whether the word 'sleep apnea' appeared in the European Summary of Product Characteristics (SPC), as described in the public database of drugs of the French drug agency [13].

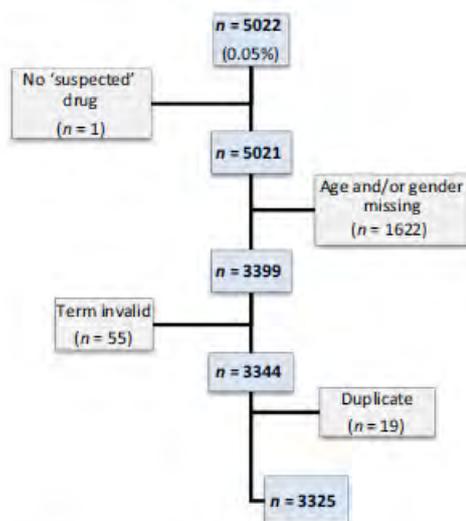
### Statistical analysis

A descriptive analysis of the population was carried out. Quantitative variables were expressed as mean ( $\pm$  standard deviation and range) and qualitative variables in numbers and percentages. The relationship between the use of 'suspected' drugs and the occurrence of the ADR (i.e., SAS) was assessed by calculating reporting odds ratio (ROR) associated with its 95% confidence interval (CI) in a model of 'case–noncase' [14–17]. In our study, ROR was calculated that for the 'suspected' drugs and pharmacological classes superior to 2%, using the following formula [14]:  $ROR = (a/c)/(b/d)$  with (a) being the number of SAS cases with 'suspected' drugs (or pharmacological classes), (b) the number of SAS with all other drugs (or other pharmacological classes) in VigiBase®, (c) the number of ADRs others than SAS with 'suspected' drugs (or pharmacological classes), and (d) the number of ADRs except SAS with all other drugs (or other pharmacological classes) in VigiBase®. Furthermore, a sensitivity analysis excluding the 182 case with less than 18 years was also performed. Statistical analysis were carried out using SAS with a significant level of  $P < 0.05$ . A ROR value  $>2$  was considered to be significant, as usual [14–17].

## RESULTS

During the study period, 5022 notifications including the word SAS were registered in VigiBase®. After exclusion, 3325 cases were selected for the study, that is, 0.05% of the total number of notifications included in this database (Figure 1).

The first case report of drug-related SAS was registered in 1995. Figure 2 shows the annual distribution of drug-related SAS with an increase since 1995. The sharp drop observed in 2007 was due to a technical problem in recording data: Thus, many ADRs were not recorded in VigiBase® in 2007.



**Figure 1** Study flowchart. Between 1978 and the May 1, 2015, 5022 notifications including the word SAS were registered in VigilBase®. One was excluded as none of the drugs was 'suspected'. Due to age and/or gender missing in the reports, 1622 others were excluded; 55 other case reports were rejected due to invalid information and 19 to duplicate. Thus, 3325 final cases were selected for the study.

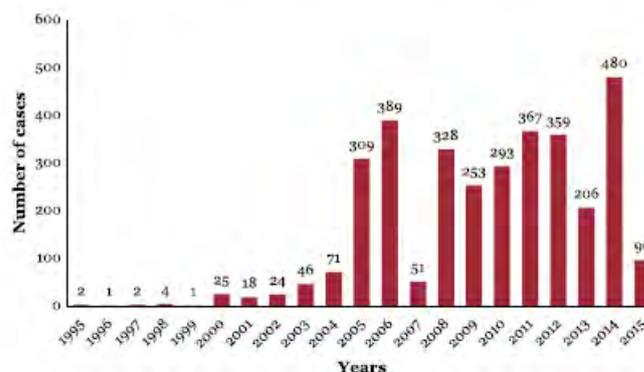
**Description of cases and 'suspected' drugs**

Mean age of the 3325 cases was 51.2 ± 16.9 years (range 0–91) with 52% men. Eighty-two percent of ADRs were 'serious'. Table I summarizes the main characteristics of the 3325 SAS reports, the associated

**Table I** Main characteristics of the 3325 ADR (adverse drug reaction) notifications with 'sleep apnea syndrome' in VigilBase® from 1995 until May 1, 2015.

Demographic characteristics (N = 3325)		
Age (years)	51.2 ± 16.9	
Range	0-91	
Gender	n	%
Male	1740	52
Female	1585	48
Sex ratio	1 : 10	
Characteristics of ADRs		
Number of different ADRs by case	16.5 ± 22.9	
Range	1-200	
Associated events (N = 3120)	n	(%)
Arterial hypertension	593	19.0
Dyspnea	550	17.6
Depression	542	17.4
Chest pain	505	16.2
Fatigue	488	15.7
Myocardial infarction	454	14.6
Anxiety	415	13.3
Gastroesophageal reflux disease	387	12.4
Coronary artery disease	364	11.7
Cardiac failure congestive	363	11.6
Seriousness criteria		
Serious cases	2730	82
Death	292	8.8
Life threatening	165	5.0
Disabling/Incapacitating	378	11.4
Caused/Prolonged Hospitalization	1675	50.4
Congenital anomaly/Birth defect	6	0.2
Other	1640	49.3
Nonserious cases	416	12.5
Unknown seriousness	179	5.4

PT, preferred terms, more than 350 cases; N, number of cases with at least one related associated ADR; %, (n/N)\*100, ADR, adverse drug reaction.



**Figure 2** Annual distribution of the 3325 Individual Case Safety Reports (ICSRs) (or adverse drug reactions, ADRs) including the word 'sleep apnea syndrome' in VigilBase® from 1995 until May 1, 2015.

	n	%
Main drug class system according to ATC Level 1		
Nervous system	978	29.4
Musculoskeletal system	891	26.8
Antineoplastic and immunomodulating agents	479	14.4
Alimentary tract and metabolism	371	11.2
Cardiovascular system	362	10.9
Anti-infectives for systemic use	178	5.4
Respiratory system	139	4.2
Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulin	99	3.0
Genitourinary system and sex hormones	96	2.9
Blood and blood forming organs	75	2.3
Various	27	0.8
Dermatologicals	18	0.5
Sensory organs	14	0.4
Antiparasitic products, insecticides and repellents	9	0.3
Main drug classes according to ATC Level 5		
Coxibs	661	19.9
Diazepines, oxazepines, thiazepines, and oxepines	302	9.1
Bisphosphonates	176	5.3
Other nervous system drugs	155	4.7
Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) inhibitors	144	4.3
Interferons	134	4.0
Proton pump inhibitors	112	3.4
Selective immunosuppressants	99	3.0
Natural opium alkaloids	91	2.7
Other anti-epileptics	88	2.6
Other antidepressants	85	2.6
Digitalis glycoside	82	2.5
Thiazolidinediones	79	2.4
Selective serotonin reuptake inhibitors	76	2.3
HMG CoA reductase inhibitors	74	2.2
Benzodiazepine derivatives	65	2.0

**Table II** Number (and percentage) of the drug class systems and drug classes involved in the 3325 ADRs according to ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) classification.

**Table III** 'Suspected' drugs (with a frequency > 2%) in Vigibase® and mention (yes) (or not: no) of the word 'sleep apnea syndrome' in the drug Summary of Product Characteristics (SPC).

Suspected drugs	n	%	SPC
Rofecoxib	637	19.2	No
Quetiapine	166	5.0	No
Sodium oxybate	152	4.6	Yes
Alendronic acid	112	3.4	No
Interferon beta-1a	101	3.0	No
Esomeprazole	89	2.7	No
Clozapine	85	2.6	No
Digoxin	82	2.5	No
Etanercept	77	2.3	No
Natalizumab	70	2.1	No

events (according to PT classification), and their seriousness criteria. The 3325 cases received 7361 drugs (mean number  $1.4 \pm 1.1$ , 1–25).

Table II shows the main 'suspected' drugs: According to ATC level 1, the main drug class was nervous system drugs followed by musculoskeletal system drugs and antineoplastic-immunomodulating agents. According to ATC level 5, the main 'suspected' drug class was coxibs followed by antipsychotics and bisphosphonates. Other groups were less than 5%.

Table III indicates the 10 'suspected' drugs with at least 2% of reports, as well as the mention (yes or not) of the word 'sleep apnea syndrome' in the SPC of the public database of drugs (French drug agency).

#### Case-noncase study

Table IV shows the ROR (with its 95% confidence intervals) values for the drugs and the pharmacological classes found to be associated with SAS in Vigibase®. A significant disproportionality was found for only seven drugs (sodium oxybate, rofecoxib, alendronic

**Table IV** ROR values for 'suspected' drugs and pharmacological classes (ATC level 5) (>2%).

Exposure to	Cases (N = 5022)	Noncases (N = 10 678 529)	ROR	95% CI	P-value
Sodium oxybate	168	5749	64.3	55.0-75.1	<0.0001
Rofecoxib	663	65 391	24.7	22.4-26.8	<0.0001
Alendronic acid	273	40 183	15.2	13.5-17.2	<0.0001
Digoxin	104	25 685	8.8	7.2-10.7	<0.0001
Quetiapine	192	57 216	7.4	6.4-8.5	<0.0001
Esomeprazole	103	43 205	5.2	4.2-6.3	<0.0001
Clozapine	104	93 708	2.4	2.0-2.9	<0.0001
Coxibs	702	139 836	12.2	11.3-13.3	<0.0001
Bisphosphonates	376	103 924	8.2	7.4-9.1	<0.0001
Digitalis glycosides	104	28 214	8.0	6.6-9.7	<0.0001
Antipsychotics 'diazepines, oxazepines, thiazepines, and oxepines'	381	198 437	4.3	3.9-4.8	<0.0001
Benzodiazepine derivatives	119	100 195	2.6	2.1-3.1	<0.0001
Interferons	212	199 665	2.3	2.0-2.7	<0.0001
Proton pump inhibitors	133	126 793	2.3	1.9-2.7	<0.0001
Thiazolidinediones	102	93 942	2.3	1.9-2.8	<0.0001
Natural opium alkaloids	131	136 959	2.1	1.7-2.5	<0.0001

INN, international nonproprietary names; ROR, reporting odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

acid, digoxin, quetiapine, esomeprazole, and clozapine) and nine drug classes (coxibs, bisphosphonates, digitalis glycosides, diazepam antipsychotics and related drugs, benzodiazepines, interferons, proton pump inhibitors, thiazolidinediones, and finally opium alkaloids).

#### Sensitivity analysis

A sensitivity analysis performed after excluding the 182 cases in patients with less than 18 years showed similar results (not shown).

#### DISCUSSION

The objective of the study was to analyze drugs inducing sleep apneas by means of data obtained from a worldwide spontaneous reporting database. This study suggests that several groups of drugs can aggravate or reveal such a syndrome. SAS is probably an underestimated ADR and an unknown issue in the field of pharmacovigilance.

Despite the well-known problem of underreporting in pharmacovigilance [15], reports of SAS as ADR appear to be rare into VigiBase (five of 10 000 notifications). However, both the characteristics of spontaneous notifications and the difficulties of SAS diagnosis did not allow definitively concluding about frequency and prevalence of this ADR. The necessity to use a

polysomnographic test for a true diagnosis can also explain this underreporting. It must be underlined that such a polysomnographic record could not been verified in the 3325 case reports because these data are not systematically recorded in VigiBase®.

To define involvement of drugs in SAS besides the sole classification between 'suspected' or 'nonsuspected' [12] as usual in pharmacovigilance studies, the present study investigates putative associations between SAS reports and exposure to drugs using the validated case-noncase method [16,17]. We worked in VigiBase®, the largest pharmacovigilance database in the world (more than 11 million case reports), allowing such investigations. However, despite its power, our study suffers from some compulsory methodological drawbacks. Estimation could be biased according to several factors [14-17], one of the most important being the fact that reporting SAS to a drug is not easy. However, it is important to underline that the present work was performed in a context of signal detection: Thus, we chose to be sensible enough rather than unable to identify a true association. The ROR values should be considered only as a signal and not as a true risk value. The choice of the control group is another important limitation of case-noncase methodology [16,17]. Results should only be inferred to patients who have suffered from an ADR. In fact, one of the

limits of the present study is that it was not possible to take into account some important associated factors such as body weight, alcohol, gender. In fact, alcohol and body weight values are not systematically registered in VigiBase®. Thus, the present study should be considered as exploratory. However, despite its mandatory limits, use of case–noncase methodology is now recognized as very useful to generate signals in pharmacovigilance and drug safety research [16,17].

As far as we know, there are a very few number of papers investigating a putative association between drug exposure and SAS in the literature. In a first preliminary and exploratory study performed in the French pharmacovigilance database, we only found a very small number of reported cases (six of around 540 000 cases): The drugs involved were mainly psychotropics (benzodiazepines, antipsychotics) or opioids [18]. In this preliminary study in the French pharmacovigilance database, the case–noncase analysis was not performed. In fact, in the literature, most of published papers are isolated case reports.

In our study, the case reports of drug-related SAS mainly occurred in males, thus confirming male gender as an associated factor for sleep apnea. Main associated events are arterial hypertension, dyspnea, depression, chest pain, fatigue, myocardial infarction, anxiety, gastroesophageal reflux disease, coronary artery disease, or congestive heart failure. These diseases are known as associated or risk factors for SAS [6]. Finally, our study suggests that drugs can be considered as aggravating or promoting factors for SAS in predisposed patients.

The present results also allow some interesting comments to do. From a pharmacodynamic point of view, it is possible to discuss the putative role of some drugs in this ADR. We first found sodium oxybate, a drug used in narcolepsy with cataplexy, which possesses both central depressive and muscle relaxation properties [19] which can explain the potential link between this drug and SAS. In fact, four isolated case reports of sleep apnea with sodium oxybate were previously described [20–22]. The word 'sleep apnea' is found for sodium oxybate in the SPC.

The most frequent pharmacological class was coxibs, with mainly rofecoxib. We propose two explanations for this unexpected effect. It could be, first, fortuitous associations as coxibs are widely prescribed. Second, disturbances in fluid volume regulation and distribution are also involved in the pathogenesis of SAS. In fact, several studies have shown a high prevalence of SAS in fluid-retaining states including hypertension, a

direct relationship between the severity of SAS and the volume of fluid displaced from the legs to the neck during sleep, and a decrease in upper airway cross-sectional area in response to graded lower body positive pressure [23]. Thus, nonsteroidal anti-inflammatory agents in general and coxibs here could be able to aggravate fluid retention through a decrease in renal blood flow and sodium excretion and/or an increase in the antidiuretic effect of vasopressin [24].

Atypical antipsychotics (clozapine and quetiapine belonging to the N05AH ATC group) were also found among the drugs associated with SAS. Moreover, in VigiBase, 56 cases were recorded with olanzapine, an antipsychotic also belonging to this ATC group (not shown). The pharmacological mechanism of this effect could involve a sedative action related to their antagonistic effect on H1 histamine receptors [25].

The depressive effect of benzodiazepines and related drugs on the respiratory system is well known [26] and can explain the association described in the present study. The role of opioid drugs is also 'expected' as the depressant effect of morphine and related drugs on central respiratory control is well documented. Several publications reported cases of sleep apnea with opioids [27–29].

The involvement of other drugs is more difficult to explain. One can suggest that the association found with alendronic acid and bisphosphonates, proton pump inhibitors and esomeprazole, digoxin and digitalis glycosides or thiazolidinediones could be explained by an indication bias related to either diseases (osteoporosis, heart failure, diabetes) associated with SAS in the cases involved in the study or the wide use of these drugs (proton pump inhibitors). The association found between interferons and SAS is also difficult to explain because we are not aware of any effect of these drugs on central respiratory mechanisms. In fact, the ROR values for interferons, proton pump inhibitors, and thiazolidinediones were only just over 2, which make questionable the clinical interpretation [16,17]. These results must be only considered as potential signals that must be confirmed by further studies.

In conclusion, this study, which is the first to investigate in real conditions of life in a large database the role of drugs in SAS, suggests associations between SAS and drugs such as psychotropics, coxibs, or opioids. Prescription of these drugs should be careful in patients suffering from sleep apnea. Finally, in the field of pharmacovigilance, this work suggests the interest of more notifications on this unknown ADR.

## ROLE OF FUNDING SOURCES

This work was performed during the university research time of the authors, and no fund was necessary for this research.

## AUTHOR CONTRIBUTION

Melanie Linselle, Jean-Louis Montastruc, and François Montastruc designed the study, analyzed the data, and wrote the manuscript. Melanie Linselle extracted the data, performed the analysis, and prepared the results. Vanessa Rousseau performed the statistical analyses and reviewed, corrected, and approved the manuscript. Leila Chebane prepared the data and corrected and approved the manuscript. All the other authors (Agnès Sommet, Emmanuelle Bondon-Guitton, Florence Moulis, Genevieve Durrieu, Justine Benevent, and Haleh Bagheri) corrected and approved the manuscript.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the Uppsala Monitoring Center (UMC) that provided and gave permission to use the data analyzed in the present study. The authors are indebted to the National Pharmacovigilance Centers that contributed to the data. The opinions and conclusions in this study are not necessarily those of the various centers or of the WHO.

## CONFLICTS OF INTEREST

None.

## REFERENCES

- Kuhlmann U., Bormann F.G., Becker H.F. Obstructive sleep apnoea: clinical signs, diagnosis and treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* (2009) 24 8–14.
- Greenstone M., Hack M. Obstructive sleep apnoea. *Br. Med.* (2014) 348 g3745.
- American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* (1999) 22 667–689.
- Konecny T., Kara T., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and hypertension an update. *Hypertension* (2014) 63 203–209.
- Morgenthaler T.L., Kagramanov V., Hanak V., Decker P.A. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* (2006) 29 1203–1209.
- Trzepizur W., Gagnadoux F. Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome. *Rev. Mal. Respir.* (2014) 31 568–577.
- Roulet L., Ballereau F., Lapeyre-Mestre M., Joris-Frasseren M., Asseray N. Developing a terminology in the French language for clinical practice and research in drug safety. *Thérapie* (2015) 70 283–292.
- Lindquist M. Vigibase, the WHO global ICSR database system: basic facts. *Drug Inf. J.* (2008) 42 409–419.
- The Uppsala Monitoring Centre Vigibase®. <http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=73590&mn1=1107&mn2=1132>.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, 2012.
- ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users on Data Output. MedDRA Data Retrieval and Presentation: Points to Consider. Release 3.4, based on MedDRA Version 15.1; 2012
- Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* (2000) 356 1255–1259.
- Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.
- Van Puljenbroek E., Diemont W., Van Grootheest K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf.* (2003) 26 293–301.
- Moore N. The past, present and perhaps future of pharmacovigilance: homage to Folke Sjöqvist. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (2013) 69(Suppl. 1) 33–41.
- Wilson A.M., Thabane L., Holbrook A. Application of data mining data in pharmacovigilance. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2004) 57 127–134.
- Montastruc J.L., Sommet A., Bagheri H., Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2011) 72 905–908.
- Linselle M., Montastruc F., Jantzen H. et al. Drugs and sleep apnoea? A review of the French Pharmacovigilance database. *Thérapie* (2015) 70 347–350.
- Alshaiikh M.K., Tricco A.C., Tashkandi M., Mamdani M., Straus S.E., BaHammam A.S. Sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Sleep Med.* (2012) 8 451–458.
- Seck-Hirschner M., Baier P.C., von Freier A., Aldenhoff J., Göder R. Increase in sleep-related breathing disturbances after treatment with sodium oxybate in patients with narcolepsy and mild obstructive sleep apnea syndrome: two case reports. *Sleep Med.* (2009) 10 154–155.
- Hartley S., Quera-Salva M.-A., Machou M. Sodium oxybate and sleep apnea: a clinical case. *J. Clin. Sleep Med.* (2011) 7 667–668.

- 22 Frase L., Schupp J., Sorichter S., Randelshofer W., Riemann D., Nissen C. Sodium oxybate-induced central sleep apneas. *Sleep Med.* (2013) **14** 922–924.
- 23 White L.H., Bradley T.D., Logan A.G. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift. *J. Hum. Hypertens.* (2015) **29** 342–350.
- 24 Hariforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J. Pharm. Sci.* (2013) **16** 821–847.
- 25 Meyer J. Pharmacotherapy of psychosis and mania, in: Brunton L., Chabner B., Knollman B. (Eds). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 12th edn, McGraw Hill Medical, New York, 2011, pp. 418–455.
- 26 Seda G., Tsai S., Lee-Chiong T. Medication effects on sleep and breathing. *Clin. Chest Med.* (2014) **35** 557–569.
- 27 Guillemainault C., Cao M., Yue H.J., Chawla P. Obstructive sleep apnea and chronic opioid use. *Lung* (2010) **188** 459–468.
- 28 Panagiotou I., Mystakidou K. Non-analgesic effects of opioids: opioids' effects on sleep (including sleep apnea). *Curr. Pharm. Des.* (2012) **18** 6025–6033.
- 29 Randerath W.J., George S. Opioid-induced sleep apnea: is it a real problem? *J. Clin. Sleep Med.* (2012) **8** 577–578.

**DRUGS AND SLEEP APNEAS: ANALYSIS OF NATIONAL AND GLOBAL DATA OF PHARMACOVIGILANCE (FRENCH PHARMACOVIGILANCE DATABASE AND VIGIBASE)**

---

**ABSTRACT**

The potential favorizing role of drugs in Sleep Apnea Syndrome (SAS) is unknown. This work investigates sleep apnea cases in the French pharmacovigilance database (BnPV) and in the WHO pharmacovigilance database, Vigibase®. Six cases of sleep apnea were identified in BnPV (0.001% of the database) and 3,325 adverse drugs reactions including the word “SAS” were registered in Vigibase® (0.05% of the database). These studies revealed an association between SAS and the following pharmacological classes: coxibs, antipsychotics, benzodiazepines, and opioids. The potential role of other drugs is discussed. This work suggests that SAS can be associated with some drugs that are able to reveal or aggravate such disease. Physicians should take into account the role of drugs in the etiological assessment and management of SAS.

---

**KEYWORDS: Sleep apneas, Pharmacovigilance, Adverse drug reaction, French pharmacovigilance database, Vigibase**

**LES APNEES DU SOMMEIL D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE : ANALYSE DES  
DONNEES NATIONALES ET MONDIALES DE PHARMACOVIGILANCE (BNPV ET  
VIGIBASE)**

---

**RESUME**

L'imputabilité potentielle des médicaments dans le syndrome de l'apnée du sommeil (SAS) est inconnue. Ce travail examine les cas d'apnées du sommeil médicamenteuses enregistrées dans la base française de pharmacovigilance (BnPV) et dans la base de pharmacovigilance de l'OMS, Vigibase®. 6 cas d'apnées du sommeil ont été identifiés dans la BnPV (soit 0,001% des cas) et 3 325 effets indésirables médicamenteux incluant le mot « SAS » ont été enregistrés dans Vigibase (soit 0,05% des cas). Ces études ont révélé une association entre le SAS et les classes pharmacologiques suivantes : coxibs, antipsychotiques, benzodiazépines et opioïdes. Le rôle potentiel d'autres médicaments est discuté. Ce travail suggère donc que le SAS peut être aggravées ou révélées par certains médicaments et que la prescription de ces médicaments devrait se faire avec précaution chez les patients souffrant d'apnées du sommeil.

---

**Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse**

---

**DISCIPLINE administrative : PHARMACIE**

---

**MOTS-CLES : Apnée du sommeil, Syndrome d'apnée du sommeil, Pharmacovigilance, Effet indésirable médicamenteux, Base nationale de pharmacovigilance, VIGIBASE**

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

**Université Paul Sabatier – Toulouse 3  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, Chemin des Maraîchers  
31062 Toulouse Cedex 9**

---

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur DESPAS Fabien et Madame le Professeur SALLERIN  
Brigitte**