

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE 2022/TOU3/2120

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

TURPIN Vincent

**SYNDROME D'APNEE OBSTRUCTIVE DU SOMMEIL CHEZ LE
PATIENT TRAITE PAR BENZODIAZEPINE : ETUDE
OBSERVATIONNELLE A L'OFFICINE**

Le 09/12/2022

Directeur de thèse : Professeur GUIARD Bruno

JURY

Président : ROUSSIN, Anne
1er assesseur : BOUTET, Élisabeth
2ème assesseur : GUIARD, Bruno
3ème assesseur : CAILLOT, Henri

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Émérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique Toxicologie - Sémiologie
Mme BOUTET E.	Biochimie
Mme COUDERC B.	Physiologie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Pharmacognosie
M. FABRE N.	Pharmacie Galénique
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacologie
M. GUIARD B.	Chimie pharmaceutique
M. LETISSE F.	Toxicologie - Sémiologie
Mme MULLER-STAUMONT C.	Chimie analytique
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Biologie Cellulaire
M. SEGUI B.	Biochimie
Mme SIXOU S.	Chimie analytique
M. SOUCHARD J-P.	Droit Pharmaceutique
Mme TABOULET F.	

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires
M. DELCOURT N. Biochimie	Mme ARELLANO C. (*) Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B. Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H. Parasitologie
Mme KELLER L. Biochimie	M. BERGE M. (*) Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F. Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*) Biophysique
Mme ROUCH L. Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*) Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C Biophysique	M. BROUILLET F. Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S. Biochimie	Mme CABOU C. Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*) Pharmacologie	Mme CAZALBOU S. (*) Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*) Bactériologie - Virologie
	Mme COLACIOS C. Immunologie
	Mme COSTE A. (*) Parasitologie
	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 GADEA A. Pharmacognosie
	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. LE NAOUR A. Toxicologie
	M. LEMARIE A. Biochimie
	M. MARTI G. Pharmacognosie
	Mme MONFERRAN S. Biochimie
	M. PILLOUX L. Microbiologie
	M. SAINTE-MARIE Y. Physiologie
	M. STIGLIANI J-L. Chimie Pharmaceutique
	M. SUDOR J. (*) Chimie Analytique
	Mme TERRISSE A-D. Hématologie
	Mme TOURRETTE-DIALLO A. Pharmacie Galénique
	(*) Pharmacognosie
	Mme VANSTEELANDT M. Mathématiques
	Mme WHITE-KONING M. (*)

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)
M. AL SAATI A Biochimie	Mme AMRANE Dyhia Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S. Pharmacologie	
Mme CLARAZ P. Pharmacie clinique	
Mme CHAGNEAU C. Microbiologie	
Mme LARGEAUD L. Immunologie	
M. LE LOUEDEC F. Pharmacologie	
Mme STRUMIA M. Pharmacie clinique	
Mme TRIBAUDEAU L. Droit Pharmaceutique	

Remerciement

À mes juges,

Monsieur le Professeur Bruno GUIARD

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Toulouse, chercheur en Neuropharmacologie au CNRS

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse, d'avoir encadré mon travail avec bienveillance, merci pour votre disponibilité, vos relectures, vos conseils et votre expertise.

Madame le Professeur Anne ROUSSIN

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse, de votre démarche didactique durant vos cours à la faculté, et merci d'avoir su vous rendre disponible malgré les contraintes de temps.

Madame le Professeur Elisa BOUTET

Professeur Universitaire de toxicologie à la faculté de pharmacie de Toulouse

Merci de m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury. Merci pour votre formation tout au long de ces études ainsi que de m'accorder votre confiance pour faire partie de ce jury.

Monsieur Henri CAILLOT

Pharmacien en officine

Merci de m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury, merci de m'avoir fait confiance dans le début de ma vie professionnel, merci pour votre formation durant ces stages passés à vos côtés.

Aux personnes ayant contribué à l'élaboration de cette thèse, pour leur lecture, relecture et correction, **Madame Mélanie WHITE-KOHNING**, Maître de conférences à l'université Paul Sabatier, pour sa relecture, ses cours et ses conseils concernant les statistiques de cette thèse,

Merci au **Docteur Philippe PAULY** pour m'avoir encouragé à poursuivre ces études.

Aux pharmaciens et préparateurs en pharmacie avec qui j'ai eu l'opportunité de travailler,

Particulièrement le personnel de la Pharmacie de l'Olivier, l'ensemble des pharmaciens : Laure, Magalie, Valentin et Béatrice qui m'ont permis d'apprendre beaucoup sur le conseil, l'organisation et le professionnalisme au sein de l'officine, et qui m'ont aiguillé sur la manière d'exercer la profession de pharmacien. Mais aussi les préparatrices pour leur aide précieuse, leur gentillesse, leur bienveillance et leurs qualités professionnelles.

À ma famille,

Ma maman, pour son aide durant ces études, son accompagnement et son soutien sans faille.

Mon papa, pour son inspirant courage, sa constance et son flegme.

Ma sœur Kelly, pour sa classe, son humour et sa positivité.

Ma sœur Camille, pour son empathie, son soutien et son écoute.

Mes grands-parents, pour leur présence et leur encouragement.

Mes neveux, Tim pour son imagination et son impertinence, et Adrien pour son sourire et sa joie de vivre.

À mes amies,

Claire-Amélie la meilleure de tous, Yoan pour sa bienveillance, Camille Q. pour son amour.

Mais aussi Aurore C, Baptiste F, Vincent H, Gaëtan M., Paul-Henry T, Lucas A, Sofiane A, Jean-Baptiste L, Alis G, Chloé C, Ashot M, Léa O, Charlotte D, Camille T, Rémi B, Pauline D, Julien B, Caroline H, Flora P, Adrien S, Pierre G, Lucas B, Florian D, Nicolas B, Ken, Kevin R, et tous ceux que j'oublie et avec qui j'ai passé de bons moments durant ces études.

Résumé.....	2
Remerciement	5
Liste des abréviations	9
Liste des tableaux	10
Liste des figures	11
Partie 1: Bibliographie et état des lieux des connaissances	12
I. Apnée du sommeil.....	14
Intro : prévalence, population non diagnostiqué	14
1. Définition et symptomatologie	14
2. Physiopathologie	16
3. Diagnostics	19
4. Traitements	21
5. Facteurs risques	27
6. Conséquences à long terme	29
II. BZD	32
Intro : nombre de prescription... ..	33
1. Mécanisme d'action et pharmacodynamie	33
2. Considération pharmacocinétique et Principales indications	34
3. Précaution d'emploi et Effets indésirables.....	38
4. Règles de bonne prescription et CI	43
III. Lien entre facteurs de risque de SAOS et prescription de BZD	43
1. Les effets des BZD sur apnée du sommeil : MA/pharmacodynamie	45
2. Lien entre les personnes atteintes d'apnées du sommeil et les populations consommatrices de BZD.....	49
3. État des lieux des connaissances de l'utilisation de BZD chez les patients SAOS diagnostiqués.....	51
Partie 2 : études dans une officine du risque de SAOS dans la population consommatrice de BZD	55
I. Le choix du questionnaire	56
1. Questionnaires existants et leurs cibles	56
2. Comparaison des questionnaires	61
3. Ajouts et modifications.....	62
II. Méthode.....	64
1. Objectifs	64
2. Populations ciblées.....	65
3. Taux de réponse	66

III. Résultats	66
1. Caractéristique de l'échantillon	66
2. Statistique des tests.....	68
3. Confrontation des résultats.....	72
4. Conclusion	75
Partie 3 : Utilisation du questionnaire en officine : orientation et conseils.....	76
I. Détection des patients à risque de SAOS :	77
1. Les signes d'alertes et patient type	77
2. Bénéfices attendus de l'utilisation du questionnaire en officine	77
3. Comment approfondir l'interrogatoire ?.....	78
II. En pratique : que faire si BZD chez SAOS ?.....	81
1. Alternatives aux BZD	81
2. Contrôle des facteurs de risque du SAOS	88
3. Conseils, orientation du patient	93
Conclusion.....	99
Bibliographie	100
Annexes	116
Titre et résumé (en anglais)	125

Liste des principales abréviations

AOS : Apnée obstructive du sommeil
AVC : Accidents Vasculaires Cérébraux
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
BZD : Benzodiazépine
CCG : Court-Circuit Gastrique
CI : Contre-Indication(s)
CO₂ : dioxyde de carbone
GABA : Acide Gamma-AminoButyrique
HAS : Haute Autorité de la Santé
HTA : Hypertension Artérielle
IAH : indice d'Apnée-Hypopnée
IC : Insuffisance Cardiaque
IH : insuffisant hépatique
IMC : Indice de Masse Corporel
MA : Mécanisme d'Action
O₂ : Oxygène
ORL : Otorhinolaryngologie
PA : Personnes Âgées
PaCO₂ : Pression Partielle de dioxyde de carbone
PPC : Pression Positive Continue
PPCa : Pression Positive Continue autocontrôlée
PSG : Polysymptomatographie
QSB : Questionnaire STOP-BANG
REM : Rapid-Eye Movement
SaO₂ : Saturation artérielle de l'hémoglobine en O₂
SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil
SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil
SNC : Système Nerveux Central
SU : Sous-Unité
VAS : Voies Aériennes Supérieures

Liste des tableaux

Tableau 1 : **Synthèse des principaux symptômes du SAOS.**

Tableau 2 : **Caractérisation du niveau de sévérité d'un SAHOS**

Tableau 3 : **Principales benzodiazépines, leurs indications et propriétés pharmacocinétiques.**

Tableau 4 : **Pharmacologie des benzodiazépines disponibles en France**

Tableau 5 : **Les principaux symptômes associés au syndrome de sevrage**

Tableau 6 : **Évaluation des performances du questionnaire de Berlin, STOP-BANG et Epworth dans la prédiction d'un SAOS, d'après El-Sayed et Iman Hassan (2012)**

Tableau 7 : **Nombre moyen de facteur de risque par patient selon leur positivité ou non aux tests.**

Tableau 8 : **Évaluation du risque dans l'échantillon d'après le questionnaire STOP-BANG**

Tableau 9 : **Pourcentage de risque élevé de SAOS en fonction de l'âge des patients d'après le test de Berlin et STOP-BANG**

Tableau 10 : **Principales causes d'insomnie chronique chez le patient âgé**

Tableau 11 : **Évaluation de la sévérité du SAOS en fonction des symptômes cliniques et de l'indice d'apnées-hypopnées**

Tableau 12 : **Traitement recommandé pour le SAOS en fonction du niveau de sévérité**

Liste des figures

Figure 1 : **Caractéristiques du flux aérien normal et lors de diverses maladies**

Figure 2 : **Anomalies de Voies Aériennes supérieures décrites chez les patients présentant un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil**

Figure 3 : **Schéma des voies aériennes supérieures et des mécanismes d'obstructions**

Figure 4 : **Représentation schématique du sous type de récepteur ionotrope GABA-A et de ses sites de liaison au GABA et aux BDZ.**

Figure 5 : **Fonctionnement de la commande respiratoire**

Figure 6 : **Échelle de somnolence d'Epworth**

Figure 7 : **Questionnaire de Berlin**

Figure 8 : **Représentation du risque de SAOS dans l'échantillon d'après le questionnaire STOP-BANG**

Figure 9 : **Représentation schématique des masques de PPC existant**

Plan détaillé

Partie 1: Bibliographie et état des lieux des connaissances	14
I. Apnée du sommeil	14
Intro : prévalence, population non diagnostiqué	14
1. Définition et symptomatologie	14
1.1. Définitions	14
1.2. Symptomatologie.....	16
2. Physiopathologie	17
2.1. Rétrécissement des VAS	17
2.2. Contrôle ventilatoire.....	18
2.3. Rétrécissement du pharynx	18
3. Diagnostics	19
3.1. Polysomnographie	20
3.2. Polygraphie ventilatoire nocturne	21
3.3. Oxymétrie Nocturne	21
4. Traitements	21
4.1. Traitements non médicamenteux.....	21
4.2 Traitements médicamenteux	23
4.3. Interventions chirurgicales sur les voies aériennes supérieures.....	26
5. Facteurs risques	27
5.1. Age	27
5.2. Obésité	27
5.3. Genre	27
5.4. Morphologie cranio-facial	28
5.5. BPCO	28
5.6. Autres	28
6. Conséquences à long terme	29
6.1. Hypertension artérielle.....	29
6.2. Évènements cardiovasculaires	29
6.3. Troubles du rythme et insuffisance cardiaque.....	30
6.4 Diabète et insulino-résistance.....	30
6.5. Anxiété et dépression	30
II. BZD	33
Intro : nombre de prescription... ..	33
1. Pharmacodynamie et Pharmacocinétique	33
2. Considération pharmacocinétique et Principales indications	34
2.1. Voie d'administration	35
2.2. Demi-vie	36
2.3. Métabolisme.....	36
2.4. Indication générale	36

3. Précaution d'emploi et Effets indésirables.....	38
3.1. Précautions d'emploi.....	38
3.2. Effets indésirables.....	40
4. Règles de bonne prescription et CI.....	42
4.1. Règles de bonne prescription.....	42
4.2. Contre-indications.....	43
III. Lien entre facteurs de risque de SAOS et prescription de BZD.....	45
1. Les effets des BZD sur apnée du sommeil : MA/pharmacodynamie.....	45
1.1. Effet dépresseur respiratoire sur le tronc cérébral.....	46
1.2. élévation du seuil d'éveil et aggravation des apnées du sommeil.....	47
1.3. Augmentation des résistances périphériques.....	47
1.4. Modification des phases de sommeil.....	48
2. Lien entre les personnes atteintes d'apnées du sommeil et les populations consommatrices de BZD.....	49
2.1. Altération du sommeil et troubles de l'humeur.....	49
2.2. Populations âgées.....	49
2.3. Consommation d'alcool.....	50
2.4. Bronchopneumopathie chronique occlusive (BPCO).....	50
3. État des lieux des connaissances de l'utilisation de BZD chez les patients SAOS diagnostiqués.....	51
3.1. Utilisation des BZD dans le traitement de l'insomnie51 chez le patient SAOS.....	51
3.2. Apparentés aux BZD dans le traitement de l'insomnie du patient SAOS.....	53
3.3. Utilisation d'apparenté aux BZD pour améliorer la compliance à la PPC.....	53

I - Apnée du sommeil

- Prévalence ¹:

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est une maladie encore mal diagnostiquée aujourd'hui. Il est difficile de connaître la prévalence exacte de cette maladie dans la population. D'après le travail de T. Young², analysant les études portant sur la prévalence de l'apnée du sommeil, 3 et 28% des adultes souffriraient à minima d'un SAOS de sévérité moyenne. L'écart de pourcentage révélé entre les différentes études s'explique notamment par l'hétérogénéité des populations observées et des méthodes d'évaluations. On estime que, chez l'adulte occidental, environ 2 à 4 % des hommes et 1 à 2 % des femmes présentent un SAOS) diagnostiqué.²

Cependant une étude transversale dans la population française révélait une prévalence potentiellement plus élevée, puisqu'une forte suspicion de SAS (association de ronflements habituels avec somnolence diurne et/ou apnées) était retrouvée chez 8,5 % des hommes et 6,3 % des femmes¹.

Nous comprenons la difficulté d'évaluation exacte de la prévalence de cette maladie et la présence d'un sous diagnostic très important. En 1997, on estimait que 93% des femmes et 82 % des hommes présentant un syndrome d'apnée du sommeil de modéré à sévère n'avait pas eu de diagnostic pour cette indication³. Une étude de 2004, nous apprend qu'il y a eu depuis des progrès dans le diagnostic des SAOS, cependant encore seulement 20% des patients présentant des symptômes du SAOS, ont eu l'occasion d'être accueillis dans un laboratoire du sommeil pour poser le diagnostic.⁴

Les symptômes sont liés à différents facteurs tels que l'âge, la masse corporelle, l'hypertension, la consommation d'alcool ou de tabac mais aussi de médicaments dont les benzodiazépines.

En outre, ces études révèlent qu'une large population est atteinte de cette pathologie dont une partie non négligeable est encore non diagnostiquée.

1. Définition et Symptomatologie ⁵

1.1. Définitions ⁶

¹ N. Meslier et al., « Prévalence des symptômes du syndrome d'apnées du sommeil. Étude dans une population française d'âge moyen », *Revue des Maladies Respiratoires* 24, n° 3, Part 1 (1 mars 2007): 305- 13, [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(07\)91062-1](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(07)91062-1).

² Terry Young, Paul E. Peppard, et Daniel J. Gottlieb, « Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: A Population Health Perspective », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 165, n° 9 (1 mai 2002): 1217- 39, <https://doi.org/10.1164/rccm.2109080>.

³ T. Young et al., « Estimation of the Clinically Diagnosed Proportion of Sleep Apnea Syndrome in Middle-Aged Men and Women », *Sleep* 20, n° 9 (septembre 1997): 705- 6, <https://doi.org/10.1093/sleep/20.9.705>.

⁴ Lars-Gunnar Larsson et al., « Gender Differences in Symptoms Related to Sleep Apnea in a General Population and in Relation to Referral to Sleep Clinic », *Chest* 124, n° 1 (juillet 2003): 204- 11, <https://doi.org/10.1378/chest.124.1.204>.

⁵ I Arnulf et Jp Derenne, « Le syndrome d'apnées du sommeil. », *médecine/sciences* 15, n° 6- 7 (1999): 807, <https://doi.org/10.4267/10608/1437>.

⁶ Mathieu Carbonniere et al., « Diagnostic et prise en charge péri-opératoire des syndromes d'apnée du sommeil », *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* 21, n° 1 (février 2017): 8- 15, <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2017.01.006>.

D'après la Société de Pneumologie de Langue Française⁷, l'**apnée** est définie par l'arrêt du flux aérien pendant au moins 10 secondes. Celle-ci peut être causée par l'arrêt de la commande respiratoire (**apnée centrale**) ou par l'obstruction des voies aériennes (**apnée obstructive**). L'apnée peut aussi être **mixte** avec une origine mobilisant dans un premier temps des mécanismes dépendants système nerveux central puis obstructive.

L'**hypopnée**, se définit par la diminution d'au moins 50 % du flux aérien par rapport au niveau de base pendant au moins 10 secondes, ou par la diminution inférieure à 50 % du débit aérien naso-buccal associée à une désaturation transcutanée d'au moins 3 % et/ou à un **microéveil** (Société de Pneumologie de Langue Française).

Il est possible de différencier ces types d'apnée en fonction de la mesure de la pression œsophagienne et du flux aérien naso-buccal (cf. fig. 1)

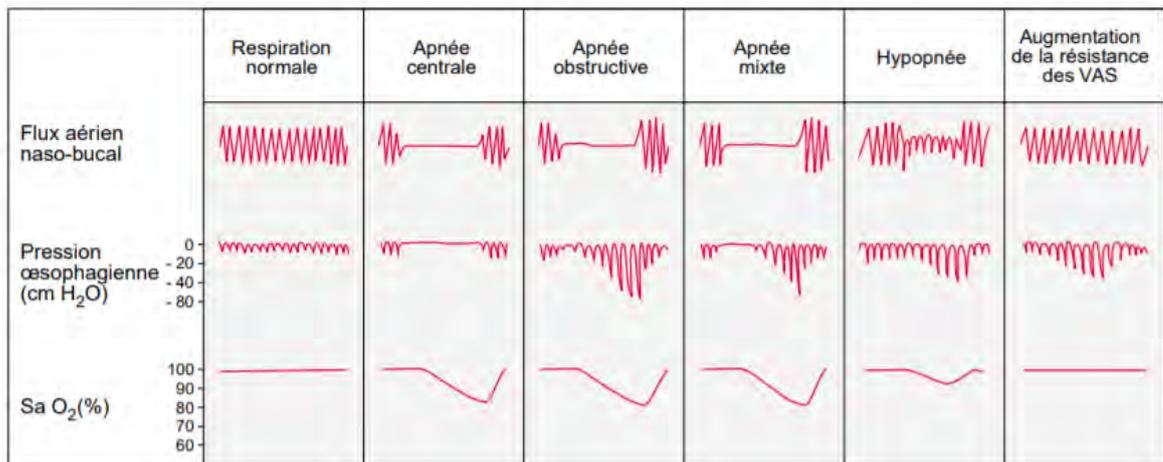


Figure. 1 : **Caractéristiques du flux aérien normal et lors de diverses maladies** ⁸

Cette figure (figure 1) nous indique que lors d'une apnée centrale, la pression œsophagienne et le flux aérien buccal sont tous les deux nuls. En effet, une absence de contraction des muscles respiratoires lors de l'inspiration et donc aucune pression exercée au niveau pulmonaire et ainsi aucun flux aérien n'est détecté. Cependant lors de l'apnée obstructive, une augmentation de la pression est observée mais sans flux aérien. Un « obstacle » empêche l'air de circuler et la pression augmente donc progressivement jusqu'à ce que l'air puisse circuler.

Index d'apnées-hypopnées (IAH⁹) : c'est la somme du nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil.

Le Syndrome obstructif d'Apnée du Sommeil ou SAOS est défini par des pauses de la respiration partiel (hypopnée) ou totale (apnée), répétées et involontaires, durant le sommeil, causées par un collapsus complet ou incomplet des voies aériennes supérieures (VAS).

Il en résulte la survenue de séquences brèves et répétitives de :

⁷ Société de Pneumologie de Langue Française et al., « [Recommandations for clinical practice. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in adults] », *Revue Des Maladies Respiratoires* 27, n° 7 (septembre 2010): 806- 33, <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.05.011>.

⁸ I Arnulf et Jp Derenne, « Le syndrome d'apnées du sommeil. », *médecine/sciences* 15, n° 6-7 (1999): 807, <https://doi.org/10.4267/10608/1437>.

⁹ AGOSTINI Serge et al., « Dépistage du SAHOS : Comparaison de l'efficacité de trois questionnaires (STOP BANG, BOX-2, ESS) dans l'identification des patients à risque. », s. d., 79.

- Désaturation/réoxygénation,
- Hypercapnie transitoire,
- Augmentation des efforts respiratoires, et enfin
- La survenue de micro-éveil terminant les événements respiratoires.

Il est important de différencier ce syndrome de celui du syndrome d'apnée centrale du sommeil qui correspond à des pauses respiratoires par anomalie de la commande centrale (par exemple dans l'insuffisance cardiaque).

1.2. Symptomatologie

Les principaux signes évocateurs du SAOS regroupent des symptômes nocturnes associant des ronflements, un sommeil agité, de la transpiration, une polyurie (plus d'une miction).¹¹

Au réveil, le patient peut présenter des céphalées matinales, avec au cours de la journée, des troubles de l'humeur (irritabilité, dépression), des troubles cognitifs (défaut d'attention et de concentration, altération des capacités mnésiques et du contrôle vasomoteurs), des troubles sexuels (baisse de la libido et troubles de l'érection), ainsi que des troubles de la vigilance associant une somnolence accrue et une sensation de fatigue¹¹. (Tableau 1)

Symptômes cardinaux	Ronflement
	Fatigue diurne avec tendance aux endormissements
	Pauses respiratoires nocturnes
	Insomnies
Symptômes fréquents	Sommeil agité (d'après le partenaire)
	Déficits cognitifs
	Baisse des performances
	Changements de la personnalité
	Céphalées matinales
	Tendance à l'humeur dépressive
	Irritabilité
Symptômes facultatifs	Manque de concentration
	Intolérance à l'alcool
	Perte de la libido / impuissance
	Sudations nocturnes
	Prise pondérale

Tableau 1 : Synthèse des principaux symptômes du SAOS.¹⁰

Ces symptômes peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie du malade. Bien qu'ils mettent du temps à se manifester et étant peu spécifique, il peut être difficile de les relier à un SAOS.

¹⁰ J Hättenschwiler et M Hatzinger, « Diagnostic des troubles du sommeil », *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum*, 14 mars 2001, <https://doi.org/10.4414/fms.2001.04070>.

2. Physiopathologie

Le SAOS est causé par une obstruction des voies respiratoires.

Pendant l'éveil, une altération des voies respiratoires peut être compensée par certains mécanismes notamment la contraction des muscles dilatateurs du pharynx. Cependant, lors du sommeil, ces mécanismes peuvent être défaillants.

Le SAOS est une pathologie multifactorielle, trois principaux mécanismes jouent un rôle dans l'obstruction des voies aériennes supérieures (VAS), dans des proportions variables selon les patients.

2.1. Rétrécissement des VAS

Le décubitus et notamment le décubitus dorsal diminue le volume pulmonaire et le calibre pharyngé. Par ailleurs, des anomalies anatomiques peuvent être repérées. Par exemple, chez les patients présentant un SAOS, des anomalies des parties molles et du squelette osseux massif maxilo-facial ont été décrites (figure 2). Ces anomalies ont pour conséquence un espace rétro-vélaire et pharyngé postérieur rétréci, et donc une réduction de la taille des VAS notamment dans leurs dimensions transversales

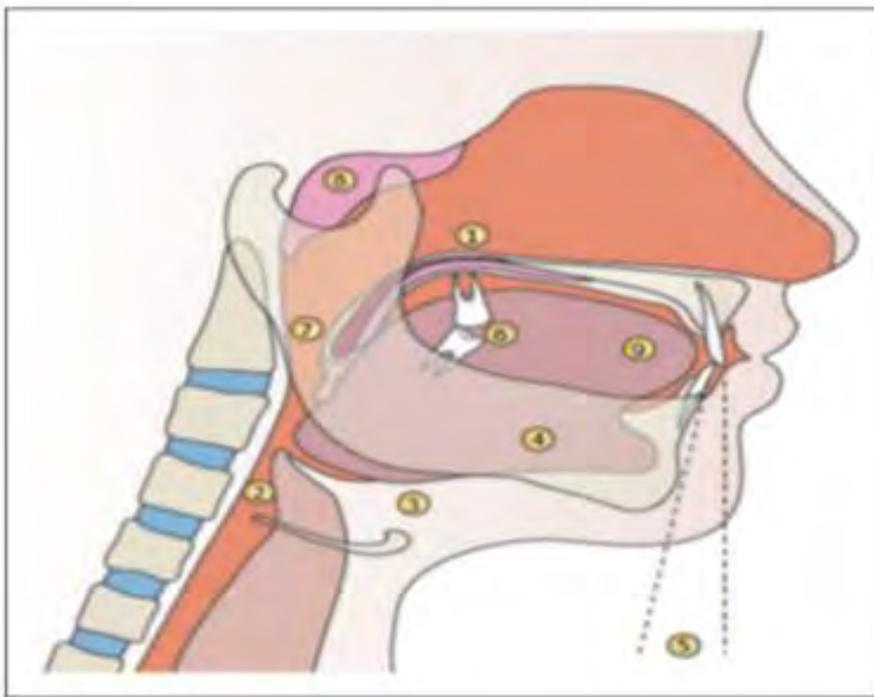


Figure 2 : anomalies de Voies Aériennes supérieures décrites chez les patients présentant un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. ¹¹

1 : luette longue et élargie ; 2 : espace rétro-pharyngé réduit ; 3 : abaissement de l'os hyoïde ; 4 : verticalisation de la mandibule ; 5 : rétroposition de la mandibule ; 6 : perte de l'occlusion dentaire ; 7 : hypertrophie des amygdales ; 8 : hypertrophie des végétations ; 9 : macroglossie

¹¹ Arnulf et Derenne, « Le syndrome d'apnées du sommeil. », 1999.

Certaines pathologies peuvent favoriser le SAOS. De manière intéressante, chez le sujet obèse, l'infiltration graisseuse au niveau peri-pharyngée a pour conséquence une diminution du calibre des VAS ainsi que du volume pulmonaire¹². Les maladies conduisant à une rétention hydrique telle que l'insuffisance rénale, cardiaque et l'hypertension artérielle (HTA) semblent également corrélées avec le SAOS. L'accumulation hydrique qui se répartit au niveau des membres inférieurs la journée, à tendance à monter au niveau du thorax et par conséquent lors du décubitus pendant le sommeil. Cette redistribution aura tendance à accentuer l'obstruction des VAS lors du sommeil

2.2. Contrôle ventilatoire (chémosensibilité)

Des études mettent en évidence l'influence des chémorécepteurs centraux et périphériques (carotidiens) dans l'apnée du sommeil. Ceux-ci auraient une influence sur le risque d'apnée du sommeil en les favorisant.¹³

Ces chémorécepteurs ont une influence sur la capacité à recruter efficacement des dilatateurs des voies aériennes supérieures pendant l'apnée et avant l'éveil, sur la réouverture des VAS, et sur le seuil d'éveil.

Ces déficits dans le contrôle neurochimique sensibilisent au SAOS chez des individus présentant des rétrécissements des VAS. Plusieurs observations ont impliqué des déficits dans le contrôle neurochimique et la stabilité du débit moteur respiratoire central et du recrutement neuromusculaire des voies aériennes supérieures en tant que contributeurs clés à l'AOS.

2.3. Rétrécissement du pharynx

De par ses propriétés mécaniques (mou, distensible), le pharynx est à risque de créer un collapsus des VAS. Des mécanismes de compensation dont l'hyper contraction des muscles dilatateurs du pharynx, permettent de contrecarrer en journée l'étranglement du pharynx et assure une respiration normale. Cependant lors du sommeil, la contraction de ces muscles ne se fait plus, créant alors un collapsus au niveau nasopharyngé, oropharyngé ou hypopharyngé (Figure 3).¹⁴

Cette obstruction du pharynx à une origine multifactorielle (figure 3). Cependant, elle ne peut expliquer à elle seule l'origine de l'apnée du sommeil. En effet, les apnées se produisent majoritairement en début de sommeil. Si le SAOS n'était causé que par l'obstruction du pharynx, alors les apnées auraient majoritairement lieu lors des phases de sommeil plus long (en fin de nuit) lorsque la relaxation des muscles pharyngés est au maximum.

Il a aussi été montré que des apnées du sommeil persistent, bien que moins fréquemment, chez des patients présentant un SAOS, et ayant subi une trachéotomie, et donc une ouverture forcée des VAS et du pharynx. Il y a donc aussi un rôle central dans le SAOS et

¹² N. Mahmoud et al., « L'impact de l'obésité sur la sévérité du syndrome d'apnée du sommeil et sur la désaturation nocturne », *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 24e Congrès CPLE, 12, n° 1 (1 janvier 2020): 260, <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.587>.

¹³ Jerome A. Dempsey et al., « Pathophysiology of Sleep Apnea », *Physiological Reviews* 90, n° 1 (janvier 2010): 47- 112, <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2008>.

¹⁴ I Arnulf et Jp Derenne, « Le syndrome d'apnées du sommeil. », *médecine/sciences* 15, n° 6- 7 (1999): 807, <https://doi.org/10.4267/10608/1437>.

que la cause n'est pas seulement dû aux particularités morphologiques du pharynx vu précédemment.¹⁵

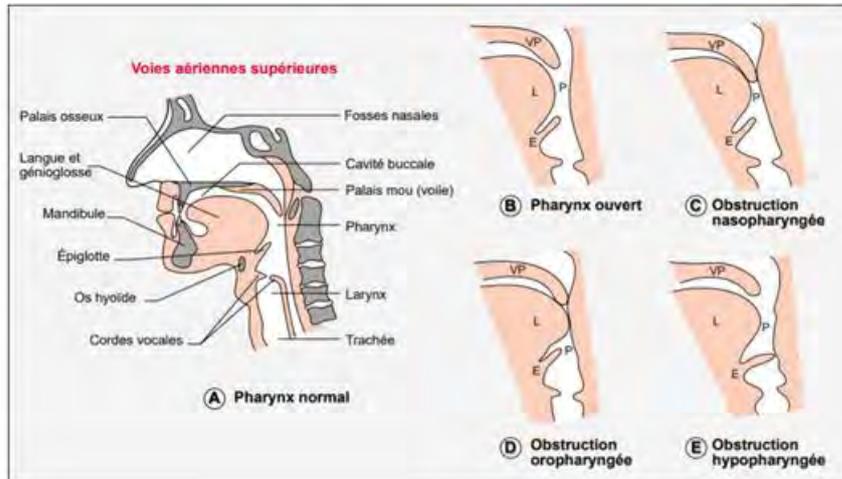


Figure 3 : **schéma des voies aériennes supérieures et des mécanismes d'obstructions**, les VAS comprennent les fosses nasales, le larynx, le pharynx et la trachée **(A)**. Le pharynx (P) est un conduit flaccide situé en arrière des fosses nasales, du voile du palais (VP), de la langue (L) et de l'épiglotte. Il est normalement ouvert à l'inspiration, lorsque le voile, la langue et l'épiglotte sont propulsés en avant par les muscles dilatateurs du pharynx **(A, B)**. Le pharynx peut être obstrué lorsque le voile du palais est appliqué en bas et en arrière **(C)**, lorsque le bas de la langue est aspiré en bas et en arrière **(D)**, ou plus rarement lorsque l'épiglotte bascule en arrière **(E)**.¹⁶

3. Méthodes diagnostic¹⁷

Le SAOS, assimilé au spectre des troubles respiratoires du sommeil, est défini par la présence d'un des deux critères A ou B et du critère C :

A. somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs ;

B. deux au moins des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs :

- Ronflements sévères et quotidiens,
- Sensation d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil,
- Sommeil non réparateur,
- Fatigue diurne,
- Difficultés de concentration,
- Nycturie (plus d'une miction par nuit) ;

C. critères polysomnographiques ou polygraphiques : nombre d'apnées et d'hypopnées ≥ 5 par heure de sommeil (index d'apnées-hypopnées (=IAH) ≥ 5).

¹⁵ E. Onal et M. Lopata, « Periodic Breathing and the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea », *The American Review of Respiratory Disease* 126, n° 4 (octobre 1982): 676- 80, <https://doi.org/10.1164/arrd.1982.126.4.676>.

¹⁶ Arnulf et Derenne, « Le syndrome d'apnées du sommeil. », 1999.

¹⁷ Mathieu Carbonniere et al., « Diagnostic et prise en charge péri-opératoire des syndromes d'apnée du sommeil », *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* 21, n° 1 (février 2017): 8-15, <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2017.01.006>.

Le niveau de sévérité du SAHOS (Tableau 2) est défini par la composante la plus sévère entre l'index d'apnée/hypopnée, c'est-à-dire la somme du nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil, et le niveau de somnolence diurne (gradé en fonction de la répercussion sur la vie sociale, professionnelle ou sur les activités de la vie quotidienne). L'indication du traitement est posée à partir d'un IAH ≥ 15 associée à une symptomatologie clinique (sévérité modérée).

Niveau de sévérité du SAHOS	IAH (en événements par heure)	Somnolence diurne
Léger	5–14	Légère
Modéré	15–29	Modérée
Sévère	≥ 30	Sévère

Tableau 2 : caractérisation du niveau de sévérité d'un SAHOS ¹⁸

3.1. La polysomnographie (PSG) :

La méthode de référence pour le diagnostic et l'évaluation de la sévérité du SAOS est la polysomnographie.

Celle-ci est réalisée soit dans un laboratoire du sommeil, soit à domicile. Dans ce cas ; le patient devra se présenter tout de même au laboratoire pour la pose et le retrait des électrodes.

Cette technique évalue au moins 7 signaux, comprenant :

- un électroencéphalogramme ;
- un électro-oculogramme ;
- un électromyogramme mentonnier ;
- la mesure des débits aériens naso-buccaux ;
- l'analyse des efforts respiratoires ;
- un électrocardiogramme ;
- l'oxymétrie.

On peut également y associer des électromyogrammes jambiers et des capteurs de ronflements ou de position.

La PSG représente donc l'examen de référence dans le diagnostic du SAOS. Elle permet notamment de :

- ° Détecter les événements respiratoires, leur nombre et leur type. Le nombre d'événements respiratoires types apnées ou IAH y est rapporté à la durée de sommeil.
- ° Préciser le mécanisme obstructif ou central
- ° Évaluer l'état d'oxygénation sanguine
- ° Déterminer la structure du sommeil et sa durée.

Cette méthode est la plus fiable pour la détection du SAOS bien que la PSG à domicile soit moins fiable et que le taux d'échec de diagnostic soit plus élevé¹⁸.

Par le manque de disponibilité et le coût élevé de cette approche, d'autres méthodes des détections, détaillées ci-après, sont les plus utilisées en France.

¹⁸ F. Portier et al., « Diagnostic du syndrome des apnées du sommeil par polysomnographie (PSG) a domicile versus laboratoire », *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology* 6, n° 26 (1996): 441- 42.

3.2. La polygraphie ventilatoire nocturne :

Cet enregistrement peut être réalisé à domicile, après l'installation du matériel par un médecin. Elle se déroule sur 6 heures minimum et peut être surveillée trait ou non.

Elle enregistre au moins 4 signaux :

- Les débits aériens naso-buccaux,
- le signal de mouvements respiratoires,
- l'oxymétrie,
- la fréquence cardiaque ou l'E.C.G

- plus facile à mettre en place que la PSG, c'est la méthode utilisée le plus couramment en France. Un résultat positif permet d'affirmer un SAS, cependant en cas de résultat négatif et des symptômes cliniques, il faudra réaliser une PSG.¹⁹

3.3. L'oxymétrie nocturne

Cette méthode alternative est la plus simple à mettre en place. Elle se contente de mesurer le nombre de désaturation, c'est-à-dire les hypoxémies : qui sont les conséquences des apnées du sommeil.

Cette méthode n'a pas été validée pour le diagnostic du SAOS de par ses performances de détections très variable (« sensibilité de 93 % et spécificité de 75 % pour détecter un SAOS modéré à sévère chez 471 patients chirurgicaux ²⁰»). Elle peut cependant être utilisée pour une orientation diagnostic rapide par sa simplicité d'utilisation.

4. Traitements

4.1. Traitements non médicamenteux

- Mesures hygiéno-diététiques

Comme vu précédemment, l'obésité est un facteur favorisant le SAOS par son infiltration graisseuse au niveau péri-pharyngé, induisant une diminution du calibre du VAS et du volume pulmonaire.

La diminution du poids corporel sera donc bénéfique chez les patients en surpoids. Ainsi il a été montré qu'une diminution de 10% du poids initial améliore tous les paramètres oxymétries (index de désaturation, saturation moyenne, temps passé sous 90%), et probablement de la somnolence diurne.²¹

¹⁹ A. Abdelghani, G. Roisman, et P. Escourrou, « Évaluation d'un système de polygraphie ventilatoire dans le syndrome d'apnées du sommeil », *Revue des Maladies Respiratoires* 24, n° 3, Part 1 (1 mars 2007): 331- 38, [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(07\)91065-7](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(07)91065-7).

²⁰ Carbonniere et al., « Diagnostic et prise en charge péri-opératoire des syndromes d'apnée du sommeil », février 2017.

²¹ Clémence Robert, « Syndrome d'apnées du sommeil : existe-t-il une corrélation directe entre la perte de poids et l'amélioration de la somnolence diurne ? Etude d'une population de sujets obèses porteurs d'un syndrome d'apnées du sommeil léger à modéré » (exercice, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2018), <http://thesesante.ups-tlse.fr/2635/>.

- Chirurgie bariatrique

Pour diminuer la perte de poids, une chirurgie bariatrique peut être proposée. L'effet de cette intervention a été étudié, notamment celui d'un court-circuit gastrique (CCG) chez des patients présentant un SAOS sévère. Après CCG, 70.5% des patients ont guéri ou ont vu une amélioration de leur SAOS : les scores de somnolence et de dyspnée, la bronchopathie et la structure du sommeil étaient ainsi statistiquement améliorés.²²

- Réduction de la consommation d'alcool

Il a été montré que la consommation d'alcool augmente le risque de SAOS, le sevrage chez un patient atteint de SAOS, devra donc faire partie de sa prise en charge.²³

- Décubitus latéral

Le decubitus latéral durant le sommeil permet de faciliter le passage de l'air et d'améliorer en partie : la qualité du sommeil, la somnolence diurne et les ronflements. Cependant, il est difficile à mettre en œuvre et l'observance est incomplète malgré l'utilisation des mesures incitatives (telles qu'une balle de tennis dans le dos).²⁴

- Ventilation en pression positive

La ventilation par pression positive continue (ou PPC) est le traitement de référence dans la prise en charge du SAOS.

Cette méthode est délivrée par un masque nasal ou nasobuccal étanche qui envoie une pression positive au niveau des parois des VAS, il agit ainsi sur la base de la langue et sur le palais mou qui sont refoulés en avant. Il permet aussi d'augmenter les volumes pulmonaires et de refouler l'eau accumulée au niveau des VAS.

L'utilisation de la PPC permet une diminution des symptômes cliniques du SAOS, avec une diminution des ronflements, des pauses respiratoires et ainsi des micro-réveils. La qualité du sommeil est améliorée et une influence positive sur les symptômes diurnes tels que la vigilance est observée.

La pression positive continue permet aussi l'amélioration des complications cardiovasculaires induites par le SAOS, tel que l'hypertension, l'insuffisance coronarienne, les troubles du rythme, les AVC et les troubles métaboliques dont le diabète de type 2. Les patients avec un SAOS sévère et correctement traité par PPC ont ainsi une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire significative, atteignant des taux similaires à une population contrôlée.

²² Fanny Magne Vigneaud, « Évolution et facteurs prédictifs d'amélioration du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) après chirurgie bariatrique par court-circuit gastrique dans une population d'obèses grade 2 et 3 » (other, Université de Lorraine, 2016), <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01947109>.

²³ Paul E. Peppard, Diane Austin, et Richard L. Brown, « Association of Alcohol Consumption and Sleep Disordered Breathing In Men And Women », *Journal of Clinical Sleep Medicine* 03, n° 03 (15 avril 2007): 265- 70, <https://doi.org/10.5664/jcsm.26795>.

²⁴ Carbonniere et al., « Diagnostic et prise en charge péri-opératoire des syndromes d'apnée du sommeil », février 2017.

Ce traitement doit donc être envisagé chez les patients avec un SAOS, pour lui permettre d'améliorer, non seulement sa qualité de vie, mais aussi réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire de sa maladie.²⁵

- Dispositif oral de type orthèse d'avancée mandibulaire

Les orthèses d'avancée mandibulaires sont utilisées en deuxième intention dans la prise en charge des SAOS sévère et modéré notamment lorsque le patient ne supporte pas la PPC²⁶. Ce dispositif est également proposé en première intention dans les SAOS léger à modéré sans somnolence diurne (HAS)²⁷.

Leur mode d'action est biomécanique, il repousse la mandibule vers l'avant permettant d'augmenter le VAS, en augmentant les dimensions latérales du velopharynx. Elle entraîne aussi un déplacement des infiltrats graisseux pharyngés et un repositionnement antérieur de la langue.

Leur utilisation a démontré une efficacité y compris chez les patients avec un SAOS sévère²⁸ et une tolérance²⁹ très correcte permettant une bonne observance à long terme.

4.2. Traitements médicamenteux

- **Solriamfétol**

Le Solriamfétol (SUNOSI®) est un médicament présentant une indication dans la narcolepsie, mais également chez le patient atteint de SAOS. Il représente le traitement médicamenteux de première intention pour les améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive, chez les patients observant à la PPC mais dont la somnolence n'a pas été traitée de manière suffisante.³⁰ Rappelons que d'après l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale³¹ :

²⁵ Jean Claude Meurice et al., « Syndrome d'apnées obstructives du sommeil : le traitement par pression positive continue », *La Presse Médicale* 46, n° 4 (avril 2017): 423- 31, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.03.011>.

²⁶ Prime, I. "Les orthèses d'avancée mandibulaire dans le traitement du SAOS de l'adulte." *La Lettre d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 329 (2012): 16-21.

²⁷ HAS, « Évaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) », Haute Autorité de Santé, consulté le 24 septembre 2021, https://www.has-sante.fr/jcms/c_1761818/fr/evaluation-clinique-et-economique-des-dispositifs-medicaux-et-prestations-associees-pour-prise-en-charge-du-syndrome-d-apnees-hypopnees-obstructives-du-sommeil-sahos.

²⁸ A. Geraads et al., « Traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) par orthèse d'avancée mandibulaire sur mesure, en première intention: quels résultats à moyen terme ? Étude prospective du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux (CPHG) », *Revue de Pneumologie Clinique*, Carte blanche à l'Hôpital d'Instruction des Armées Percy (2e partie), 66, n° 5 (1 octobre 2010): 284- 92, <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2009.12.014>.

²⁹ V. Attali et al., « QUOVADIS : étude monocentrique en vie réelle évaluant à long terme le traitement par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) sur mesure dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) », *Revue des Maladies Respiratoires*, 19e Congrès SPLF, 32 (1 janvier 2015): A33, <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.033>.

³⁰ « HAS commission de la transparence solriamfetol », consulté le 19 juillet 2022, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/sunosi_24062020_synthese_ct18490.pdf.

³¹ « Arrêté du 13 décembre 2017 modifiant la procédure d'inscription et les conditions de prise en charge du dispositif médical à pression positive continue pour traitement de l'apnée du sommeil et prestations

« L'observance du patient s'apprécie par période de 28 jours consécutifs. Au cours de cette période, le patient doit utiliser effectivement son appareil de PPC pendant au moins 112 heures. »

L'action du Solriamfétol serait médiée par une inhibition de la recapture des catécholamines (dopamine et noradrénaline) via sa fixation respectivement aux transporteurs DAT et NAT³²

Dans plusieurs études randomisées en double aveugle^{33,34}, le Solriamfétol a montré son efficacité dans la réduction de la somnolence diurne chez des patients atteints de SAOS et étant observant à leur traitement par PPC.

Ce traitement doit être instauré par un médecin spécialiste du SAOS.

Une attention particulière doit être attribuée chez les patients avec des antécédents psychiatriques car ce médicament est susceptible d'exacerber les symptômes de troubles psychiatriques préexistants.

De plus, les études cliniques ont montré que le traitement par solriamfetol augmente la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique et la fréquence cardiaque de façon dose-dépendante. Ainsi, avant l'instauration de ce traitement, il est nécessaire de contrôler et traiter des éventuels problèmes de tension artérielle ou de fréquence cardiaque particulièrement présents chez les patients atteints de SAOS.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les affections psychiatriques (anxiété, insomnie, bruxisme, agitation...), les affections du système nerveux (Céphalées, vertiges...), et les problèmes cardiaques (hypertension artérielle, palpitation).

Il semble que la majorité de ces effets indésirables se manifestent dans les deux premières semaines de traitement et seraient résolus dans la majorité des cas environs deux semaines après l'initiation du traitement.³⁵

- **Pitolisant**

Le Pitalosant (OZAWADE®) est un agent éveillant agoniste inverse des récepteurs H3 (histamine), utilisé pour traiter les symptômes de somnolences diurnes excessifs chez le patient SAOS.

associées au paragraphe 4 de la sous-section 2, section 1, chapitre 1er, titre 1er de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPPR) du code de la sécurité sociale - Légifrance », consulté le 19 juillet 2022, <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000036209897>.

³² Vivien C Abad, « Profile of Solriamfetol in the Management of Excessive Daytime Sleepiness Associated with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea: Focus on Patient Selection and Perspectives », *Nature and Science of Sleep* 13 (25 janvier 2021): 75- 91, <https://doi.org/10.2147/NSS.S245020>.

³³ Jiahe Wang et al., « Efficacy and Safety of Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Narcolepsy and Obstructive Sleep Apnea: Findings from Randomized Controlled Trials », *Sleep Medicine* 79 (1 mars 2021): 40- 47, <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.12.039>.

³⁴ Paula K. Schweitzer et al., « Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 199, n° 11 (juin 2019): 1421- 31, <https://doi.org/10.1164/rccm.201806-1100OC>.

³⁵ « VIDAL, SUNOSI 150 mg cp pellic ».consulté le 19 juillet 2022, <https://www.vidal.fr/medicaments/sunosi-150-mg-cp-pellic-209441.html>

Plusieurs études en double aveugle^{36 37} révèlent l'efficacité de ce traitement dans la réduction de la somnolence diurne qui présente ainsi un rapport bénéfice-risque favorable. Celui-ci a obtenu un avis favorable, via la HAS, dans le traitement des patients SAOS modérés à sévères, soit observant à la PPC mais dont la somnolence n'a pas été traitée suffisamment, soit intolérants à la PPC.³⁸

Le traitement devra être initié par un médecin spécialiste du SAHOS et des risques cardiovasculaires.

Le Pitalosant doit être utilisé avec précaution³⁹, chez les patients souffrant de :

- troubles psychiatriques, en raison du risque d'exacerbation des symptômes
- troubles cardiaques : ce médicament entraîne une augmentation du QT
- troubles gastriques : ce médicament augmente de l'acidité gastrique
- troubles de la nutrition : ce médicament augmente le risque prise de poids.
- chez les patients épileptiques, une aggravation de l'épilepsie a été rapportée dans

les études cliniques.

Le Pitolisant présente un bon profil de tolérance chez la plupart des patients, les effets indésirables principaux étant les céphalées et l'insomnie. Ce traitement a montré son efficacité dans la réduction de la somnolence diurne excessive chez le patient SAOS modéré à sévère traité par PPC.⁴⁰

- **Place dans la prise en charge et comparaison des traitements médicamenteux visant à réduire la somnolence diurne excessive :**

L'OZAWADE et le SUNOSI sont tous deux indiqués dans le traitement de la somnolence diurne excessive chez le patient SAOS dont la somnolence n'a pas été traitée de manière suffisante par les traitements de première intention (c'est à dire les mesures hygiéno-diététiques, la PPC ou les orthèses d'avancés mandibulaires).

Une méta-analyse de 2022⁴¹ comparant ces deux molécules a conclu à une absence de différence significative entre celles-ci en ce qui concerne l'efficacité générale sur la somnolence diurne, avec un bénéfice risque plus favorable et des effets indésirables plus faible pour le pitolisant. Cette étude conclue ainsi à une évidence d'efficacité comparable

³⁶ Yves Dauvilliers et al., « Effet à long terme du Pitolisant, chez des patients porteurs d'un SAOS refusant le traitement par PPC et présentant une Somnolence Diurne Excessive », *Médecine du Sommeil* 18, n° 1 (1 mars 2021): 40, <https://doi.org/10.1016/j.msom.2020.11.069>.

³⁷ Christian Causse et al., « Efficacité de Pitolisant pour réduire la somnolence diurne excessive chez les patients atteints de SAOS : méta-analyse données individuelles patient », *Médecine du Sommeil* 18, n° 1 (mars 2021): 42, <https://doi.org/10.1016/j.msom.2020.11.072>.

³⁸ « HAS, avis de transparence OZAWADE », consulté le 19 juillet 2022, <https://api.vidal.fr/data/avis/com/vidal/data/avis/090026e5803650a4.pdf>.

³⁹ « VIDAL : OZAWADE 18 mg cp pellic », VIDAL, consulté le 19 juillet 2022, <https://www.vidal.fr/medicaments/ozawade-18-mg-cp-pellic-229359.html>.

⁴⁰ Y. Dauvilliers et al., « Évaluation du pitolisant chez des patients avec syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) traités par pression positive continue (PPC) et présentant une somnolence diurne excessive résiduelle (SDer)–EudraCT N° : 2009-017248-14 », *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 24e Congrès CPLF, 12, n° 1 (1 janvier 2020): 31, <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.050>.

⁴¹ P. Lehert et C. Causse, « Comparaison du Solriamfetol et du Pitolisant via une méta-analyse indirecte en termes d'efficacité, de tolérance et de rapport bénéfice/risque chez des patients souffrant d'apnée obstructive du sommeil avec somnolence diurne excessive », *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 26e CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE, 14, n° 1 (1 janvier 2022): 149, <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2021.11.235>.

des deux médicaments, un meilleur profil de tolérance et un ratio bénéfice/risque supérieur pour le pitolisant jusque 18 mg/jour.

Le vidal reco⁴² datant de décembre 2021, inclus seulement le solriamfétol dans son arbre décisionnel, ne faisant que citer le pitolisant.

Un avis de la HAS de février 2022⁴³, ne conclut pas à une utilisation préférentielle de l'une ou l'autre de ces deux molécules et conseille de faire un choix en fonction des caractéristiques du patient, de l'efficacité et du profil de tolérance respectifs des molécules et des contre-indications qui en découlent.

Le traitement de la somnolence excessive diurne chez le patient SAOS est relativement récent, et des modifications dans la prise en charge de ces troubles évoluent rapidement ces dernières années. Le recul d'utilisation, et d'autres études comparatives devront être mené pour déterminer s'il existe réellement une différence significative de ces molécules.

4.3. Interventions chirurgicales sur les voies aériennes supérieures

Le principe de la chirurgie est d'enlever les obstacles des VAS qui s'oppose au passage de l'air. Cette méthode présente deux inconvénients majeurs, le premier étant celle d'identifier avec certitude le site anatomique précis qui constitue l'obstacle obstruant les voies aériennes supérieures. Il peut parfois être évident, comme dans le cas hypertrophie majeure des amygdales de grade IV, mais il peut être plus difficile à expliciter. C'est pourquoi, si le site est mal identifié, l'efficacité d'une chirurgie est difficilement prédictible.⁴⁴

La seconde difficulté est le choix des patients opérables, en effet il faut mesurer la balance bénéfice/risque entre la morbidité de l'opération chirurgicale et le risque d'un SAOS non traité. Ainsi il est donc recommandé de n'opérer en première intention que les patients avec un SAOS modérés et sans facteur de risques cardiovasculaires ou neurologiques. Pour les patients avec un SAOS sévère, l'opération n'est recommandée qu'après échec d'un traitement par PPC ou orthèse d'avancé mandibulaire.⁴⁵

Le choix de la chirurgie se fait après examen complet ORL comportant une fibroscopie nasale et pharyngolaryngée avec manœuvres facilitatrices associée fréquemment à une analyse céphalométrique.

Différentes opérations sont possibles:

- soit obtenir une diminution de volume des structures anatomiques telle qu'une amygdalectomie, une résection vélaire avec remise en tension latérale (UPP), ou une résection de la masse linguale ;

- soit assurer une remise en tension des parois du pharynx avec antériorisation du voile du palais et de la base de langue en utilisant des techniques de suspension linguale ou hyoïdienne ou de transposition antérieure des apophyses génies ;

- soit réaliser un agrandissement global de la voie aérienne oropharyngée par une chirurgie de type d'ostéotomie d'avancée bimaxillaire ;

⁴² VIDAL, « Recommandations Apnées obstructives du sommeil (syndrome d') », VIDAL, consulté le 26 juillet 2022, <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/apnees-obstructives-du-sommeil-syndrome-d-3582.html>.

⁴³ « HAS, OZAWADE (pitolisant) », Haute Autorité de Santé, consulté le 26 juillet 2022, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3315446/fr/ozawade-pitolisant.

⁴⁴ « F. Chabolle "Traitement chirurgical du SAOS" », consulté le 24 septembre 2021, <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2014/10/07.pdf>.

– soit effectuer une technique de court-circuit par trachéotomie.

La chirurgie de désobstruction nasale peut être indiquée pour améliorer l'observance d'une PPC ou d'une orthèse dentaire, mais ne guérit pas le SAOS.

Le choix du type de chirurgie repose sur un examen complet ORL comportant une fibroscopie nasale et pharyngolaryngée avec manœuvres facilitatrices associée fréquemment à une analyse céphalométrique. Les imageries par scanner et IRM n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.⁴⁵

5. Facteurs de risques

5.1. Age

La prévalence du SAOS augmente avec l'âge, selon l'Inserm⁴⁵, la prévalence du SAOS varie proportionnellement avec l'âge : 7,9% des personnes âgées de 20 à 44 ans, 19,7% des 45–64 ans et 30,5% des personnes de plus de 65 ans sont concernées. La probable raison serait une perte de souplesse des voies aériennes supérieures en raison d'un affaiblissement neuromusculaire liée à l'âge.

5.2. Obésité

Comme mentionné précédemment, l'obésité et la prise de poids sont des constantes corrélées avec le risque d'apparition et d'aggravation d'un SAOS.

La prévalence du SAOS augmente graduellement avec les augmentations de l'indice de masse corporelle (IMC), du tour de cou et du rapport taille/hanche.

Il a été montré sur une population n'ayant aucun SAOS, qu'une augmentation du poids de 10% était associée à un risque 6 fois supérieur de développer un SAOS.⁴⁶

5.3. Genre

Si on étudie les populations de patients malades diagnostiqués, on retrouve un rapport plus élevé d'hommes (x8) présentant un SAOS que de femmes. Cependant, ce rapport est très variable (même s'il reste en faveur d'une prévalence plus élevée chez l'homme) puisque, si l'on se base sur la population totale (diagnostiqué ou non du SAOS) ce rapport diminue à 2. Compte tenu de ces chiffres, il est donc possible que les femmes soient sous-diagnostiquées comparées aux hommes.⁴⁷

Cette différence entre sexe s'expliquerait par les hormones, en effet les femmes ménopausées auraient 3 fois plus de chance de développer un SAOS que les femmes non ménopausées, et cela indépendamment de l'âge, de l'indice de masse corporelle, ou d'autres

⁴⁵ « Apnée du sommeil · Inserm, La science pour la santé », Inserm, consulté le 15 novembre 2021, <https://www.inserm.fr/dossier/apnee-sommeil/>.

⁴⁶ Young, Terry, James Skatrud, and Paul E. Peppard. "Facteurs de risque d'apnées obstructives du sommeil chez l'adulte." *JAMA-français* 291.5 (2004): 266..

⁴⁷ « Young, Terry; Peppard, Paul E.; Gottlieb, Daniel J. (2002). *Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(9), 1217–1239. »

facteurs potentiels de confusion.⁴⁸ Les hormones sexuelles féminines pourraient ainsi jouer un rôle protecteur dans l'apparition d'un SAOS.

5.4. Morphologie cranio-facial

L'anatomie du crâne, de la face et celle des voies aériennes supérieures jouent également un rôle important dans la survenue d'un SAOS, ceci pouvant être particulièrement significatif chez les patients asiatiques. Dans certains sous-groupes de patients, les anomalies du squelette ou des tissus mous, en particulier les dysmorphies de taille et de position du maxillaire supérieur et de la mandibule, l'étranglement des fosses nasales et l'hypertrophie des amygdales, jouent un rôle important dans l'apparition d'apnées du sommeil. L'existence d'amygdales hypertrophiées et de végétations adénoïdes durant l'enfance peut entraîner un développement anormal de la partie inférieure du visage et du maxillaire inférieur (faciès adénoïdien) et prédisposer ultérieurement au SAOS.

5.5. BPCO

L'association entre bronchopneumopathie chronique obstructive et SAOS est appelé « overlap syndrome », la coexistence de ces deux pathologies concerne entre 0.5 et 1 % de la population de plus de 40 ans⁴⁹. Il n'existe pas de corrélation entre ces pathologies et la prévalence d'un SAOS n'est pas plus élevée chez un patient avec un BPCO que dans le reste de la population, cependant les patients avec ces deux pathologies ont un risque élevé d'aggravation de leurs maladies.⁵⁰ Les patients avec un « overlap » ont un risque important de désaturation en oxygène nocturne plus élevé que les patients avec un BPCO seul (pour un même niveau de BPCO). Ainsi, chez les patients overlap, l'hypoxémie, l'hypercapnie et l'hypertension pulmonaire est bien plus élevée que chez les patients avec un SAOS ou une BPCO seule.

La coexistence de ces deux pathologies est donc un facteur déterminant dans le pronostic de ces deux pathologies, les patients overlap devront avoir une prise en charge adaptée tenant compte du risque plus élevé de complication que le reste des patients ayant seulement une seule de ces deux pathologies.

5.6. Autre

L'hérédité constitue un autre facteur qui entre en jeu dans la prévalence du SAOS. En effet, plusieurs études ont montré une augmentation du risque de SAOS dans les familles de patients atteints de SAOS. Bien que cette association puisse être le reflet de facteurs de

⁴⁸ Terry Young et al., « Menopausal Status and Sleep-Disordered Breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 167, n° 9 (1 mai 2003): 1181- 85, <https://doi.org/10.1164/rccm.200209-1055OC>.

⁴⁹ E. Weitzenblum et al., « L' "Overlap Syndrome" : association de bronchopneumopathie chronique obstructive et de syndrome d'apnées obstructives du sommeil », *Revue des Maladies Respiratoires* 27, n° 4 (1 avril 2010): 329- 40, <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.03.002>.

⁵⁰ S. Agrebi, H. Ben Slima, et A. Ben Khalfallah, « Fréquence du BPCO chez les patients ayant un SAOS sévère », *Revue des Maladies Respiratoires*, 21e Congrès de Pneumologie de Langue Française, 34 (1 janvier 2017): A286- 87, <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.706>.

risque liés à un même mode de vie, elles orientent vers une prédisposition génétique au SAOS^{51 52}

Le tabagisme est un facteur de risque possible de SAOS mais peu d'études sur ce sujet ont été publiées. Le tabac pourrait jouer un rôle dans le SAOS par l'intermédiaire d'une inflammation des voies aériennes. La nicotine augmente aussi la vigilance et diminue le sommeil. Par ces mécanismes, le tabagisme favoriserait les ronflements et les apnées obstructives du sommeil.⁵³

Enfin l'allergie est également proposée comme facteur de risque. Il a été rapporté, à la fois dans des études expérimentales et des études épidémiologiques, que la congestion nasale nocturne, qu'elle soit due à une rhinite allergique, à une infection des voies respiratoires hautes ou à des caractéristiques anatomiques, était associée aux ronflements et au SAOS⁵⁴

6. Conséquences sur le long terme

6.1. Hyper-tension artérielle

On parle d'hypertension artérielle (HTA) lorsque la pression systolique est supérieure à 140 mmHg (millimètres de mercure) et/ou que la pression diastolique est supérieure et 90mmHg.⁵⁵

Il semble que l'HTA soit un facteur de risque du SAOS. Il existerait une relation linéaire entre le risque d'HTA et la sévérité du SAOS. Par exemple, il a été rapporté que la prévalence de l'HTA est fortement élevée chez les patients atteints de SAOS (entre 35 et 50%) et chez des patients hypertendus (80%).⁵⁶ En effet, l'élévation permanente de la tension artérielle peut diminuer la ventilation et la contraction des muscles des voies aériennes supérieures et ainsi favoriser le collapsus de pharynx responsable des apnées du sommeil.

Il est donc reconnu que le SAOS est une cause d'HTA, il sera donc nécessaire de la contrôler et la traiter chez tout patient atteint de SAOS.⁵⁷

6.2. Évènements cardiovasculaires

Les patients présentant un SAOS ont un risque plus important de développer des complications cardiovasculaires.

⁵¹ Susan Redline et Peter V. Tishler, « The Genetics of Sleep Apnea », *Sleep Medicine Reviews* 4, n° 6 (décembre 2000): 583- 602, <https://doi.org/10.1053/smr.2000.0120>.

⁵² H. Kadotani et al., « Association between Apolipoprotein E Epsilon4 and Sleep-Disordered Breathing in Adults », *JAMA* 285, n° 22 (13 juin 2001): 2888- 90, <https://doi.org/10.1001/jama.285.22.2888>.

⁵³ M. Underner, J. Paquereau, et J. -C. Meurice, « Tabagisme et troubles du sommeil », *Revue des Maladies Respiratoires* 23, n° 3, Supplement 1 (1 juin 2006): 67- 77, [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(06\)71589-3](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(06)71589-3).

⁵⁴ « Young, Terry; Peppard, Paul E.; Gottlieb, Daniel J. (2002). Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(9), 1217–1239. »

⁵⁵ « Hypertension artérielle (HTA) · Inserm, La science pour la santé », Inserm, consulté le 15 novembre 2021, <https://www.inserm.fr/dossier/hypertension-arterielle-hta/>.

⁵⁶ Bich, H. Nguyen Xuan « Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and arterial hypertension », *JOURNAL OF FUNCTIONAL VENTILATION AND PULMONOLOGY* 5, n° 14 (30 avril 2014), <https://doi.org/10.12699/jfvp.5.14.2014.1>.

⁵⁷ K. El Hachimi et al., « Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et hypertension artérielle », *Revue des Maladies Respiratoires* 35 (1 janvier 2018): A254, <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.10.595>.

L'absence de traitement du SAOS est associée à une augmentation des événements cardiovasculaires létaux (infarctus du myocarde et AVC) et non létaux (infarctus du myocarde, AVC, pontage aorto-coronarien et angioplastie coronarienne).

Ces complications sont principalement dues à l'hypoxie causée par les apnées nocturnes. Il sera donc nécessaire de mettre en place un traitement du SAOS, par exemple la PPC qui a montré une efficacité dans le risque de développer des complications cardio-vasculaires.⁵⁸

6.3. Troubles du rythme et insuffisance cardiaque

Près de 50% des patients avec une insuffisance cardiaque (IC) ont des apnées du sommeil.⁵⁹ Bien que le SAOS ne soit pas suffisamment diagnostiqué chez ces patients, il en reste que le SAOS est marqueur de sévérité et un facteur d'aggravation du pronostic de l'IC.

Chez un patient atteint de SAOS, il existe une alternance de bradycardie (durant l'apnée) et de tachycardie (à la reprise de la respiration) pendant la nuit.

De même, les éveils et les hypoxies entraînent une augmentation de la post-charge ventriculaire et une activation sympathique pouvant aggraver l'insuffisance cardiaque et le pronostic.⁶⁰

6.4. Diabète et insulino-résistance

Les études épidémiologiques mettent en évidence un lien entre le trouble du métabolisme glucidique et la fragmentation du sommeil ou l'hypoxémie nocturne secondaire aux troubles respiratoires nocturnes. Les données expérimentales confirment l'influence de l'hypoxie intermittente et des troubles du sommeil sur les mécanismes de régulation de la glycémie. L'hypoxie et la fragmentation du sommeil peuvent entraîner une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique, une altération des fonctions neuroendocrines, et la libération de cytokines pro-inflammatoires et d'adipokines, autant de facteurs pouvant contribuer au développement de troubles du métabolisme glucidique.⁶¹

⁵⁸ M. Destors et al., « Morbidité cardiovasculaire associée au syndrome d'apnée obstructive du sommeil », *Revue des Maladies Respiratoires* 31, n° 4 (1 avril 2014): 375- 85, <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2013.12.003>.

⁵⁹ Thierry Badoual, Luc Hittinger, et Marie-Pia d'Ortho, « Syndrome d'apnées du sommeil et insuffisance cardiaque », *La Presse Médicale* 36, n° 6 (juin 2007): 990- 98, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.02.028>.

⁶⁰ F. Ba et al., « Arythmies cardiaques au cours syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) », *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 24e Congrès CPLF, 12, n° 1 (1 janvier 2020): 261- 62, <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.591>.

⁶¹ N. Meslier, « Syndrome d'apnées du sommeil, diabète et insulino-résistance », *Médecine du Sommeil*, SAS et syndrome métabolique, 4, n° 12 (1 juin 2007): 5- 10, [https://doi.org/10.1016/S1769-4493\(07\)70041-9](https://doi.org/10.1016/S1769-4493(07)70041-9).

6.5. Anxiété et dépression

De nombreuses études tendent à montrer un lien entre le SAOS et le risque d'anxiété et de dépression.

Le SAOS y apparait deux fois plus fréquent chez les patients avec un handicap psychique que chez le reste de la population⁶² avec une incidence de 10%.

Il a ainsi été étudié qu'un traitement par PPC permettait d'améliorer les symptômes de l'anxiété et de la dépression lorsqu'un SAOS était diagnostiqué.⁶³

⁶² R. Vonthron et al., « Le syndrome d'apnée du sommeil est présent chez 10 % des personnes avec un handicap psychique », *European Psychiatry* 30, n° S2 (novembre 2015): S126- S126, <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.245>.

⁶³ J. Ben Thabet et al., « Effets de la ventilation en pression positive continue sur la dépression, l'anxiété et la qualité de vie au cours du syndrome des apnées-hypopnées obstructives du sommeil », *L'Encéphale*, 24 juillet 2021, <https://doi.org/10.1016/j.encep.2021.04.011>.

II. Les Benzodiazépines (BZD)

- Introduction :

L'utilisation de benzodiazépines et apparentés en France, avec une indication anxiolytique ou hypnotique est élevé (Tableau 3). D'ailleurs, la France se situe au 2^{ème} rang en Europe pour ce qui est de l'utilisation de cette classe de psychotropes.⁶⁴ Malgré une tendance à la baisse depuis les années 2000, un français sur cinq consomme des BZD avec une durée excédant les recommandations de 5 à 12 semaines pour 12 à 14% des patients.⁶⁴

En France, 13,4 % de la population française a consommé au moins une fois une benzodiazépine dans sa vie et ce quelque-soit l'indication.⁶⁴ Dans 82% des cas, la prescription est initiée par le médecin généraliste.

Les utilisateurs sont majoritairement des femmes, avec une prévalence de 16.6% contre 9.7% pour les hommes, et cette prévalence augmente proportionnellement avec l'âge. Elle atteint des valeurs maximales chez les femmes de plus de 80 ans (38.3%).⁶⁴

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
Anxiolytiques				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
	Likozam	2016		
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium et génériques	1973	Anxiolytique	15-60
Ethyl loflazépate	Victan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysarxia et génériques	1975	Anxiolytique	1,3
Hypnotiques				
Estazolam	Puctalon	1977	Hypnotique	10-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide et génériques	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Génériques	1986	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
Apparentés aux benzodiazépines				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
Anticonvulsivant				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4

demi-vie courte < 10 h : midazolam, clotiazépam
demi-vie intermédiaire 10-24 h : alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazépam, oxazépam,
demi-vie longue > 24 h : clonazépam, diazépam, éthyl loflazépate

La demi-vie (T 1/2) d'élimination représente le temps que met une substance médicamenteuse à diminuer de moitié sa concentration plasmatique. Elle objective le temps durant lequel le médicament est dans l'organisme.

Tableau 3 : Principales benzodiazépines, leurs indications et propriétés pharmacocinétiques.

⁶⁴ ANSM, « État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France (Avril 2017) », s. d., 60.

1. Mécanisme d'action : Pharmacodynamie et Pharmacocinétique

Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) est le principal neuromédiateur inhibiteur du système nerveux central (SNC). Il existe plusieurs sous-types de récepteurs liant le GABA. Le plus majoritaire et le mieux décrit est le sous-type de récepteur GABA-A. Le GABA-B et un troisième type de récepteur portent également les effets de cet acide aminé inhibiteur dans le SNC et en périphérie mais nous ne nous attarderons pas sur ces éléments moléculaires dans cette thèse.⁶⁵

La structure du récepteur GABA-A comprend un site de liaison au GABA ainsi que des sites spécifiques de liaison à d'autres substances (dont les BZD) appelées « modulateurs allostériques ». De plus, ce récepteur est couplé directement à un canal transmembranaire perméable aux ions chlore. C'est donc un récepteur appartenant à la famille des récepteurs ionotropes (par opposition aux récepteurs métabotropes couplés aux protéines G).

La fixation du GABA sur son site entraîne une augmentation de la perméabilité des ions chlore responsables d'une hyperpolarisation et ainsi une inhibition pré- ou post-synaptique.

Ce récepteur GABA-A est formé de cinq sous-unités (SU) : deux SU alpha, deux SU beta et une chaîne gamma (Figure 4). Mais il existe plusieurs sous-types possibles reposant sur les multiples combinaisons potentielles. Chaque SU porte un site de fixation aux BDZ et différents travaux expérimentaux montrent que les effets sédatifs, anxiolytiques, amnésiant, myorelaxantes ou anti-épileptiques du GABA, dépend de la SU sur laquelle se fixe ces modulateurs allostériques. La multiplicité des isoformes des sous-unités du récepteurs GABA-A pourrait expliquer la diversité des effets biologiques du GABA dans les différentes zones du cerveau.⁶⁶

⁶⁵ E Bacon et F Viennot, « Le système complexe des récepteurs GABA-benzodiazépine », *médecine/sciences* 6, n° 8 (1990): 770, <https://doi.org/10.4267/10608/4234>.

⁶⁶ pharmacomedicale.org, « Benzodiazépines », consulté le 5 octobre 2021, <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>.

Mécanisme d'action des benzodiazépines

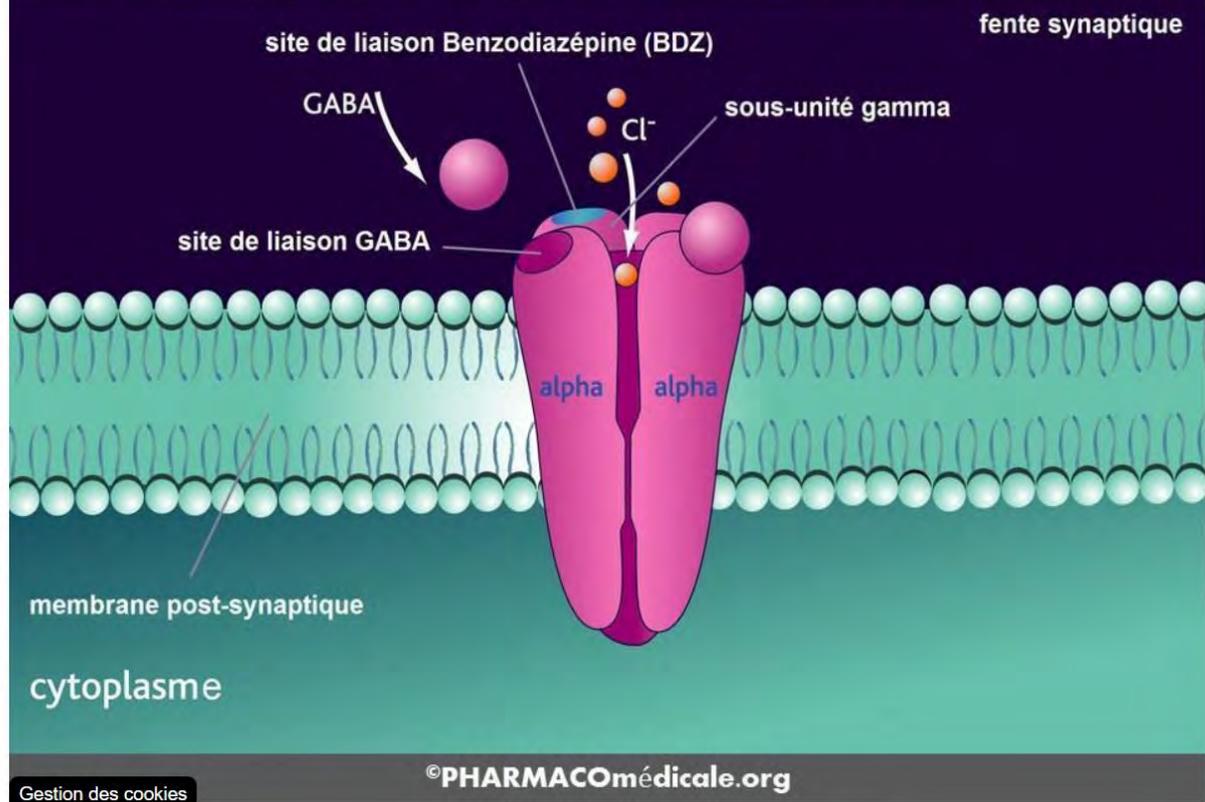


Figure 4 : Représentation schématique du sous type de récepteur ionotrope GABA-A et de ses sites de liaison au GABA et aux BDZ.⁶⁷

2. Considérations pharmacocinétiques et indications

Trois considérations pharmacocinétiques doivent être prises en compte lors de la prescription d'une BZD, afin d'avoir préférentiellement l'une des propriétés pharmacologiques énoncées précédemment.

Le choix de la BDZ se portera en fonction la forme pharmaceutique, la demi-vie, et la présence de métabolite actif.

Différentes voies d'administrations peuvent être utilisées pour l'utilisation des BZD. En fonction de considérations cliniques, telles que l'urgence, l'incapacité d'avaler (...), le choix de la voie d'administration sera un critère important à prendre en compte. Ce choix permettra aussi de contrôler la pharmacocinétique de la molécule en particulier la phase d'absorption et donc son délai d'action.⁶⁸

⁶⁷ pharmacomedicalepharmacomedicale.org, « Benzodiazépines », consulté le 5 octobre 2021, <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines..org>.

⁶⁸ P. Landry, M. Gervais, et K.P. O'Connor, « Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine », *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 166, n° 7 (août 2008): 585- 94, <https://doi.org/10.1016/j.amp.2008.06.008>.

2.1. Voie d'administration

- Voie orale :

La majorité des BZD sont disponibles sous cette forme. C'est la voie d'administration la plus utilisée et la plus pratique pour un traitement quotidien en auto-administration. Lors d'une administration par voie orale, le pic de concentration plasmatique est atteint en moyenne entre 1,5–2 heures avec la zopiclone, 1–2 heures avec l'alprazolam ou 2–3 heures avec l'oxazepam.

Il existe des formes sublinguales, en passant par la muqueuse sublinguale et en atteignant directement la veine cave supérieure. Cette forme devrait avoir une vitesse d'absorption et donc de début d'action plus rapide. Cependant, l'utilité de cette forme n'est pas clairement établie et reste sujet à débat.

Des formes LP à libération lente, par exemple le Xanax TS, permet une libération prolongée de la molécule et ainsi une concentration constante plutôt que des pics plasmatiques dus à chaque prise. Sa libération sur plusieurs heures permet aussi un plan de prise plus simple pour le patient.

- Voie intramusculaire:

La voie intramusculaire présente une vitesse et un taux d'absorption accru. Cela peut être utile dans des situations d'urgence chez un patient très anxieux ou psychotique refusant l'administration du médicament per os.

Des différences d'absorptions sont à prendre en compte selon le site d'injection. Par exemple, une administration sur le grand fessier aura un effet clinique plus lent que sur le deltoïde en raison d'une plus forte proportion de graisse peu vascularisée en particulier chez les femmes et les personnes obèses.

Quatre benzodiazépines sont disponibles sous forme intramusculaire : le midazolam, le lorazepam, le chlordiazépoxide et le diazepam. Le midazolam est utilisé principalement en pré-anesthésie, le lorazepam est majoritairement préféré au diazepam et au chlordiazépoxide par son absorption jugée plus fiable et rapide.

- Voie intraveineuse:

La voie intraveineuse est principalement utilisée chez les patients présentant des convulsions. L'absorption est quasi-immédiate et les BZD utilisées diffusent très rapidement dans tous les organes y compris le cerveau en raison de sa liposolubilité importante.

- Voie rectale :

La voie rectale est peu utilisée mais peut-être pratique lorsque le patient ne peut pas ou ne veut pas prendre ses médicaments par voie orale. On retrouve cette voie d'administration notamment pour les convulsions fébriles de l'enfant. La voie rectale permet d'éviter, en partie, l'effet de premier passage hépatique.⁶⁹

⁶⁹ Alexis Revet, Antoine Yroni, et François Montastruc, « Règles de bon usage des benzodiazépines », *La Presse Médicale* 47, n° 10 (octobre 2018): 872- 77, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.10.008>.

2.2. La demi-vie

La demi-vie est le temps nécessaire pour que, après l'absorption, la concentration plasmatique diminue de moitié. Cette demi-vie permet de classer les BZD en différents sous-groupe : celle avec durée d'action courte ($t_{1/2}$ inférieur à cinq heures), intermédiaire ($t_{1/2}$ 5–24 heures) ou longue ($t_{1/2}$ supérieur à 24 heures).

Ces sous-groupes dressent un profil, qui permet de faire un choix selon l'indication. On choisira donc plutôt des BZD à demi-vie courtes pour la sédation et intermédiaire pour l'anxiolyse. Les demi-vies longues sont à éviter par leur risque d'accumulation et donc d'effets indésirables majorés. Cette accumulation peut néanmoins être souhaitée par l'utilisation de demi-vies longues ou par le rapprochement des prises, dans le cas du traitement d'une anxiété chronique, de tics ou de l'épilepsie.

Il faut noter que ces demi-vies sont à pondérer avec la présence possible de métabolite actif qui allonge donc l'action des BZD (cf ci-après).

La liposolubilité de la BZD doit aussi être prise en considération pour mesurer son action. En effet, une plus grande liposolubilité, comme par exemple le diazépam, induira une redistribution en périphérie plus importante et donc une action centrale plus écourtée. Cette accumulation empêchera ainsi les fluctuations plasmatiques pouvant entraîner la survenue de symptômes inter-doses.⁷⁰

2.3. Métabolisme

Comme énoncé précédemment, la métabolisation des BZD est un autre élément important à prendre en compte pour le choix du traitement. Les BZD sont des molécules lipophiles qui seront donc fortement métabolisées par les enzymes hépatiques afin d'être éliminées par les urines. Certaines BZD sont aussi excrétées par la bile pour être éliminées par les selles ou rentrer de nouveau dans la circulation sanguine pour subir un second passage hépatique et être enfin éliminé par les urines.

Après le passage hépatique, certaines BZD présentent des métabolites actifs. Ceux-ci peuvent ainsi augmenter la durée d'action des BZD et cela malgré une demi-vie de la molécule mère qui est courte. Il faudra donc prendre en compte la présence ou non de ces métabolites actifs lors de la prescription. Les BZD peu métabolisées et sans métabolites actifs seront privilégiées pour éviter les variations intra et inter-individuelles d'activité et d'élimination.⁷⁰

2.4. Principales indications⁷¹

Malgré des effets pharmacologiques communs, les BZD diffèrent par leur pharmacocinétique et par des effets pharmacodynamiques préférentiels : hypnotiques, myorelaxantes (etc...) majoritaires en fonctions des molécules (Tableau 3).

Les BZD seront ainsi classés en 4 catégories : anxiolytique, hypnotique et sédative, anti-convulsivante et anesthésique.

⁷⁰ Alexis Revet, Antoine Yroni, et François Montastruc, « [Good practices in prescribing benzodiazepines] », *Presse Medicale (Paris, France: 1983)* 47, n° 10 (octobre 2018): 872- 77, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.10.008>.

⁷¹ Jacques Buxeraud et Sébastien Faure, « Les benzodiazépines », *Actualités Pharmaceutiques* 58, n° 591 (décembre 2019): 24- 26, <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2019.09.027>.

- Les BZD anxiolytiques sont utilisées pour diminuer manifestations psychiques (sensations de crainte irraisonnée, tension, état d'alerte) et somatiques (hyperactivité neurovégétative) du patient. La demi-vie est souvent intermédiaire ou longue pour pallier à ce stress sur une plus longue durée.
- Les BZD hypnotiques et sédatives favorisent l'endormissement et prolonge sa durée. Cet effet sédatif est cependant soumis à une tolérance au bout de quelques jours. Il sera utilisé des BZD à demi-vie rapide qui auront un effet plus rapide sur l'organisme et avec une élimination rapide pour éviter un effet de somnolence au réveil.
- L'action anti-convulsivantes des BZD, sera mis à profil dans le traitement : par voie orale, des épilepsies rebelles aux autres médicaments et dans les encéphalopathies épileptiques de l'enfant, et par voie IV dans le traitement du mal épileptique. Ces molécules diminuent le seuil d'apparition des crises épileptiques, elles pourront induire des crises convulsives en cas de sevrage trop brutal.
- Les BDZ utilisées en anesthésie générale ou l'induction de la narcose. Le midazolam est largement utilisé dans ces indications en raison de son effet est instantané et de courte durée.
- Les BZD ont aussi une action amnésiante qui est utilisé en pré-anesthésie afin de faire « oublier » les procédures désagréables pour les patients. L'amnésie causée par les BZD consiste en une altération des habiletés à encoder de l'information nouvelle tout en préservant les processus de consolidation et de rappel. La composante de la mémoire la plus sensible aux BZD est la mémoire épisodique. L'altération de la vigilance causerait une interférence avec la capacité à encoder et à créer des associations sémantiques solides et pertinentes.⁷²

⁷² France Quevillon et Marc-André Bédard, « Benzodiazépines : conséquences sur le fonctionnement mnésique des personnes âgées », *Santé mentale au Québec* 28, n° 2 (7 septembre 2004): 23- 41, <https://doi.org/10.7202/008615ar>.

Tableau 1. Les benzodiazépines disponibles.				
Benzodiazépines	Dénomination commune internationale	Nom de spécialité	Forme pharmaceutique	Demi-vie moyenne (heures)
Anxiolytiques	Demi-vie courte (< 20 heures)			
	Clotiazépam	Vétran®	Cp 5 mg et cp séc 10 mg	4
	Oxazépam	Séresta®	Cp 10 mg, cp séc 50 mg	8
	Alprazolam	Xanax® + G	Cp séc 0,25 et 0,50 mg	15
	Lorazépam	Témesta® + G	Cp séc 1 et 2,5 mg	15
	Bromazépam	Lexomil® + G	Cp quadriséc 6 mg	20
	Demi-vie longue (> 20 heures)			
	Clobazam	Urbanyl® Likozam®	Gél 5 mg, cp séc 10 mg, cp 20 mg Susp buv 1 mg/mL	40
	Diazépam	Valium® Roche	Cp séc 2, 5 et 10 mg	40
	Nordazépam	Nordaz®	Cp séc 7,5 mg et cp quadriséc 15 mg	65
	Prazépam	Lysarxia® + G	Cp 10 mg, cp séc 40 mg, sol buv 15 mg/mL	65
	Loflazépate d'éthyle	Victan®	Cp pell séc 2 mg	77
	Clorazépate dipotassique	Tranxène®	Gél 5, 10 et 20 mg Lyophilisat et sol pour usage parentéral par voie intramusculaire et intraveineuse 20 mg/2 mL	80
	Hypnotiques et sédatifs	Demi-vie courte (< 20 heures)		
Loprazolam		Havlane®	Cp 1 mg	8
Lormétazépam		Noctamide® + G	Cp séc 1 et 2 mg	10
Estazolam		Nuctalon®	Cp 2 mg	17
Demi-vie longue (> 20 heures)				
Nitrazépam		Mogadon®	Cp séc 5 mg	25
Anticonvulsivantes	Demi-vie courte (< 20 heures)			
	Midazolam	Buccolam®	Sol bucc 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg	2,5
	Demi-vie longue (> 20 heures)			
Clonazépam	Rivotril®	Cp quadriséc 2 mg, sol buv 2,5 mg/mL Sol inject à diluer 1 mg/mL	34	
Anesthésiques	Demi-vie courte (< 20 heures)			
	Midazolam	Midazolam® (G)	Sol inject ou rect 1 et 5 mg/mL	2,5

G = génériques

Tableau 4 : Pharmacologie des benzodiazépines disponibles en France⁷³

3. Précautions d'emplois et CI

3.4. Précautions d'emploi⁷⁴

- Femme enceinte et allaitement :

Il est conseillé de ne pas utiliser de BZD durant le premier trimestre de la grossesse en raison d'un risque, bien que faible, de tératogénicité et de malformation des fentes labio-palatines.

En raison d'une immaturité de la fonction hépatique du nouveau-né, et afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables chez le nourrisson après la naissance, tels que des troubles de la succion, une diminution du tonus musculaire et d'un syndrome de sevrage. Il est recommandé d'arrêter la prise de BZD deux semaines avant l'accouchement et/ou de switcher sur l'oxazépam (sans métabolite actif) au dernier trimestre de grossesse.

⁷³ Jacques Buxeraud et Sébastien Faure, « Les benzodiazépines », *Actualités Pharmaceutiques* 58, n° 591 (décembre 2019): 24-26, <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2019.09.027>.

⁷⁴ LP. Landry, M. Gervais, K.P. O'Connor, « Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine », *Annales Médico-psychologiques*, Volume 166, Issue 7, 2008, Pages 585-594, <https://doi.org/10.1016/j.amp.2008.06.008>.

L'allaitement doit être suspendu si la prise de BZD est inévitable chez la mère en raison d'un passage dans le lait et d'un effet sédatif chez l'enfant.⁷⁵

- Personnes âgées :

Il est recommandé de diminuer par 2, au moins au début, la dose de BZD chez les personnes âgées de plus de 65 ans qui ont un risque d'accumulation des BZD plus important. En effet, en raison de la diminution de la fonction hépatique, rénale et de l'altération du cognitive de la personne âgée, le risque d'effets indésirables notamment une sédation pouvant entraîner des chutes est majeur. Nous citerons le risque de fracture de la hanche qui est plus important dans la population de PA traité par BZD que chez les PA non-traité.⁷⁶

- Insuffisant hépatique :

Les patients IH, présentant une cirrose hépatique ou une hépatite, auront un risque d'accumulation de BZD. Il est donc recommandé d'adapter les doses à la fonction hépatique pour la plupart des BZD. Cette adaptation est moins indiquée pour l'oxazépam et le lorazépam qui ont une demi-vie courte et pas de métabolites actifs.

- Durée prescription :

La durée de prescription d'une BZD dans le cas d'un traitement de l'anxiété ou de l'insomnie ne doit pas excéder 12 semaines. Au-delà, leur intérêt thérapeutique est faible aux vues des risques d'effets indésirables et de tolérance.⁷⁷

- Abus :

De par leurs effets psychotropes, les BZD sont à risque d'abus médicamenteux. Dans le cadre de la prise en charge de l'anxiété chez des patients dépressifs, les BZD sont en général prescrite en combinaison avec les antidépresseurs, mais il existe un risque suicidaire qui peut être important dans les premières semaines de traitement, notamment par intoxication médicamenteuse.

Le risque d'abus existe aussi par la tolérance qui peut apparaître chez les patients prenant des BZD depuis plusieurs semaines. Cette tolérance peut induire le patient à augmenter lui-même les doses et s'exposer à des effets indésirables graves.

Des usages des BZD pour des effets récréatifs ont aussi été décrits. En particulier, la prise concomitante de BDZ avec d'autres substances addictives, comme l'alcool et les opioïdes.

⁷⁸

⁷⁵ D. Swortfiguer et al., « Retentissement néonatal de l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse », *Archives de Pédiatrie* 12, n° 9 (septembre 2005): 1327- 31, <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2005.03.055>.

⁷⁶ Tahmina Nasrin Poly et al., « Association entre prise de benzodiazépines et risque de fracture de la hanche chez la personne âgée : méta-analyse d'études observationnelles », *Revue du Rhumatisme* 87, n° 3 (1 mai 2020): 210- 20, <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2020.01.035>.

⁷⁷ « Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? », Haute Autorité de Santé, consulté le 7 octobre 2021, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete.

⁷⁸ Hugues Modelon et al., « Abus et dépendances aux produits psychoactifs : étude de consommations à travers l'enquête OPPIDUM 2004 du réseau des CEIP », *Thérapies* 62, n° 4 (juillet 2007): 337- 46, <https://doi.org/10.2515/therapie:2007061>.

- Somnolence et conduite:

Les BZD induisent une somnolence qui est à prendre en compte lors de la conduite de véhicule. Une étude montre que les conducteurs dont le test est positif pour les BDZ présentent un risque accru d'être impliqué dans un accident de la circulation (avec un risque relatif de 2,3).⁷⁹

3.5. Effets indésirables⁸⁰

- Effets neuropsychiatriques

-somnolence : la baisse de la vigilance est l'un des effets indésirables des BDZ. Une somnolence (« envie de dormir »), une confusion (trouble aigu de l'attention, de la cognition et de la conscience), une sensation ébrieuse et une ataxie ont été rapportées. Comme vu précédemment, cela sera un élément important à prendre en compte chez les conducteurs, les PA (qui y sont particulièrement sensible), et dans le cas d'une polymédication avec des molécules qui entraînent, elles aussi, une altération de la vigilance et dont les effets pourront s'accumuler.

-troubles mnésiques⁸¹ : les déficits de mémoire causés par les BZD ont été mis à profit par les anesthésistes en préopératoire. Bien que cette amnésie antérograde soit particulièrement présente pour des doses élevées de BZD, elle peut aussi se retrouver dans un usage plus quotidien de par l'accumulation de la molécule dans l'organisme. Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets amnésiants des BZD. Les troubles cognitifs évoluent conjointement avec l'avancée en âge, les BZD seraient susceptibles d'exacerber les problèmes de mémoire rencontrés chez les personnes âgées.

L'utilisation BZD pourrait être, à elle seule, un facteur de risque augmentant le déclin cognitif dans cette population en diminuant les capacités cognitives allant jusqu'à mimer de très près les altérations de la mémoire observées dans les démences de type Alzheimer.

La prescription de BZD chez les personnes âgées devra donc être faite avec une grande prudence, en étant envisagé que sur de très courte durée, avec une vigilance accrue du corps médical et seulement après avoir envisagé d'autre alternative thérapeutique (psychologue, clinique du sommeil).

- dépendance, tolérance et sevrage

La notion de dépendance est définie comme suit, par l'OMS en 1975 :

⁷⁹ Anne-Sophie Lemaire-Hurtel et al., « Médicaments et conduite automobile », *La Presse Médicale* 44, n° 10 (octobre 2015): 1055- 63, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.03.007>.

⁸⁰ Ministère des Solidarités et de la Santé et Ministère des Solidarités et de la Santé, « Le bon usage des benzodiazépines par les professionnels de santé », Ministère des Solidarités et de la Santé, 14 octobre 2021, <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/bon-usage-par-les-professionnels/article/le-bon-usage-des-benzodiazepines-par-les-professionnels-de-sante>.

⁸¹ France Quevillon et Marc-André Bédard, « Benzodiazépines : conséquences sur le fonctionnement mnésique des personnes âgées », *Santé mentale au Québec* 28, n° 2 (7 septembre 2004): 23-41, <https://doi.org/10.7202/008615ar>.

« Un état psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un produit, caractérisé par des réponses comportementales ou autres qui comportent toujours une compulsion à prendre le produit de façon régulière ou périodique pour ressentir ses effets psychiques et parfois éviter l'inconfort de son absence (sevrage). La tolérance peut être présente ou non. »

Dans le cas des BZD nous retrouvons une dépendance psychique, dans la manière dont les patients consomment des BZD pour leurs effets bénéfiques mais aussi justes par anticipation du stress, de l'anxiété ou de l'insomnie. Cette dépendance se caractérise aussi par une préoccupation concernant l'acquisition de BZD et par un usage compulsif associé à des difficultés d'arrêt et des risques de rechute après une période d'abstinence ou une incapacité à réduire la consommation.⁸²

Nous retrouvons aussi une tolérance, comme vu précédemment, particulièrement dans les effets anxiolytiques et hypnotiques des BZDs.

Le sevrage des BZD pourra faire apparaître un certain nombre de symptômes cliniques nouveaux dû à l'arrêt ou la diminution de la prise de BZD (tableau 5). La symptomatologie du sevrage sera dépendante de plusieurs composantes dont la vitesse de sevrage, la pharmacocinétique de la molécule concernée (plus sévère pour des molécules à demi-vie courte et sans métabolite actif), la posologie élevée de la molécule, existence d'une anxiété importante au début de l'arrêt progressif, l'existence d'une dépression associée, la surconsommation régulière d'alcool (3 verres/jour pour les hommes et 2 verres/jour pour les femmes) ou d'autres substances psychoactives. Ces symptômes apparaîtront plus rapidement avec des demi-vies courtes et inversement, et persisteront en moyennes 2 à 4 semaines.

À l'arrêt du traitement, on retrouvera des réactions dites « rebonds », qui sont la réapparition des signes cliniques antérieurs au traitement, dont l'intensité est augmentée : irritabilité, agressivité, agitation, insomnie, anxiété, cauchemar, tension...

⁸² M. Guillou-Landreat et al., « Sujets âgés et benzodiazépines : de la consommation à la dépendance », *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 8, n° 46 (août 2008): 9- 16, <https://doi.org/10.1016/j.npg.2008.07.002>.

—Réactions « rebond » :

(souvent d'une intensité plus grande qu'avant le traitement)

- anxiété
- insomnie
- irritabilité
- difficulté de concentration

—Symptômes physiques mineurs :

- tachycardie
- tremblements
- sudation
- étourdissements
- palpitations
- tension musculaire, maux de tête
- symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements . . .)

—Symptômes spécifiques au retrait des BZD :

- altérations visuelles et auditives
- altérations du goût et de l'odorat
- anomalies de perception du mouvement
- dépersonnalisation, sensations d'irréalité
- paresthésies
- spasmes musculaires
- perte d'appétit et de poids

Tableau 5 : les principaux symptômes associés au syndrome de sevrage ⁸³

Des méthodes de sevrage graduel, par diminution progressive des doses, sera à proposer afin de diminuer au maximum les effets cliniques du sevrage. L'accompagnement par le corps médical, l'adhésion et l'éducation thérapeutique du patient seront des piliers importants à mettre à profit pour un sevrage efficace d'une BZD.

- Autres troubles possibles
- Libido : modification du désir sexuel, trouble de l'érection
- Effets indésirables cutanés : éruptions cutanées, prurigineuses ou non.
- Effets indésirables généraux : hypotonie musculaire, asthénie, risque de chutes.
- Effets indésirables oculaires : diplopie.

4. Règles de bonne prescription et CI ^{84 85}

4.1. Règles de bonne prescription

⁸³ Diane Blais, B. Pharm, et Louise Petit Pharm B., « Benzodiazépines: dépendance et approche thérapeutique pour un retrait graduel », *Canadian Family Physician* 33 (novembre 1987): 2545- 48.

⁸⁴ Pierre Landry et Nicole Mainguy, « Conseils cliniques pour faciliter le sevrage des benzodiazépines », *Santé mentale au Québec* 28, n° 2 (7 septembre 2004): 43- 58, <https://doi.org/10.7202/008616ar>.

⁸⁵ François Naccache et Florence Vorspan, « Stratégies de sevrage de benzodiazépines en ambulatoire. Revue de la littérature », *La Presse Médicale*, Dossier thématique. Toute la vérité sur les benzodiazépines, 47, n° 10 (1 octobre 2018): 899- 912, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.10.007>.

Afin d'optimiser l'usage des BZD, et de rester dans un ratio bénéfice/risque favorable, un certain nombre de règles doivent être appliquées pour l'utilisation d'une BZD :

- les règles hygiéno-diététique : toujours favoriser les règles hygiéno-diététiques en premier lieu, avant d'instaurer un traitement par BZD, particulièrement pour l'anxiété et l'insomnie

- L'utilisation d'une BZD doit se faire à la posologie la plus faible possible et sur la durée la plus courte possible, avec une durée maximale de 4 semaines pour les molécules hypnotiques et de 12 semaines pour les molécules anxiolytiques.

- Lors de l'instauration, expliquer les potentiels effets indésirables de ce traitement, particulièrement la somnolence et expliquer le risque de dépendance associé

- Ne pas associer deux BZD

- Le traitement par BZD ne doit pas être prescrit seul, les BZD atténuent certains symptômes de la dépression tel que l'anxiété et l'insomnie, mais doivent être accompagnées d'un antidépresseur

- À chaque renouvellement, en plus du suivi des effets indésirables, il doit être envisagé un sevrage, même ponctuel des BZD

Le sevrage d'une BZD, doit se faire de manière progressive afin d'éviter la rechute ainsi que les symptômes de sevrage. Pour ce dernier, les BZD à demi-vie courtes peuvent être substitués par une demi-vie longue, les galéniques sous forme de goutte (diazépam et prazépam disponible en France) peuvent être utilisés pour diminuer progressivement les doses. Une diminution d'un dixième de la dose initiale toutes les deux semaines est recommandées.

- Une consultation précoce (à une semaine) après l'arrêt et une surveillance sur 6 mois pour éviter les rechutes. Il peut être envisagé l'utilisation de mélatonine et des psychothérapies comportementales et cognitives pour maintenir le sevrage.⁸⁶

4.2. Contre-indications (CI)

En plus des recommandations présentes ci-dessus, il est important en premier lieu d'observer si l'on se trouve dans une situation contre-indiquant l'utilisation d'une BZD.

- Contre-indications relatives :

- insuffisant rénal et hépatique : de par sa métabolisation hépatique et son élimination rénale, les BZD devront être utilisées avec prudence et nécessiteront une adaptation posologique pour les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

- association avec l'alcool : La prise de BZD avec consommation d'alcool, expose au risque d'augmentation des effets indésirables, notamment la somnolence et la dépression respiratoire, mais expose au risque de dépendance conjointe au BZD et à l'alcool entraînant potentiellement des mésusages tel que l'augmentation de la dose et une consommation de plusieurs BZD.⁸⁷

⁸⁶ « HAS, "Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire" Juin 2015 », consulté le 14 octobre 2021, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_arret_benzodiazepines_pour_mel_2015_06_16.pdf.

⁸⁷ Elodie Lopez et al., « Évaluation du mésusage en benzodiazépines et des comorbidités associées chez les malades d'alcool », *Thérapies* 73, n° 6 (1 décembre 2018): 574- 75, <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.09.017>.

Il est à noter que les BZD, particulièrement le diazépam, peuvent être utilisées dans la prévention des convulsions et de l'anxiété dans le sevrage de l'alcool. Cependant, l'utilisation d'une BZD dans le maintien du sevrage de l'alcool, n'est pas une indication et l'efficacité reste sujette à controverse dans la littérature.⁸⁸

-enfant de moins de 15 ans : la prescription de BZD n'est pas recommandée chez l'enfant, elle peut néanmoins s'effectuer dans des cas précis comme dans le traitement de crise convulsive fébrile, ou de manière plus marginale dans le traitement de l'anxiété ou de l'insomnie sur de courte période.

- Contre-indications absolus :

- antécédent d'intoxication ou d'intolérance aux BZD (hypersensibilité au produit actif ou à l'un des autres constituants)

- Insuffisant hépatique sévère : L'insuffisance hépatique sévère est une CI absolue à l'utilisation d'un BZD, particulièrement pour les BZD fortement métabolisés par le foie (ex diazépam)

- myasthénie : de par l'effet myorelaxant des BZD accentuant la symptomatologie

- Insuffisance respiratoire aiguë

- Syndrome d'apnée du sommeil⁸⁹

⁸⁸ « Société Française d'alcoologie, "recommandation de bonne pratique" », consulté le 19 octobre 2021, <http://www.charentes.synlab.fr/Media/PDF/BIOPAJ/BIOPAJ-Mesusage-de-lalcool.pdf>.

⁸⁹ D Gourion, « Les traitements médicamenteux des troubles anxieux », *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 161, n° 3 (1 avril 2003): 255- 59, [https://doi.org/10.1016/S0003-4487\(03\)00056-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4487(03)00056-8).

III. Lien entre facteurs de risque de SAOS et prescription de BZD

Comme vu précédemment, la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil est un facteur contre-indiquant la prescription d'une BZD.

Nous verrons dans cette partie, le mécanisme relatif des BZD sur l'apnée du sommeil par son caractère déprimeur du système respiratoire.

Nous verrons s'il existe dans la littérature un lien potentiel entre prise de BZD et SAOS, si ce lien dépend de facteurs de risque particuliers, et les cas où les BZD sont utilisées pour des patients diagnostiqués avec un SAOS.

1. Effets des BZD sur l'apnée du sommeil : Mécanisme d'action et pharmacodynamie

1.1. Effet déprimeur respiratoire sur le tronc cérébral :⁹⁰

Il a été démontré l'importance des récepteurs GABA-A et GABA-B dans le contrôle de la respiration. L'injection de GABA par voie intracérébroventriculaire chez des animaux entraîne une dépression respiratoire, par une réduction du volume courant, caractérisant l'amplitude de la respiration.⁹¹

Les récepteurs GABA auraient un rôle dans la diminution de l'activité du nerf phrénique (qui contrôle l'activité du diaphragme) entraînant une diminution de la commande respiratoire et ainsi une réduction du volume courant voire d'une dépression de la fréquence respiratoire.

L'action d'agoniste GABA, tel que les BZD, agirait sur les récepteurs GABA situés au niveau du centre bulbaire contrôlant le nerf phrénique et entraînant ainsi une dépression respiratoire.

Il a été montré que l'administration d'alprazolam, de lorazepam ou de diazepam en intramusculaire chez le singe éveillé, entraîne une diminution, dose dépendante, d'environ 60% du volume courant, mais sans effet sur la fréquence respiratoire.⁹²

Nous voyons donc que la prise de BZD chez un sujet, entrainerait une diminution de la commande respiratoire centrale, en lien avec l'interaction des BZD avec les récepteurs GABA au niveau du centre bulbaire, favorisant ainsi une dépression respiratoire centrale.

⁹⁰ Akira Haji, Ryuji Takeda, et Mari Okazaki, « Neuropharmacology of Control of Respiratory Rhythm and Pattern in Mature Mammals », *Pharmacology & Therapeutics* 86, n° 3 (juin 2000): 277- 304, [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(00\)00059-0](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(00)00059-0).

⁹¹ Kathryn A. Yamada et al., « Medullary Ventral Surface GABA Receptors Affect Respiratory and Cardiovascular Function », *Brain Research* 248, n° 1 (septembre 1982): 71- 78, [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)91148-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)91148-9).

⁹² B Megarbane, N Deye, et F Baud, « Apport des données expérimentales à la compréhension de la dépression respiratoire induite par les psychotropes », *Réanimation* 13, n° 5 (juillet 2004): 334- 42, <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2004.03.018>.

1.2. L'élévation du seuil d'éveil et aggravation des apnées du sommeil

Lors d'une apnée du sommeil, l'augmentation de la résistance inspiratoire ou même l'occlusion inspiratoire entraîne le réveil du sujet. Ce réveil est généré en réaction à deux sortes de stimuli captés par les chémorécepteurs notamment carotidiens :

- l'hypoxie isocapnique (à PaCO₂ normale) : l'organisme y est peu sensible et la majorité des sujets ne se réveille quand la SaO₂ est inférieure à 70%,
- l'hypercapnie, l'organisme y est très sensible : elle provoque un éveil dès que la pCO₂ expirée atteint une valeur supérieure de 15mmHg.

Il existe une synergie de détection par l'organisme, l'hypoxémie augmente l'activité de ces chémorécepteurs pour un niveau donné de capnie, c'est dire de niveau de CO₂ dans le sang. Mais le principal stimulus qui entraîne le réveil est l'hypercapnie (Figure 5).

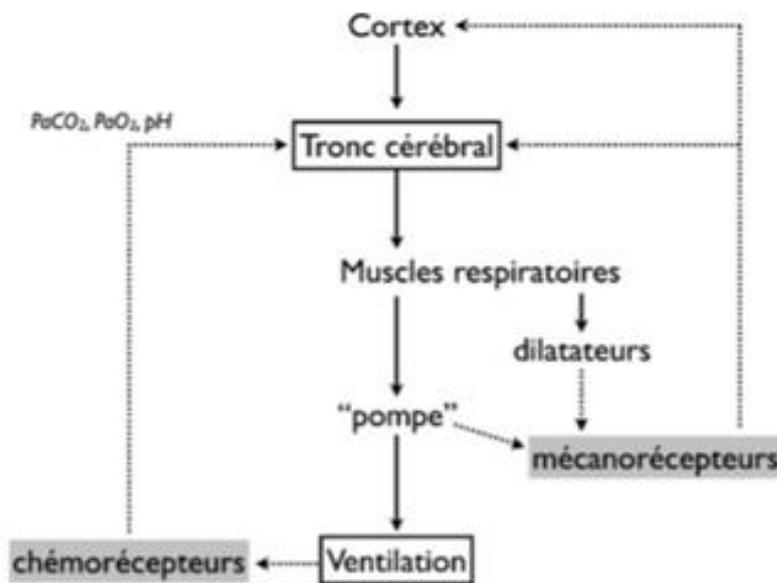


Figure 5 : **Fonctionnement de la commande respiratoire**

La commande respiratoire naît dans le tronc cérébral. Elle est transmise aux muscles respiratoires (dilatateurs des voies aériennes puis muscles pompes) dont la contraction produit la ventilation. En tout temps, le générateur situé dans le tronc cérébral reçoit des afférences provenant des chémorécepteurs et des mécanorécepteurs, lui permettant d'adapter la ventilation au niveau de PaCO₂ et au niveau de PaO₂.

Premièrement, les BZD entraînent une diminution de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie⁹³ par dépression ventilatoire centrale.

Ensuite, les BZD étant hypnotique, elles entraînent une augmentation du seuil d'éveil pendant les épisodes d'obstructions respiratoire, retardant ainsi le moment de l'éveil et la reprise normale de la respiration.⁹⁴

Chez le patient atteint de SAOS, la prise de benzodiazépine entraîne des épisodes d'apnées du sommeil de durée supérieure. Pendant ces épisodes d'apnée sous l'effet des

⁹³ M Raux et al., « Contrôle de La Ventilation : Physiologie et Exploration En Réanimation », *Réanimation* 16, n° 6 (octobre 2007): 511- 20, <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2007.09.008>.

⁹⁴ P Lemoine, « Sommeil, respiration et benzodiazépines: effets des benzodiazépines sur la respiration nocturne. », *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 20, n° 3 (mai 1995): 178-84.

benzodiazépines, l'organisme est en hypoxie plus longtemps et le stress provoqué est donc plus important.

1.3. Augmentation des résistances périphériques

L'effet myorelaxant des BZD induit une diminution de la tonicité des voies aériennes supérieures, des voies trachéo-bronchiques, ainsi que de la langue, du palais, et des tissus mous.

Pour éviter un collapsus des voies aériennes supérieures durant la phase d'inspiration, des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures, doivent se contracter, quelques millisecondes avant le diaphragme.

Pendant le sommeil, l'activité des muscles est diminuée : activité tonique (le calibre des voies aériennes diminue) et phasique (importante pour éviter le collapsus pharyngé) : entraînant une augmentation de la résistance des voies aériennes.

Les BZD entraînent une myorelaxation, jouant aussi sur l'activité tonique et phasique des muscles du pharynx, et notamment du muscle genoglosse qui permet un maintien de l'ouverture des voies aériennes supérieures. Il a été montré, par exemple, que le diazepam, déprime l'activité du genoglosse, ou que le midazolam déprime l'activité des muscles de la langue, de la face antérieure du cou et du scalène, et entraîne une augmentation des résistances pulmonaires par atteinte fonctionnelle des muscles dilatateurs pharyngés. Nous voyons ainsi l'activité myorelaxante que peut exercer les BZD sur des muscles ayant une grande importance dans le maintien de l'ouverture des voies aériennes supérieures pendant le sommeil.

Lors du sommeil chez un sujet ayant utilisé des BZD, l'addition de la myorelaxation physiologique (par le sommeil) et médicamenteuse tendrait à favoriser les risques de collapsus des voies aériennes supérieures.

1.4. Modification des phases de sommeil

Le sommeil est découpé en 4 phases, parmi elles, la régulation de la respiration n'est pas identique.

Voici les 6 stades du sommeil :

- stade 0 ou l'état de veille,
- stade I ou la phase d'endormissement : phase de transition entre le l'éveil et le sommeil
- stade II ou le sommeil lent léger : le sujet dort mais peut-être facilement réveillé,
- stade III et IV ou le sommeil lent moyen et profond : le sujet dort profondément et ne peut être réveillé que difficilement
- stade V ou le sommeil paradoxal ou REM : c'est la deuxième partie de la nuit avec une instabilité végétative, on enregistre des mouvements oculaires rapides (d'où le nom REM pour « Rapid Eye Movement ») et c'est à ce stade qu'ont lieu les rêves.⁹⁵

⁹⁵ Jean-Baptiste Sauzeau, « Impact des troubles du sommeil sur les processus de consolidation des apprentissages dépendants du sommeil chez l'enfant », s. d., 275.

Contrôle de la respiration durant le sommeil : ⁹⁶

Le cycle ventilatoire se compose d'une succession d'inspiration et d'expiration. Pour assurer la fonction respiratoire, les effecteurs principaux sont les muscles thoraco-abdominaux, mais aussi les muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures qui se contractent pour éviter le collapsus des voies aériennes généré par le diaphragme.

Les muscles du pharynx dilatent les voies aériennes supérieures pour permettre un débit correct, et s'opposent à la force de succion lors de l'inspiration.

Le contrôle de la respiration comprend deux composantes :

- le centre bulbaire : il contrôle de manière automatique la respiration, il est fait de neurone « pacemaker » inspiratoires et expiratoire

- la commande supra-pontique et corticale (aires motrices) : elle permet le contrôle volontaire de la respiration pour les fonctions volontaires (parler, chanter...)

Lors du sommeil, on perd la commande volontaire pour s'orienter seulement vers le contrôle automatique. Durant les premières phases du sommeil précoces (stades I et II), il y aura encore une composante volontaire au contrôle de la respiration, puis, durant les stades III et IV, la respiration deviendra régulière et uniquement contrôlée par le centre bulbaire. Ensuite, pendant le sommeil paradoxal, la respiration redevient irrégulière et ces irrégularités sont corrélées aux mouvements oculaires rapides.

Nous comprenons que durant les phases III et IV, l'automatisme complet des mouvements respiratoires, rend très rare la survenue d'apnées. Lors du stade I, II et surtout du V, il existe donc une alternance avec le contrôle automatique et volontaire. L'organisme est obligé de gérer le rythme de la respiration en fonction des variations du taux de CO₂ dans le sang contrôlé les cellules chémoréceptrices au niveau du complexe carotidien.

Les BZD modifient la durée relative des différents stades du sommeil. La durée des phases III et IV, au cours desquels les apnées du sommeil sont très faibles, est diminuée et la durée des stades II, où il se produit au contraire plus d'apnée, est augmentée. ⁹⁷

On peut en déduire que la modification de la durée relative des phases de sommeil par la prise de BZD, se fait en faveur des phases où les apnées du sommeil sont les plus fréquentes. Cependant il est à noter que la phase V (sommeil paradoxal) où se produit très souvent des apnées du sommeil et où celles-ci sont les plus sévères et ne semblent que peu altérées par les BZD voire pas du tout pour les apparentés au BZD comme le zolpidem et le zopiclone. ^{98 99}

⁹⁶ N. Meslier et al., « Physiologie de la respiration au cours du sommeil normal », *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 4, n° 3 (juillet 2012): 159- 61, [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(12\)70215-X](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(12)70215-X).

⁹⁷ P Lemoine, « Sommeil, respiration et benzodiazépines: effets des benzodiazépines sur la respiration nocturne. », *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 20, n° 3 (mai 1995): 178-84.

⁹⁸ « Résumé des caractéristiques du produit - ZOLPIDEM CRISTERS 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments », consulté le 22 octobre 2021, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69329603&typedoc=R>.

⁹⁹ « Résumé des caractéristiques du produit - ZOPICLONE SANDOZ 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments », consulté le 22 octobre 2021, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66473032&typedoc=R>.

2. Lien entre les personnes atteintes d'apnées du sommeil et les populations consommatrices de BZD

Nous avons vu que le SAOS est clairement sous diagnostiqué, elle toucherait entre 5 et 10 % de la population, là où seulement 10 % de ces patients sont diagnostiqué. Nous avons détaillé précédemment comment les BZD sont à risque d'aggraver le SAOS, avec son effet sur cette pathologie, notamment au niveau de l'appareil respiratoire. Mais le SAOS s'accompagne aussi d'autres complications à plus ou moins long terme, et ces complications ont un risque d'être traité individuellement chez le patient non diagnostiqué, sans s'attaquer à la cause qu'est le SAOS.

Nous verrons dans cette partie, et d'après les parties précédentes, quelles sont les symptômes et les conséquences du SAOS qui pourrait être traité par la prise de BZD, ainsi que les facteurs de risque qui prédisposent au SAOS et qui pourrait être aggravé par la prise de BZD.

2.1. Altération du sommeil et troubles de l'humeur

La première des conséquences du SAOS est l'impact sur la qualité du sommeil, en effet les réveils nocturnes fréquents dus au SAOS ont un impact sur la qualité de vie du patient. Ces troubles du sommeil, entraînent une somnolence diurne accrue ainsi que des troubles mnésiques comme vu précédemment. L'insomnie serait d'ailleurs à mettre en relation avec le SAOS. Un travail prospectif récent rapporterait qu'un tiers des patients souffrant d'insomnie modérée à sévère se plaignent de symptômes respiratoires nocturnes évoquant un SAOS¹⁰⁰. Un patient avec un SAOS étant non, ou mal diagnostiqué, pourrait être orienté vers la prise de BZD, pour ces actions hypnotiques. Cette prise aurait des conséquences sur les symptômes du SAOS en aggravant sa maladie, en plus d'avoir un bénéfice peu probable sur les troubles mnésiques et la somnolence diurne qui sont des effets indésirables fréquent des BZD.

Les patients avec un SAOS et une insomnie, présentent plus de troubles cognitifs ou de l'humeur, de troubles mentaux ou psychiatriques, de dépression, d'anxiété ou de stress¹⁰¹. Là aussi, sans un diagnostic correct du SAOS, le patient pourrait être orienté vers la prise de BZD (en plus d'un antidépresseur) pour la visée anxiolytique du médicament.

Nous voyons que les symptômes et les complications d'un SAOS, et les indications (anxiolytique et hypnotique) des BZD sont parfois communes. Ainsi chez un patient avec un SAOS non diagnostiqué, il serait possible que des BZD soient prescrite pour traiter les conséquences du SAOS. Cependant, nous avons aussi vu que les BZD étaient contre-indiqué, car elles présentaient un risque d'aggravation du SAOS.

2.2. Populations âgées

Parmi les facteurs de risque du SAOS, nous retrouvons l'âge des patients, avec une prévalence 2 à 3 fois supérieur de SAOS chez les plus les plus de 65 ans que dans le reste

¹⁰⁰ Barry Krakow et al., « A Two-Year Prospective Study on the Frequency and Co-Occurrence of Insomnia and Sleep-Disordered Breathing Symptoms in a Primary Care Population », *Sleep Medicine* 14, n° 9 (1 septembre 2013): 814- 23, <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.02.015>.

¹⁰¹ Barry Krakow et al., « Prevalence of Insomnia Symptoms in Patients With Sleep-Disordered Breathing », *Chest* 120, n° 6 (1 décembre 2001): 1923- 29, <https://doi.org/10.1378/chest.120.6.1923>.

de la population¹⁰². L'utilisation des BZD augmente aussi proportionnellement avec l'âge : ainsi l'âge médian des consommateurs de BZD est de 57 ans, et 36% des utilisateurs ont plus de 65 ans¹⁰³. La problématique du patient âgé consommateur de BZD est que le risque d'effet indésirable augmente avec l'âge. La personne âgée présente de nombreux facteurs tels que : l'accumulation du médicament dans l'organisme, une sensibilité du système nerveux central accru, une polymédication et des pathologies multiples qui rendent la prescription de BZD nettement plus à risque que chez le reste de la population.

Nous comprenons donc que la population âgée de plus de 65 ans est à plus grand risque de se voir prescrire une BZD et d'avoir un SAOS. De plus si la proportion de non diagnostic est aussi importante que dans le reste de la population, les plus de 65 ans non diagnostiqué devrait avoir un risque important d'aggravation de leur SAOS par prescription de BZD.

Ce risque est d'autant plus grave que l'effet dépresseur central des BZD chez les patients âgée est nettement plus important et augmente les risques de complications pour les personnes souffrant d'insuffisance respiratoire modérée comme la bronchite chronique et l'emphysème.¹⁰⁴

2.3. Consommation d'alcool

L'alcoolisme est aussi un facteur de risque du SAOS, il a été montré que la prise d'alcool nocturne était associée à une augmentation des apnées du sommeil ayant une influence sur la saturation en oxygène, le rythme cardiaque et la fréquence respiratoire durant la nuit¹⁰⁵. La prise concomitante de BZD avec de l'alcool est contre-indiquée. L'effet dépresseur respiratoire des BZD cumulé à celui de l'alcool, est à risque d'augmenter les symptômes et les conséquences du SAOS.

La consommation conjointe d'alcool et de benzodiazépine est très à risque de provoquer ou d'aggraver un SAOS, de plus il semblerait que celles-ci constituent les substances psychoactives les plus consommées parmi le troisième âge¹⁰⁶, population qui est la plus à risque de développer un SAOS, comme vu précédemment. Il existe un intérêt certain à rechercher la prise d'alcool chez un patient consommant des BZD, et dans ce cas avertir sur les risques de cette association notamment sur l'apnée du sommeil, cette recherche est d'autant plus pertinente sur des populations âgées chez qui la probabilité de consommation conjointe de ces deux substances semble forte.

2.4. Bronchopneumopathie chronique occlusive (BPCO)

Les patients ayant conjointement un SAOS et une BPCO, ont un risque augmenté d'aggravation de ces deux maladies, en comparaison avec les patients ayant une seule de

¹⁰² « Apnée du sommeil · Inserm, La science pour la santé », Inserm, consulté le 16 octobre 2022, <https://www.inserm.fr/dossier/apnee-sommeil/>.

¹⁰³ ANSM, « État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France (Avril 2017) », s. d., 60.

¹⁰⁴ Annick Rouleau et al., « Usage des benzodiazépines chez les personnes âgées : état des connaissances », *Santé mentale au Québec* 28, n° 2 (7 septembre 2004): 149- 64, <https://doi.org/10.7202/008621ar>.

¹⁰⁵ Michael Herzog et Randolph Riemann, « Alcohol Ingestion Influences the Nocturnal Cardio-Respiratory Activity in Snoring and Non-Snoring Males », *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 261, n° 8 (septembre 2004): 459- 62, <https://doi.org/10.1007/s00405-003-0704-x>.

¹⁰⁶ Ebbing, K. Consommation d'alcool et de benzodiazépines au troisième âge, *Rev Med Suisse*, Vol. -4, no. 244, 2010, pp. 762–766

ces deux pathologies. Ainsi, même avec un BPCO faiblement sévère, le patient ayant également un SAOS aura des risques importants d'hypoxémie et d'hypercapnie nocturne, c'est ce qu'on nomme « l'overlap syndrome ». La prévalence de la BPCO augmente proportionnellement avec l'âge, elle affecte principalement l'adulte de plus de 65 ans avec une prédominance masculine¹⁰⁷. Quand bien même l'incidence de SAOS chez les patients atteints de BPCO n'est pas plus importante que dans le reste de la population, les patients atteints de ces deux pathologies sont à haut risque d'aggravation de ces pathologies, même pour des formes peu sévères. Il faut là aussi se questionner sur le risque de prescription de BZD chez ces patients « overlap » qui serait encore plus dramatique, d'autant plus que le risque de BPCO et la prescription de BZD augmente avec l'âge du patient. La recherche d'un SAOS chez les patients avec un BPCO devra être systématique avant la prescription d'une BZD, et encore plus chez une population de plus de 60 ans.

3. États des connaissances de l'utilisation de BZD chez les patients SAOS diagnostiqués

Bien que l'utilisation des BZD soit contre-indiquée chez le patient présentant un SAOS, des études existent sur leur utilisation sur le patient SAOS.

L'utilisation de BZD a été envisagée pour traiter l'insomnie, fréquemment présente chez le patient SAOS. Nous verrons quelles sont les molécules BZD à privilégier et si leur utilisation peut être justifiée chez le patient SAOS.

3.1. Utilisation des BZD dans le traitement de l'insomnie chez le patient SAOS

L'insomnie est une conséquence majeure du SAOS : la fragmentation du sommeil, les micro-réveils et la nycturie, ont pour conséquences une altération certaine de la qualité du sommeil. La prévalence de l'insomnie chez les patients atteints de SAOS est d'ailleurs estimée, selon les études, entre 42 et 67 %.¹⁰⁸

Des études se sont donc penchées sur l'utilisation de BZD, pour lutter contre les insomnies chez les patients avec un SAOS. Le but étant d'évaluer la sécurité de leur utilisation chez ce type de patient et l'efficacité qu'il pourrait y avoir.

L'utilisation du flurazepam chez un patient atteint de SAOS entraîne une augmentation du temps total de sommeil, cependant le nombre d'apnée, la durée de ces événements et le degré de désaturation en oxygène sont augmentés. Contrebalançant ainsi le temps de sommeil total est n'étant pas favorable à l'utilisation de flurazepam dans l'insomnie du patient SAOS.¹⁰⁹

Le triazolam augmente significativement le seuil d'éveil, avec néanmoins des effets plus modestes sur la désaturation en oxygène et une durée des événements plus limitée. Cependant, l'étude a aussi montré que la durée maximale d'apnée ainsi que le niveau minimal en désaturation en oxygène est augmenté. De plus, il existe aussi un réel danger

¹⁰⁷ N. Fettal, M. Taleb, et A. Taleb, « Le profil fonctionnel des sujets BPCO dans la ville de Sidi Del Abbes », *Revue des Maladies Respiratoires*, 23e Congrès de Pneumologie de Langue Française, 36 (1 janvier 2019): A101-2, <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.10.206>.

¹⁰⁸ J.-L. Mollo, « Insomnie et syndrome d'apnée obstructive du sommeil : une liaison dangereuse », *Médecine du Sommeil* 11, n° 4 (octobre 2014): 197-205, <https://doi.org/10.1016/j.msom.2014.10.003>.

¹⁰⁹ F. Ray Dolly et A. Jay Block, « Effect of Flurazepam on Sleep-Disordered Breathing and Nocturnal Oxygen Desaturation in Asymptomatic Subjects », *The American Journal of Medicine* 73, n° 2 (août 1982): 239-43, [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90185-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90185-1).

sur la modification du seuil de vigilance induite par cette molécule, particulièrement chez le patient SAOS, ayant déjà une altération marquée de sa vigilance. Ainsi l'utilisation du triazolam chez le patient SAOS reste là aussi déconseillé.¹¹⁰

D'autres études ont montré une modification plus modeste sur les symptômes du SAOS après l'administration de BZD.

Après une prise de 5 ou 10 mg de nitrazepam chez des patients avec un SAOS modéré, il n'a été observé aucun changement significatif dans l'index d'apnée/hypnopnée ou dans la désaturation minimum en oxygène. Cependant l'efficacité du nitrazepam dans l'augmentation temps sommeil n'a été significative qu'à haute dose (10mg). Il faut aussi noter que 3 des 11 patients étudiés ont eu une augmentation de leur IAH. Concluant sur la possibilité que le nitrazepam n'altère le SAOS que chez un certain pourcentage des patients SAOS, probablement en lien avec les patients présentant un seuil d'éveil déjà élevé.¹¹¹

Le temazepam présenterait lui aussi aucun effet significatif sur l'altération du sommeil chez les patients avec un SAOS modéré, de plus le temazepam permettrait d'augmenter la qualité du sommeil sans augmenter le nombre d'apnée ou d'hypnopnée.¹¹²

L'ensemble de ces études est très hétérogène : bien que l'utilisation d'hypnotique ne présente pas systématiquement un danger concernant le nombre d'apnée ou d'hypoxémie (la diminution de la saturation en oxygène), lorsqu'elles sont utilisées à des doses usuelles chez le patient avec un SAOS modéré. Il faut cependant rester prudent, puisqu'il est observé que, chez un certain nombre de ces patients SAOS modéré, l'administration de ces hypnotiques présentait une augmentation de l'hypoxémie, probablement en lien avec le seuil d'éveil déjà élevé de ces patients. De plus, aucune donnée n'existe pour l'utilisation à des doses plus élevées, ou chez les patients avec un SAOS plus sévère.

Le bénéfice de l'utilisation d'hypnotique chez le patient SAOS doit aussi être mis en perspective avec le risque d'effet secondaire, tel que l'altération de la vigilance. En effet de par leur pathologie, les patients SAOS sont nettement plus sensible à ces effets indésirables par la somnolence diurne très présente chez les patients SAOS. L'utilisation des BZD doit donc être malgré tout déconseillée, car ils ont un risque d'aggravation du SAOS particulièrement chez un SAOS sévère, en cas d'obésité ou lorsque le seuil d'éveil est déjà haut.¹¹³

¹¹⁰ R B Berry et al., « Triazolam in patients with obstructive sleep apnea. », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 151, n° 2 (1 février 1995): 450- 54, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.2.7842205>.

¹¹¹ U. Höijer et al., « Nitrazepam in Patients with Sleep Apnoea: A Double-Blind Placebo-Controlled Study », *The European Respiratory Journal* 7, n° 11 (novembre 1994): 2011- 15.

¹¹² Maria E. Camacho et Charles M. Morin, « The Effect of Temazepam on Respiration in Elderly Insomniacs with Mild Sleep Apnea », *Sleep* 18, n° 8 (1 octobre 1995): 644- 45, <https://doi.org/10.1093/sleep/18.8.644>.

¹¹³ Force, Adult Obstructive Sleep Apnea Task. "Synthèse des recommandations de bonne pratique clinique: prise en charge du syndrome d'apnées-hypnopnées de l'adulte obstructives du sommeil (SAHOS)." *Médecine du Sommeil* 7.4 (2010): 161-165

3.2. Apparentés aux BZD dans le traitement de l'insomnie du patient SAOS

Différentes études portent sur utilisation d'apparenté aux BZD pour augmenter le seuil d'éveil et diminuer le nombre de micro-réveil, principalement dans la lutte contre l'insomnie chez le patient SAOS

-utilisation du trazodone : ¹¹⁴

L'utilisation du trazodone à montrer une augmentation seuil d'éveil, sans altération majeure sur les muscles l'activité des muscles bronchiques dilatateurs ou sur l'affaissement des voies aériennes supérieur, cependant l'augmentation du seuil d'éveil était non suffisante pour éviter le réveil des patients SAOS. L'utilisation du trazodone s'avère donc sans influence sur les apnées du patient SAOS, ne présentant donc pas de danger, mais n'ayant sans doute aucune efficacité dans le traitement de l'insomnie.

-utilisation eszopiclone¹¹⁵ : L'administration de l'eszopiclone augmente le seuil d'éveil et abaisse l'IAH chez les patients souffrant d'apnée obstructive du sommeil qui n'ont pas d'hypoxémie nocturne marquée. Les réductions les plus importantes de l'IAH se sont produites chez ceux dont le seuil d'éveil était bas. Les résultats de cette étude physiologique d'une seule nuit suggèrent que certains sédatifs peuvent être d'un bénéfice thérapeutique pour un sous-groupe définissable de patients. Cependant, des stratégies de traitement supplémentaires sont probablement nécessaires pour éliminer l'apnée.

3.3. Utilisation d'apparenté aux BZD pour améliorer la compliance à la PPC :

La compliance du patient durant les premières semaines de traitement par PPC semble corrélée à l'adhésion sur le long terme¹¹⁶. Malheureusement une grande partie des patients ont une mauvaise adhérence aux traitements par PPC par les inconvénients de ce traitement, notamment le bruit et le déconfort du masque, entraînant des difficultés d'endormissement et des réveils nocturnes.

L'idée étant donc de prescrire des apparentés aux BZD pendant les premières semaines de traitement par PPC afin d'améliorer la compliance du patient aux traitements sur le long terme, en limitant l'impact de la PPC sur le sommeil du patient.

Une étude essaye d'administrer de l'eszopiclone durant les premières semaines de traitement par PPC, elle a observé une amélioration de la compliance du traitement à 6 mois avec une augmentation du nombre de nuit, et du temps d'utilisation par nuit de la PPC en comparaison avec le groupe placebo, avec 20 % de nuit d'utilisation supplémentaire et moins d'arrêts du traitement. ¹¹⁷

¹¹⁴ Danny J. Eckert et al., « Trazodone Increases the Respiratory Arousal Threshold in Patients with Obstructive Sleep Apnea and a Low Arousal Threshold », *Sleep* 37, n° 4 (1 avril 2014): 811- 19, <https://doi.org/10.5665/sleep.3596>.

¹¹⁵ Danny J. Eckert et al., « Eszopiclone Increases the Respiratory Arousal Threshold and Lowers the Apnoea/Hypopnoea Index in Obstructive Sleep Apnoea Patients with a Low Arousal Threshold », *Clinical Science (London, England: 1979)* 120, n° 12 (juin 2011): 505- 14, <https://doi.org/10.1042/CS20100588>.

¹¹⁶ « Effective Compliance during the First 3 Months of Continuous Positive Airway Pressure | A European Prospective Study of 121 Patients | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine », consulté le 19 novembre 2021, <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.160.4.9802027>.

¹¹⁷ « Effects of a Short Course of Eszopiclone on Continuous Positive Airway Pressure Adherence: A Randomized Trial: *Annals of Internal Medicine: Vol 151, No 10* », consulté le 17 novembre 2021, <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00006>.

Une autre étude montre cependant l'inefficacité de l'utilisation du zolpidem dans l'amélioration de la compliance à la PPC¹¹⁸.

Les études sont donc contradictoires, et il est difficile de conclure à une réelle efficacité de l'utilisation des apparentés aux BZD pour améliorer la compliance du patient SAOS, à son traitement par PPC.

¹¹⁸ David A. Bradshaw, Gregory A. Ruff, et David P. Murphy, « An Oral Hypnotic Medication Does Not Improve Continuous Positive Airway Pressure Compliance in Men with Obstructive Sleep Apnea », *Chest* 130, n° 5 (novembre 2006): 1369- 76, <https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1369>.

Plan détaillé

Partie 2 : études dans une officine du risque de SAOS dans la population

consommatrice de BZD	55
I. Le choix du questionnaire	56
1. Questionnaires existants et leurs cibles.....	56
1.1 Test d'Epworth	56
1.2. Test de Berlin.....	57
1.3. Test STOP-BANG	60
2. Comparaison des questionnaires.....	61
3. Ajouts et modifications.....	62
II. Méthode.....	64
1. Objectifs	64
2. Populations ciblées.....	65
3. Taux de réponse	66
III. Résultats	66
1. Caractéristique de l'échantillon.....	66
1.1. Facteur de risque cardiovasculaire.....	67
1.2. Symptômes du SAOS	68
1.3. Effets indésirables ressentis des BZD	6
2. Statistique des tests	68
2.1. Test de Berlin	69
2.2. Test STOP-BANG	70
2.3. Test d'Epworth	71
2.4. Comparaison statistique (test du chi2)	72
3. Confrontation des résultats	73
3.1. Populations âgées	73
3.2. BPCO.....	73
3.3. Lien entre altération du sommeil et trouble de l'humeur.....	73
4. Conclusion.....	75

I. Le choix du questionnaire

La polysomnographie est considérée comme le gold-standard dans le diagnostic du SAOS. Cette approche présente néanmoins deux inconvénients majeurs : un coût élevé et une technique de réalisation assez contraignante. Pour cette raison, plusieurs questionnaires ont été proposés pour essayer d'identifier les patients ayant un SAS sans le recours à la méthode classique.

Cette partie présentera la méthode que nous choisirons pour identifier un risque de SAOS chez le patient consommant des benzodiazépines. Nous verrons les questionnaires existant pour la détection du SAOS, quel sont les questionnaires les plus pertinents, le protocole que nous choisissons, ainsi que l'analyse des résultats et la conclusion.

1. Questionnaires existants et leurs cibles

1.1. Test d'Epworth

Description :

La principale conséquence du SAOS est la somnolence diurne, causée par les micro-réveils et altérant la qualité du sommeil.

L'échelle de somnolence d'Epworth est un questionnaire rapide permettant d'évaluer le niveau de somnolence d'un sujet pendant la journée. Ce test comporte 8 items, évaluant le risque de s'assoupir durant la journée, quantifié de 0 (risque nul) à 3 (risque élevé). Un score supérieur ou égal à 10 évoque une hypersomnolence diurne.

Limite :

Ce test évalue la somnolence subjective du patient, le risque étant de sous coter des patients qui évalueraient mal leur somnolence, ou au contraire de surcoter les patients

Ce test n'est pas un outil spécifique de diagnostic du SAOS puisqu'il est aussi sensible pour la détection de la narcolepsie, l'hypersomnie idiopathique et le syndrome des jambes sans repos.¹¹⁹

Évaluation du test :

Une étude incluant 619 patients, adressés pour suspicion de syndrome d'apnée du sommeil, a évalué la valeur prédictive de l'échelle d'Epworth. Les patients ont passé ce test puis une polysomnographie pour poser le diagnostic de SAOS.

¹¹⁹ Emily Beth Devine, Zafar Hakim, et Jesse Green, « A Systematic Review of Patient-Reported Outcome Instruments Measuring Sleep Dysfunction in Adults », *Pharmacoeconomics* 23, n° 9 (2005): 889- 912, <https://doi.org/10.2165/00019053-200523090-00003>.

Le diagnostic a été posé chez 73 % des patients présentant un Epworth négatif (SAS sévère dans 60 % des cas). Un SAS a été trouvé chez 85 % des patients présentant un Epworth positif. L'indice d'Epworth présentait ainsi une sensibilité de 0,82 mais avec une faible spécificité de 0,34. La valeur prédictive positive était 0,845 avec une valeur prédictive négative de 0,284.¹²⁰

La conclusion est donc que ce test ne doit pas être utilisé seul pour le diagnostic du SAOS, notamment en raison du risque de confusion avec d'autre maladie causant une hyper somnolence diurne et par le fait que sa valeur prédictive ne soit pas suffisante pour discriminer les patients symptomatiques.

Échelle de somnolence d'Epworth

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

Utilisez l'échelle en entourant le chiffre approprié pour chaque situation :
0 = aucune chance de somnoler ou de s'endormir
1 = faible chance de s'endormir
2 = chance moyenne de s'endormir
3 = forte chance de s'endormir

Absence de risque de somnolence si total (score) inférieur à 10
Risque modéré de somnolence si total (score) compris entre 11 et 15
Risque élevé de somnolence si total (score) supérieur à 15

Figure 6 : échelle de somnolence d'Epworth

1.2. Test de Berlin

Description :

Le questionnaire de Berlin est un instrument validé pour déterminer la survenue de facteurs de risques du SAOS, à savoir : le ronflement, la somnolence au réveil, la fatigue et la présence d'obésité ou d'hypertension artérielle.

Les questions ont été sélectionnées dans la littérature pour déterminer les facteurs ou les comportements qui prédisent la présence de troubles respiratoires du sommeil.

Le test comprend 11 questions regroupées en 3 catégories.

¹²⁰ Nouha Gammoudi et al., « Valeur prédictive de l'échelle de somnolence d'Epworth au cours du syndrome d'apnées du sommeil », *Revue Neurologique*, Journées de Neurologie de langue française 2016, 172 (1 avril 2016): A147, <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.01.350>.

La première comporte 5 items portant sur les ronflements, l'apnée et la fréquence de ces évènements.

La seconde comprend 4 items portant sur la somnolence diurne accompagné d'une sous question sur la somnolence au volant.

Enfin la troisième catégorie recherche la présence d'une hypertension (>140/90 MmHg) et d'un IMC élevé (>30kg/m²).

Les deux premières catégories sont considérées positives si au moins deux de réponses de chaque catégorie sont positives. Et la troisième catégorie est positive en fonction de la présence de l'hypertension et/ou d'un IMC élevé.

Les patients sont considérés à « risque élevé » de SAOS si deux ou trois des catégories sont positives, et à « risque faible » si moins de deux catégories sont positives.

Évaluation du test :

Le questionnaire de Berlin a noté une efficacité dans la prédiction d'un SAOS dans la population générale.

Plusieurs études ont jugé ce test efficace dont celle de Tran Minh de 2012¹²¹ qui évaluait la sensibilité et la spécificité du questionnaire à respectivement 84,29% et 55,56% pour un IAH (Indice d'apnée-hypopnée) >15/h, et de 90,63 % et 47,52% pour un IAH > 30/ h. L'étude de 2006 a, quant à elle, montré que la fiabilité interne était bonne parmi les réponses aux questions posées dans chaque catégorie et que la catégorisation des risques apparaissent comme un bon prédicteur indépendant de la présence d'un SAOS léger à modéré.¹²²

De même, une méta-analyse de 2017, conclue à l'utilité de ce questionnaire en tant que test de dépistage dans la population adressée à la clinique de sommeil, et dans le reste de la population.¹²³

¹²¹ H. Tran Minh, H. Nguyen Xuan Bich, « Role of Berlin questionnaire in screening of obstructive sleep apnea syndrome », *JOURNAL OF FUNCTIONAL VENTILATION AND PULMONOLOGY* 3, n° 9 (30 octobre 2012), <https://doi.org/10.12699/jfvp.3.9.2012.26>.

¹²² S. K. Sharma et al., « Validation of the Modified Berlin Questionnaire to Identify Patients at Risk for the Obstructive Sleep Apnoea Syndrome », *The Indian Journal of Medical Research* 124, n° 3 (septembre 2006): 281- 90.

¹²³ Chamara V. Senaratna et al., « Validity of the Berlin Questionnaire in Detecting Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Sleep Medicine Reviews* 36 (1 décembre 2017): 116- 24, <https://doi.org/10.1016/j.smr.2017.04.001>.

Risque-vous de faire des apnées du sommeil ?

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

Répondez au Questionnaire de Berlin : évaluation du sommeil

Complétez votre taille _____ votre poids _____ votre âge _____ votre sexe _____

Catégorie 1

- Est-ce que vous ronflez ?
 oui
 non
 je ne sais pas
- Si vous ronflez ?
 Votre ronflement est-il ?
 Légèrement plus bruyant que votre respiration
 aussi bruyant que votre voix lorsque vous parlez
 plus bruyant que votre voix lorsque vous parlez
 très bruyant, on vous entend dans les chambres voisines
- Combien de fois ronflez vous ?
 Presque toutes les nuits
 3 à 4 nuits par semaine
 1 à 2 nuits par semaine
 1 à 2 nuits par mois
 jamais ou presque aucune nuit
- Votre ronflement a-t-il déjà dérangé quelqu'un d'autre ?
 oui
 non
- A-t-on déjà remarqué que vous cessiez de respirer durant votre sommeil ?
 Presque toutes les nuits
 3 à 4 nuits par semaine
 1 à 2 nuits par semaine
 1 à 2 nuits par mois
 jamais ou presque aucune nuit

Catégorie 2

- Combien de fois vous arrive-t-il de vous sentir fatigué ou las après votre nuit de sommeil ?
 Presque tous les matins
 3 à 4 matins par semaine
 1 à 2 matins par semaine
 1 à 2 matins par mois
 jamais ou presque jamais
- Vous sentez-vous fatigué, las ou peu en forme durant votre période d'éveil ?
 Presque toutes les jours
 3 à 4 jours par semaine
 1 à 2 jours par semaine
 1 à 2 jours par mois
 jamais ou presque jamais
- Vous est-il arrivé de vous assoupir ou de vous endormir au volant de votre véhicule ?
 oui
 non
 Si oui, à quelle fréquence cela vous arrive-t-il ?
 Presque tous les jours
 3 à 4 jours par semaine
 1 à 2 jours par semaine
 1 à 2 jours par mois
 jamais ou presque jamais

Catégorie 3

- Souffrez-vous d'hypertension artérielle ?
 oui
 non
 je ne sais pas
- INDICE IMC = _____ (voir tableaux)

Evaluation des Questions :

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

Evaluation des Catégories :

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

Résultat final

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

Figure 7 : Questionnaire de Berlin

1.3. Test STOP BANG

Description :

Le questionnaire STOP-BANG (SBQ) a été développé pour détecter le risque d'apnée du sommeil chez les patients en pré-opératoire d'une chirurgie bariatrique.¹²⁴

Ce questionnaire comprend deux parties.

La première (**STOP**) est composée de 4 items, comportant des questions subjectives sur les symptômes du patient, chaque réponse positive vaut pour un point et le questionnaire est considéré comme positif à partir de 2 réponses positives. Nous retrouvons dans cette partie :

-**S** pour « snoring », question sur le fait de ronfler fort

-**T** pour « tired », une question sur la fatigue ou la somnolence diurne

-**O** pour « observation », une question sur l'entourage qui aurait observé une respiration bruyante, ou des pauses de la respiration durant la nuit

-**P** pour « pressure », concernant la présence d'une HTA, ou d'un traitement pour celui-ci

La seconde partie (**BANG**), s'intéresse aux données démographiques et des mesures du patient (BANG), complétant la première partie du questionnaire. Là aussi, chaque item vaut pour un point.

-**B** pour « BMI », correspondant à un Indice de Masse Corporel > 35 kg/m²

-**A** pour « âge », pour un âge supérieur à 50 ans

-**N** pour « neck », positif pour un tour de cou supérieur à 43 cm pour les hommes et 41 cm pour les femmes

-**G** pour « gender », positif si le patient est un homme.

La totalité du questionnaire STOP-BANG évalue le risque d'un SAOS en fonction du nombre de réponse positive dans les deux parties :

-Faible risque d'AOS (apnée obstructive du sommeil) : Réponse « oui » à 0-2 questions

-Risque moyen d'AOS : Réponse « oui » à 3-4 questions

¹²⁴ Frances Chung et al., « STOP Questionnaire: A Tool to Screen Patients for Obstructive Sleep Apnea », *Anesthesiology* 108, n° 5 (mai 2008): 812- 21, <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816d83e4>.

-Risque élevé d'AOS : Réponse « oui » à 5-8 questions

ou Oui à au moins 2 des 4 premières questions + sexe masculin

ou Oui à au moins 2 des 4 premières questions + IMC > 35 kg/m²

ou Oui à au moins 2 des 4 premières questions + tour de cou

Évaluation du test :

Ce questionnaire présente une excellente sensibilité, 0.88 pour un AHI \geq 5, de 0.90 pour AHI \geq 15, et de 0.93 pour AHI \geq 30. La spécificité est cependant plus faible 0.42 pour un AHI \geq 5, 0.36 pour AHI \geq 15 et 0.35 pour AHI \geq 30.¹²⁵ Il y a donc un risque de faux positif avec ce test, mais le but d'une première orientation diagnostic via un questionnaire est de limiter au maximum le risque de faux négatif. Ce test est ainsi un bon moyen de détection pour l'orientation des patients à risque vers un laboratoire du sommeil. La faible spécificité est aussi à mettre en relation avec les populations de base des études qui sont majoritairement des patients orientés vers des cliniques du sommeil, ces patients ont souvent d'autres troubles du sommeil avec les symptômes associés en plus d'un SAOS. Cela peut résulter d'une augmentation du nombre de faux-positifs et ainsi réduire la spécificité de ce test.

Un autre point positif de ce test est sa faisabilité : le test est facile à retenir, les questions sont simples de même que la notation. Les patients ont donc peu de difficulté à compléter le questionnaire. Il faut tout de même considérer l'impossibilité de répondre à la question sur l'observation du ronflement ou des pauses respiratoires par l'entourage lorsque le patient vit seul, ou lorsqu'il n'a pas conscience de ses symptômes.¹²⁶

2. Comparaison des questionnaires

Différentes études ont été menées pour comparer l'efficacité diagnostic de ces trois questionnaires dans la détection du SAOS. Parmi elles, une étude de 2012¹²⁷ a fait passer ces questionnaires à 234 patients orientés en clinique du sommeil, puis une évaluation par polysomnographie a été faite pour poser le diagnostic et la sévérité de SAOS et évaluer la fiabilité de ces questionnaires entre eux. Le résultat montre une sensibilité meilleure pour les 3 tests pour la détection d'un SAOS sévère qu'un SAOS modéré. Le questionnaire SBQ (Questionnaire Stop Bang) est le plus sensible des trois avec 97.55 % de sensibilité, puis viens le questionnaire de Berlin avec 95.07 % et celui d'Epworth avec 72.55 %. La spécificité

¹²⁵ Frances Chung et al., « STOP Questionnaire: A Tool to Screen Patients for Obstructive Sleep Apnea », *Anesthesiology* 108, n° 5 (mai 2008): 812-21, <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816d83e4>.

¹²⁶ Grace Boynton et al., « Validation of the STOP-BANG Questionnaire among Patients Referred for Suspected Obstructive Sleep Apnea », *Journal of Sleep Disorders-- Treatment & Care* 2, n° 4 (23 septembre 2013), <https://doi.org/10.4172/2325-9639.1000121>.

¹²⁷ Iman Hassan El-Sayed, « Comparison of Four Sleep Questionnaires for Screening Obstructive Sleep Apnea », *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 61, n° 4 (octobre 2012): 433- 41, <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2012.07.003>.

est par contre meilleure avec le questionnaire d'Epworth avec 75 % de spécificité. (Tableau 6)

Parameter	ESS	Berlin	STOP	STOP-Bang
Sensitivity% (95% CI)	72.55 (65.88-78.55)	95.07 (91.13-97.61)	91.67 (86.99-95.07)	97.55 (94.37-99.19)
Specificity% (95% CI)	75 (50.89-91.25)	25 (8.75-49.11)	25 (8.75-49.11)	26.32 (9.25-51.2)
PPV% (95% CI)	96.73 (92.53-98.92)	92.79 (88.38-95.91)	92.57 (88.05-95.78)	93.43 (89.22-96.36)
NPV% (95% CI)	21.13 (12.54-32.44)	33.33 (11.95-61.59)	22.73 (7.91-45.38)	50 (18.89-81.11)
LR+ (95% CI)	2.9 (1.35-6.23)	1.27 (0.98-1.64)	1.22 (0.95-1.58)	1.32 (1.01-1.73)
LR- (95% CI)	0.37 (0.26-0.51)	0.2 (0.07-0.52)	0.33 (0.14-0.81)	0.09 (0.03-0.29)

Abbreviations: ESS, Epworth Sleepiness Score; LR+, likelihood ratio for a positive test; LR-, likelihood ratio for a negative test; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

Tableau 6 : évaluation des performances du questionnaire de Berlin, STOP-BANG et Epworth dans la prédiction d'un SAOS, d'après El-Sayed et Iman Hassan (2012)

Une méta-analyse de 2016¹²⁸ rassemble les différents résultats sur les questionnaires existants pour la détection et le diagnostic d'une apnée obstructive du sommeil. L'étude conclue que le SBQ est considéré comme le meilleur face au questionnaire STOP seul, de Berlin et Epworth pour la détection d'une apnée obstructive du sommeil d'un niveau faible, moyen ou élevé. Le SBQ est aussi le questionnaire avec la meilleure faisabilité, puisque la simplicité des questions et de la notation facilite la compréhension des questions.

Le SBQ doit donc être recommandé en premier lieu face aux autres questionnaires dans l'identification primaire d'une population non diagnostiquée.

3. Ajouts et modification du questionnaire

Le but de notre démarche est de détecter à l'officine le plus de patients à risque de SAOS. Dans l'optique d'une situation de dépistage, la donnée qui nous intéresse le plus est la sensibilité du questionnaire. En effet, le non diagnostic du SAOS dans la population fait peser un lourd impact économique sur le système de santé et sur la santé des patients¹²⁹. Il est donc recommandé de privilégier les faux-positifs aux faux-négatifs et donc la sensibilité à la spécificité dans le dépistage du SAOS dans la population générale.

Le questionnaire de Berlin et le SBQ ont tous les deux une bonne sensibilité, ces questionnaires sont les plus à même de détecter un SAOS dans la population se présentant en officine.

Bien que le questionnaire d'Epworth n'ait pas la meilleure sensibilité, et qu'il ne discrimine pas le SAOS d'autres pathologies capables d'induire une somnolence diurne, il peut nous être utile pour expliciter les plaintes du patient et évaluer l'impact du SAOS sur sa somnolence diurne.

¹²⁸ Hsiao-Yean Chiu et al., « Diagnostic Accuracy of the Berlin Questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth Sleepiness Scale in Detecting Obstructive Sleep Apnea: A Bivariate Meta-Analysis », *Sleep Medicine Reviews* 36 (décembre 2017): 57-70, <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.10.004>.

¹²⁹ Melissa Knauert et al., « Clinical Consequences and Economic Costs of Untreated Obstructive Sleep Apnea Syndrome », *World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery* 1, n° 1 (septembre 2015): 17-27, <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2015.08.001>.

Nous découperons notre questionnaire en trois parties :

La première partie du questionnaire, comprendra le test de Berlin et le SBQ dans le but de détecter le plus de patient potentiellement atteint d'un SAOS. Elle permettra de limiter le plus possible les faux négatifs, et d'évaluer les patients à risque de SAOS. Le test de Berlin sera inclus pour limiter le nombre de faux négatif, et parce que sa spécificité se retrouve meilleure que le SBQ. ¹³⁰

La seconde partie contiendra les questions sur les différents facteurs de risques non évalué par les questions précédentes : anomalies des voies respiratoires, diabète, asthme et BPCO. Ainsi que sur les traitements dont la prise de BZD, et l'observation d'effet secondaire des BZD en lien avec le SAOS.

Oui Non Présentez-vous une anomalie des voies respiratoires ou de la mâchoire ?

Oui Non Avez-vous une apnée du sommeil diagnostiqué ?

Oui Non Êtes-vous appareillé pour votre apnée du sommeil ?

Oui Non Êtes-vous atteint(e) de BPCO ou d'asthme ou êtes-vous traité(e) pour ce problème ?

Oui Non Êtes-vous atteint(e) de diabète ou êtes-vous traité(e) pour ce problème ?

Quels médicaments prenez-vous au quotidien ?

.....
...

Quelle(s) benzodiazépine(s) prenez-vous ?

.....
...

Pour quelle(s) pathologie(s) ou pour quelle(s) indication(s) prenez-vous une benzodiazépine ?

.....
...

Depuis que vous prenez une benzodiazépine, avez-vous noté :

¹³⁰ Hsiao-Yean Chiu et al., « Diagnostic Accuracy of the Berlin Questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth Sleepiness Scale in Detecting Obstructive Sleep Apnea: A Bivariate Meta-Analysis », *Sleep Medicine Reviews* 36 (décembre 2017): 57-70, <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.10.004>.

Une augmentation de la fréquence des ronflements ?	Oui	Non
Une augmentation de l'intensité des ronflements ?	Oui	Non
Une augmentation de la fréquence des apnées du sommeil ?	Oui	Non
Une augmentation de l'intensité des apnées du sommeil ?	Oui	Non
Une somnolence/fatigue augmenté durant la journée ?	Oui	Non

Quels est votre consommation de tabac ? (en paquet par mois)

.....
 ...

Quels est votre consommation d'alcool ? (en verre par semaine)

.....
 ...

Ces questions ont pour but d'améliorer la spécificité du test en mettant en relation les questionnaires avec des facteurs de risques en lien avec le SAOS. De plus, elle fera un lien avec les BZD en évaluant l'impact subjectif de la prise de BZD dans la population diagnostiquée ou à risque de SAOS.

Et enfin nous évaluerons la somnolence diurne via le questionnaire d'Epworth. Bien que la sensibilité de ce test soit plus faible, c'est le test avec la spécificité la plus élevée. Elle nous permettra surtout de rendre compte de l'impact du SAOS et de la prise de BZD sur la somnolence du patient.

II. Méthode

1. Objectifs

Dans la première partie nous avons présenté, d'après la littérature, le SAOS et les interactions néfastes des BZD sur cette pathologie. Nous avons aussi vu que le sous diagnostique du SAOS dans la population était important, et qu'il existait ainsi un risque de prescription de BZD chez des patients non-diagnostiqués souffrant d'apnée du sommeil.

L'hypothèse a été faite qu'un certain nombre de facteurs, tel que l'âge, l'anxiété, ou l'insomnie, étaient liés à la prescription de BZD et en même temps à des facteurs de risque

ou à la symptomatologie d'un SAOS. De plus, la consommation de BZD chez des patients SAOS, serait plus à risque d'aggravation de la pathologie dans les populations qui présenteraient ces facteurs. Il y aurait donc un intérêt certain à identifier ces patients et quantifier le risque de SAOS.

D'après le questionnaire décrit précédemment, regroupant les tests les plus utilisés pour la détection du risque de SAOS, ainsi que des questions sur les modes de vie du patient, nous essayerons de déterminer le risque de SAOS chez les patients consommateurs des BZD.

L'objectif principal va donc être de mesurer le risque de SAOS des patients présentant une prescription de BZD, afin de déterminer si cette population est plus à risque de présenter des symptômes associés à un SAOS que la population générale. Si c'est le cas, il existerait une corrélation entre les symptômes du SAOS et la prescription de BZD.

Nous essayerons aussi de mesurer une tendance sur les habitudes de vie, les pathologies associées, ainsi que les effets indésirables de la prise de BZD ressentis de cette population, afin de pouvoir orienter le praticien sur les patients qui sont le plus à risque de souffrir de cette interaction.

2. Population ciblée

Le questionnaire a été utilisé sur une période **d'un an, d'aout 2021 à aout 2022**, au patient de l'officine dans lequel je travaillais. La pharmacie se situe à Villefranche de Lauragais en Midi-Pyrénées.

J'ai proposé le questionnaire à tous les patients que j'ai servi dans cette officine et qui disposaient d'une ordonnance comprenant une ou plusieurs lignes de BDZ, indépendamment de tout autre traitement ou critère.

En raison d'une littérature contradictoire concernant les apparentées aux BDZ et leurs conséquences sur l'apnée du sommeil, les patients prenant des apparentés aux BZD (zolpidem, zopiclone) ont été exclus de mon étude.

Lorsque cela était possible, le questionnaire était rempli en ma présence par le patient. Lorsque le patient était pressé ou que l'ordonnance ne concernait pas la personne au comptoir, mais un conjoint ou un parent par exemple, le questionnaire était proposé au patient afin que le remplisse à leur domicile avant de le rapporter à l'officine. Au retour du questionnaire, je regardais si des questions n'étaient pas ou incorrectement remplies, et si cela était possible, je corrigeais ou précisais avec le patient les réponses. Ces corrections ont été faites en rouge pour que je puisse discerner à postériori, les réponses du patient et celles qui ayant nécessité une aide extérieure.

3. Taux de réponse

Sur les 60 questionnaires imprimés et donnés au patient au comptoir, 34 ont été restitués ou remplis avec le patient, les autres n'étant jamais revenu à l'officine. Les principales raisons du non-retour de ces questionnaires étaient :

- un oubli ou un désintéressement de la part du patient
- une difficulté à remplir le questionnaire
- une nécessité de passer par un intermédiaire pour la transmission et le retour du questionnaire, notamment lorsque la personne venant chercher le traitement était un parent ou un aidant
- un refus du patient.

Au fur et à mesure, et pour palier à ces problèmes j'ai essayé de modifier le mode opératoire :

- je précisais que si des questions étaient peu claires pour le patient je pouvais l'aider à y répondre,

- je privilégiais de remplir le questionnaire avec le patient directement,

Lorsque le refus du patient avait comme prétexte l'utilisation de données personnelles, je précisais alors l'anonymat du questionnaire et le fait que cette étude faisait l'objet d'une thèse universitaire. Ces dernières informations ont généralement permis de rassurer le patient.

Lorsque le patient voulait remplir le questionnaire seul, je remplissais systématiquement certaines questions avec lui, notamment « Quelle (s) benzodiazépine (s) prenez-vous ? », me rendant compte que presque aucun patient ne connaissait le terme « benzodiazépine »

L'intitulé du questionnaire a été modifié rapidement pour passer de « impact des benzodiazépines sur l'apnée du sommeil » à « impact des benzodiazépines sur le sommeil », après quelques refus de patients ne souhaitant pas répondre argumentant qu'ils ne souffraient pas « d'apnée du sommeil ».

À noter que seuls les patients présents directement au comptoir se sont vus proposer le questionnaire.

III. Résultats

1. Caractéristique de l'échantillon

Les patients ayant répondu au questionnaire étaient tous des patients que j'ai reçus au comptoir et qui présentaient une prescription contenant une ou plusieurs benzodiazépines. Parmi les résultats récoltés, la plupart des patients ayant répondu au questionnaire était des hommes (50%) de plus de 50 ans (71%).

Chez ces patients nous retrouvons comme comorbidités :

- de l'hypertension artérielle pour 36%
- du diabète pour 12%
- une BPCO ou de l'asthme pour 24 %
- une apnée du sommeil diagnostiqué pour 24% dont 62.5% sont appareillés

1.1. Facteurs de risque cardiovasculaire :

Le questionnaire permet de mesurer certains facteurs de risques cardiovasculaires parmi lesquels : l'âge, le sexe, le tabagisme, le diabète, l'hypertension artérielle et l'obésité. Comme vu dans les parties précédentes, le SAOS est un facteur d'aggravation de l'hypertension artérielle, du diabète et de l'obésité. Mais ces mêmes facteurs sont aussi des facteurs d'aggravations du SAOS, et entretiennent donc un cercle vicieux.

J'ai mesuré ici, le nombre de facteur de risque cardiovasculaire (parmi ceux pris en compte dans le questionnaire) chez les patients ayant un risque élevé de SAOS selon le questionnaire de STOP-BANG et de BERLIN, et enfin chez les patients diagnostiqués pour leur SAOS.

Test	Nombre de facteur de risque en moyenne*
Berlin positif	3.07
STOP-BANG positif	3.13
SAOS diagnostiqué	3.13
Risque faible au deux tests	2.2
Sur l'ensemble de l'échantillon	2.29

Tableau 7 : **nombre moyen de facteur de risque par patient selon leur positivité ou non aux tests.**

**sur les 6 mesurés dans le questionnaire, dont l'âge>50 ans, le sexe masculin, le tabagisme, le diabète, l'hypertension artérielle et l'obésité*

Nous observons un nombre moyen de facteurs de risque cardio-vasculaires plus élevé lorsque l'un des deux tests présente un risque élevé de SAOS. La moyenne du nombre de FRCV est plus que multiplié par deux lorsque le risque de SAOS est élevé.

Ces résultats corroborent les études déjà disponibles sur la corrélation entre ces facteurs de risque et l'apnée du sommeil, et par là même, l'importance de lutter contre ces facteurs de risque, en particulier le tabagisme, le diabète, l'hypertension artérielle et l'obésité pour améliorer les symptômes du SAOS et les potentielles conséquences de celui-ci.

1.2. Symptômes du SAOS :

Nous pouvons aussi nous intéresser au pourcentage de patients ressentant actuellement des symptômes pouvant s'apparenter à l'apnée du sommeil, parmi lesquels :

- le ronflement pour 78% (« à la question ronflez-vous ? ») dont 60 % suffisamment marqué pour être positive dans le test de BERLIN

- la somnolence diurne pour 74% dont 56 % suffisamment marqué pour être positive dans le test de BERLIN

- des pauses respiratoires pour 30 % dont 40% qui ressentent ces symptômes au minimum 3 à 4 fois par semaine

1.3. Effets indésirables ressentis des BZD :

Dans les principaux effets indésirables des benzodiazépines ressentis par les patients, nous retrouvons :

- une somnolence/fatigue accrue durant la journée pour 37% d'entre eux

- Une augmentation de la fréquence des ronflements pour 4%

- Une augmentation de l'intensité des ronflements pour 4%

- Une augmentation de la fréquence des apnées du sommeil pour 4%

- Une augmentation de l'intensité des apnées du sommeil pour 4%

Il faut noter ici que l'objectivisation des effets secondaires à la prise de benzodiazépines est difficile pour la majorité des patients. Nous retrouvons fréquemment sur les questionnaires : « j'en prends depuis x années ». Il y a une difficulté certaine pour savoir si le médicament est la cause d'un symptôme lorsque celui-ci est pris depuis des dizaines d'années. Ainsi, les patients ont souvent du mal à associer un symptôme à un médicament en particulier.

On observe cependant que de nombreux patients ressentent bien une somnolence diurne accrue après la prise d'une benzodiazépine.

2. Statistiques des tests

2.1. Test de Berlin :

Pour rappel, le test se compose de 3 catégories :

- La première porte sur les ronflements, l'apnée et la fréquence de ces événements, nous retrouvons 47 % des patients qui sont positifs à cette catégorie

-La seconde porte sur la somnolence diurne avec 41 % des patients positifs

-la troisième catégorie recherche la présence d'une hypertension (>140/90 MmHg) et d'un IMC élevé (>30kg/m²), avec 18 % ayant au moins une de ces deux comorbidités

Sur la totalité des réponses au questionnaire de BERLIN, 50% des patients présentent un risque élevé de SAOS en fonction des facteurs de risques principaux du SAOS, c'est-à-dire, sont positifs à au moins deux de catégories ci-dessus.

2.2. Test STOP-BANG :

<u>Risque</u>	<i>Nombres de questions positives</i>	<u>Pourcentage</u>
Faible	<i>De 0 à 2 questions</i>	18%
Moyen	<i>De 3 à 4 questions</i>	38%
élevé	<i>De 5 à 8 questions</i>	44%

Tableau 8 : évaluation du risque dans l'échantillon d'après le questionnaire STOP-BANG

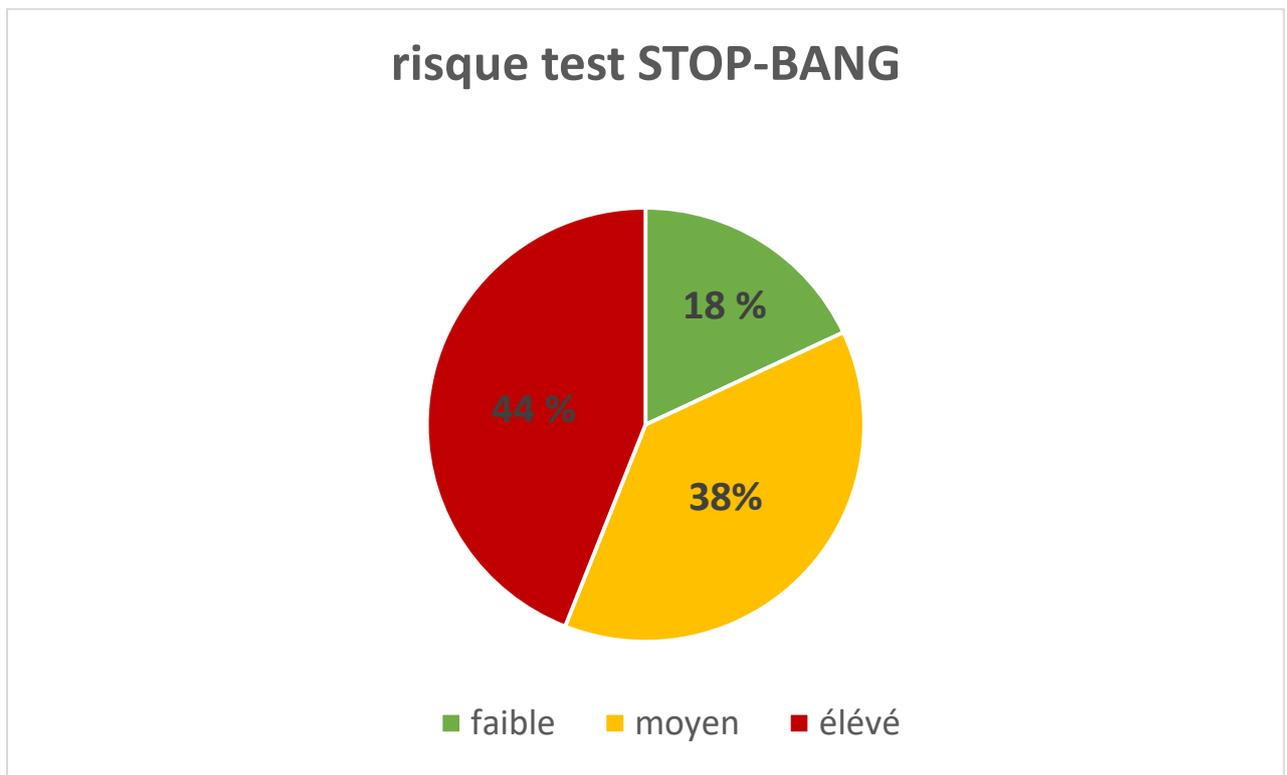


Figure 8 : représentation du risque de SAOS dans l'échantillon d'après le questionnaire STOP-BANG

Nous pouvons noter que 32% des patients présentent simultanément un risque élevé d'apnée du sommeil pour le test de Berlin et pour le test STOP-BANG.

2.3. Test d'EPWORTH :

Parmi les résultats récoltés, 12% des patients présentaient une hyper-somnolence diurne d'après le questionnaire d'Epworth, permettant d'évaluer la somnolence diurne.

Interprétation des résultats :

Il nous faut tout d'abord noter que cette partie du questionnaire a été difficilement comprise par les patients. En effet, une certaine partie semble ne pas avoir compris comment répondre correctement au questionnaire : certains ont répondu simplement par « oui » ou « non » aux contextes qui présentaient un risque de somnolence au lieu de noter le risque de somnolence de 1 à 3. D'autres n'ont juste pas du tout répondu au test d'EPWORTH.

Ainsi, il semble qu'au moins 5 des 35 réponses soient incorrectement ou non remplies, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats.

Les principales causes de ces difficultés de réponses sont probablement liées à la nature du test, le manque d'explication sur la manière d'y répondre (notamment pour les patients qui ont remplis le questionnaire seuls), et peut-être le fait que ce soit la dernière partie du questionnaire et donc l'apparition d'une lassitude.

Il est intéressant de comparer le résultat du test d'Epworth, avec la partie somnolence et fatigue du questionnaire de Berlin. Là où le test d'Epworth obtient 12% de réponse positive, le test de Berlin obtient 41% de réponse à la catégorie « somnolence et fatigue ».

La différence de résultat entre ces deux tests peut avoir plusieurs explications :

- Un manque de compréhension du test d'Epworth comme évoqué plus haut
- Le score de somnolence du test de Berlin est plus général, et prend aussi en compte une somnolence qui ne donne pas nécessairement lieu à un endormissement, là où le test d'Epworth demande au patient s'il est « susceptible de s'endormir » dans une situation donnée
- La sous-estimation du risque de somnolence par le patient qui aurait du mal à se rendre compte du risque de s'endormir dans des situations de la vie courante.

Notons que les deux tests se rejoignent sur le résultat pour la moitié des patients, puisque 9 % des patients obtiennent un test positif au score de somnolence du test de Berlin et au test d'Epworth (contre 12% de test positif au dernier).

Il est cependant intéressant de noter que tous les patients ayant un test d'Epworth élevé, et donc une somnolence accrue, ont aussi un test de Berlin et de STOP-BANG présentant un risque élevé et donc à risque élevé d'apnée du sommeil.

2.4. Test du chi2 : comparaison du risque de SAOS avec la population générale

Une étude transversale dans la population française révélait une forte suspicion de SAS (association de ronflements habituels avec somnolence diurne et/ou apnées) retrouvée chez 8,5 % des hommes et 6,3 % des femmes, avec une moyenne de 7.5 %.¹³¹

Nous avons utilisé les résultats obtenus d'après le questionnaire STOP-BANG, car celui-ci présente la meilleure sensibilité et faisabilité. De plus l'étude de Meslier et al., citée plus haut, retrouvant une forte probabilité de SAOS chez 7,5% de la population française, utilise une méthode similaire de détection des SAOS. En particulier, cette étude utilise un questionnaire proche du STOP-BANG détectant une association de symptômes évocateurs ainsi que des facteurs de risques du SAOS. Cela semble ainsi donner la prévalence la plus comparable à notre situation, de par l'utilisation d'une détection similaire à la nôtre (auto-questionnaire comparable) et une population proche de la nôtre (étude sur la population française).

Test du chi2 :

Soit P la vraie fréquence dans la population dont est issu l'échantillon de taille n, P_{H0} la fréquence théorique, p_0 la fréquence observée sur l'échantillon.

Avec ici :

$$n=34$$

$$P_{H0}=0.075$$

$$p_0 = 0.44$$

Hypothèse nulle : $H_0 : P_{H0} = p_0$

Hypothèse alternative : $H_1 : P_{H0} \neq p_0$

$$H_0 : P=0.075$$

$$H_1 : P \neq 0.075$$

Échantillon de 34 patients, effectif dont le risque de SAOS est noté comme élevé $O_1=15$ et effectif observé dont le risque est faible/moyen $O_2 = 34-15=19$

Sous H_0 , les effectifs attendus sont de $E_1 = nP_{H0} = 34*0.075=2.55$ et $E_2=34-2.55=31.45$

¹³¹ N. Meslier et al., « Prévalence des symptômes du syndrome d'apnées du sommeil. Étude dans une population française d'âge moyen », *Revue des Maladies Respiratoires* 24, n° 3, Part 1 (1 mars 2007): 305-13, [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(07\)91062-1](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(07)91062-1).

$$\chi_0^2 = \frac{(O1-E1)^2}{E1} + \frac{(O2-E2)^2}{E2} = \frac{(15-2.55)^2}{2.55} + \frac{(19-31.45)^2}{31.45} = 65.70$$

Valeur seuil $\chi_{(1 : 0.05)}^2 = 3.84$

$\chi_0^2 > \chi_{(1 : 0.05)}^2$ donc nous rejetons l'hypothèse nulle

Ainsi la fréquence observée de risque élevé de SAOS dans notre échantillon, semble statistiquement différente de la fréquence générale de la population française.

3. Confrontation des résultats

3.1. Populations âgées

Nous avons évoqué que le risque de SAOS est supérieur lors de l'avancée en âge, et que la population la plus consommatrice de BZD est celle des personnes âgées. Les patients les plus âgés ont ainsi un risque plus élevé d'aggravation de leur SAOS suite à la consommation de BZD.

Observations :

Dans notre échantillon, 71% des personnes interrogées avaient plus de 50 ans. La proportion de patient de plus de 50ans et ayant un risque élevé de SAOS, s'élève à 64.7% d'après le questionnaire de Berlin, et à 73.3% d'après le questionnaire STOP BANG.

La population ayant un risque élevé de SAOS chez les plus de 50 ans est de 32 % pour le test de Berlin et STOP BANG. La population ayant un risque élevé de SAOS chez les moins de 50 ans est de 9% pour le test de Berlin et 12% pour STOP BANG.

	Test de Berlin	Test STOP BANG
Plus de 50 ans	32 %	32 %
Moins de 50 ans	9%	12%

Tableau 9 : **pourcentage de risque élevé de SAOS en fonction de l'âge des patients d'après le test de Berlin et STOP-BANG**

Nous avons utilisé ici seulement le test de Berlin pour l'analyse car le test STOP BANG prend en compte le critère de l'âge pour détecter le risque de SAOS, et ainsi biaise les résultats.

Nous pouvons confirmer les données de la littérature, c'est-à-dire que l'âge est un facteur de risque de SAOS. Mais nous observons aussi que la population âgée (plus de 50 ans), et

ayant un risque élevé de SAOS, représente une partie importante de notre échantillon de consommateur de BZD (32%).

Dans notre pratique, il sera important de repérer les patients âgés consommateurs de BZD car cette population présente un risque élevé de SAOS, et même si un SAOS n'est pas nécessairement la cause d'une consommation de BZD, le sous-diagnostic de cette population augmente la probabilité de se voir prescrire des BZD malgré un risque élevé de SAOS.

3.2. Bronchopneumopathie chronique occlusive (BPCO)

Nous avons vu précédemment que les patients ayant conjointement des problèmes respiratoires tels que la BPCO et un SAOS ont un risque important d'aggravation de ces deux maladies, ce phénomène est appelé « overlap syndrome ». Les patients présentant ces deux pathologies, ont potentiellement aussi un risque accru d'aggravation de leur pathologie lors de la prise de BZD.

Observation :

Sur l'échantillon observé, 8 patients présentaient une BPCO. Parmi eux 4 avaient un risque élevé de SAOS alors que 3 étaient diagnostiqués pour un SAOS dont 2 appareillés. Nous observons que le diagnostic de SAOS est relativement bon chez les patients BPCO et que la majorité d'entre eux est appareillée. Au vu des risques, il serait intéressant de proposer un questionnaire pour la détection de SAOS aux patients BPCO ou de poser la question d'un possible SAOS chez ces patients, d'autant plus s'il y a consommation de BZD. Notre échantillon est trop faible pour conclure à un lien entre BPCO, SAOS et prise de BZD, mais ces trois facteurs sont présents de manière certaine chez 8.6% des patients interrogés.

Nous pouvons supposer que l'appareillage de ces patients SAOS et BPCO réduit le risque d'aggravation engendré par la prise de BZD, mais aucune étude n'a été trouvée sur ce risque. Il serait donc prudent de réévaluer avec le patient la pertinence de la prescription de BZD.

3.3. Lien entre altération du sommeil et trouble de l'humeur

Dans la première partie, nous avons vu que l'altération du sommeil causé par un SAOS pourrait être à l'origine de la prise de BZD pour ses indications anxiolytiques, ou que les insomnies causées par le SAOS pourrait aussi orienter le patient vers la prise de BZD pour ses propriétés hypnotiques.

Observations :

Dans l'échantillon interrogé, concernant donc les patients prenant des BZD, 44% des patients présentaient un risque élevé d'apnée du sommeil d'après le questionnaire STOP-BANG et jusqu'à 50% d'après le questionnaire de Berlin.

En comparaison avec la population générale, et après analyse statistique, ces résultats confirment une prévalence possiblement supérieure du risque d'apnée du sommeil dans la population consommant des BDZ. Cette prévalence, révèle ainsi l'existence d'une corrélation possible entre la prise de BZD et le risque de SAOS. Cette corrélation pourrait être expliquée par les indications des BZD qui tendraient à soulager certains symptômes d'un SAOS (particulièrement l'anxiété et l'insomnie) et orienteraient vers la prise de ces traitements chez les patients souffrant de ces symptômes.

Il est cependant impossible de conclure à une causalité entre ces deux facteurs. D'après la littérature évoquée précédemment, la prise de BDZ est à minima un facteur d'aggravation d'un SAOS et le SAOS possiblement un facteur de risque de consommation de BZD. La corrélation entre ces deux points mériterait donc des études plus approfondies, et doit conduire à une attention particulière de la part du praticien.

Limites et biais de l'analyse :

Bien que l'analyse statistique permette de conclure à une différence significative entre le risque d'apnée du sommeil dans l'échantillon observé comparativement au reste de la population, il doit être nécessaire de prendre en compte un certain nombre de limites à cette expérience.

L'échantillon observé reste faible (35 patients), il serait nécessaire de pouvoir étendre ce questionnaire à une population plus large, d'autant plus que le questionnaire est facile à mettre en place et permettrait d'identifier facilement une population à risque de SAOS. De plus, nous pouvons nous poser la question de la représentativité de l'échantillon interrogé, les questionnaires ayant été proposés à une population très localisée (patient d'une seule officine), et la question du biais de sélection doit être évoquée.

La comparaison statistique a été faite entre la prévalence de SAOS dans population interrogée et la prévalence dans la population générale, il aurait été pertinent de proposer les questionnaires à des patients de l'officine ne prenant pas de BZD et comparer cette population à celle prenant des BZD.

L'expérience n'a pas été faite en double aveugle, il est donc aussi possible que lorsque le patient remplissait le questionnaire, ma supervision a pu orienter certaines réponses. De plus, bien que j'aie essayé de prendre chacun des patients se présentant avec une ordonnance de BDZ, j'ai pu choisir prioritairement une population présentant un risque plus élevé de SAOS d'après leur apparence physique (personnes âgées ou en surpoids). Enfin, seuls les patients présents au comptoir se sont vu proposer le questionnaire. Ainsi les personnes dans l'incapacité de venir chercher leur traitement par eux même, ou qui ont l'habitude de se faire assister pour aller chercher leur traitement à l'officine (via leurs enfants, compagnon/compagne, aides-soignants, etc...), ne sont donc pas représentées dans cet échantillon.

4. Conclusion

Cette expérience a permis d'observer le lien entre facteurs de risque cardiovasculaires et risque de SAOS, notamment pour la partie la plus âgée (les plus de 50 ans) de notre échantillon. En effet, cette population de l'échantillon observé consommatrice de BZD présentait un risque élevé de SAOS pour 32% d'entre elle.

Les patients consommateurs de BZD interrogés présentaient fréquemment des symptômes s'apparentant au SAOS, tels que des ronflements (78%), de la somnolence diurne (74%) ou des pauses respiratoires (30%), ces symptômes étaient suffisamment présents pour révéler un résultat positif au test de Berlin pour 47% de l'échantillon. La conjonction de ces symptômes et des facteurs de risque de SAOS a fait apparaître un risque élevé de SAOS pour 44% d'entre eux d'après le test STOP BANG. Après une analyse statistique, il semble que ce taux de positif est supérieur à la population générale, ce qui évoquerait une corrélation entre la prise de BZD et la présence de symptômes de SAOS.

La population qui semble le plus à risque de présenter un risque élevé de SAOS chez les consommateurs de BZD est la population âgée. Celle-ci, souvent polymédiqué et poly-pathologique, doit faire l'objet d'une attention particulière concernant le risque de SAOS et la prescription de BZD, qui est d'autant plus à risque d'aggravation de l'état de santé du patient. Les patients BPCO consommateurs de BZD méritent aussi une attention particulière quant à la détection d'un SAOS. En effet, cette pathologie peut aggraver conjointement ces deux maladies et probablement de manière plus importante que le reste de la population. De plus, si une BZD est présente dans leur traitement, elle devrait faire l'objet d'une réévaluation du bénéfice risque et la détection et le traitement d'un SAOS devra être fait.

Plan détaillé

Partie 3 : Utilisation du questionnaire en officine : orientation et conseils.....	77
I. Détection des patients à risque de SAOS :	78
1. Les signes d'alertes et patient type.....	78
2. Bénéfices attendus de l'utilisation du questionnaire en officine	78
3. Comment approfondir l'interrogatoire ?	79
3.1. Focus sur la personne âgée.....	79
3.2. Sommeil et vieillissement.....	79
II. En pratique : que faire si BZD chez SAOS ?	81
1. Alternatives aux BZD	81
1.1. Alternatives non médicamenteuses	81
1.2. Alternatives médicamenteuses	83
2. Contrôle des facteurs de risque du SAOS.....	89
2.1. Iatrogènes	89
2.2. Cliniques	92
3. La PPC : Conseils, orientation du patient	94
3.1. Indications.....	94
3.2. Choix de la PPC.....	96
3.3. Choix du masque	97
3.4. Conseils pour améliorer l'observance.....	97

I. Détection des patients à risque de SAOS :

1. Les signes d'alertes et patient type

Les principaux facteurs de risque qui doivent orienter le pharmacien sur l'existence possible d'un SAOS sont :

- ronflement
- fatigue et hyper somnolence diurne
- pauses respiratoires nocturnes
- insomnies
- céphalées matinales
- changement d'humeur (irritabilité, dépression, anxiété...)
- baisse des performances

Ces signes sont cependant peu spécifiques d'un SAOS et peuvent être présents dans d'autres pathologies. Il peut ainsi être difficile d'expliquer ou non un SAOS chez un patient qui se présente au comptoir particulièrement chez les patients polypathologiques.

Il est donc conseillé de rechercher les patients appartenant aux populations qui sont les plus à risque de présenter un SAOS et d'effectuer un questionnaire de détection qui évaluera le risque de SAOS.

Les populations les plus à risque listées ci-dessous méritent de faire l'objet d'un questionnaire pour la recherche d'un SAOS :

- âge > 65 ans
- obésité
- HTA
- troubles du sommeil et de l'humeur
- prescription d'une BZD

2. Bénéfices attendus de l'utilisation du questionnaire en officine ?

Nous avons vu que le meilleur questionnaire pour la détection d'un SAOS se trouve être le questionnaire STOP-BANG puisqu'il présente la meilleure sélectivité et la meilleure faisabilité en comparaison aux autres questionnaires. Le QSB est le plus à même de détecter en quelques minutes les patients qui sont les plus à risque de SAOS tout en limitant au maximum les faux négatifs.

C'est donc le questionnaire de choix pour la détection en première ligne d'un SAOS.

La détection en officine d'un SAOS, via le QSB, devra orienter le patient vers une clinique du sommeil pour le diagnostic du SAOS et une prise en charge adaptée.

La prise en charge du SAOS permettra une amélioration certaine de la qualité de vie du patient en réduisant la symptomatologie mais permettra aussi la prévention des très nombreuses complications possibles du SAOS telles que :

- l'HTA
- les complications cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral...)
- les troubles du rythme et l'insuffisance cardiaque
- les troubles métaboliques dont le diabète
- l'anxiété et la dépression

3. Comment approfondir l'interrogatoire ?

3.3. Focus sur la personne âgée :

Les troubles du sommeil sont des plaintes particulièrement fréquentes surtout chez le sujet âgé. Ils concerneraient jusqu'à 42% des patients de plus de 65 ans et ceci de façon chronique pour près de la moitié d'entre eux.¹³² L'insomnie est le trouble le plus prévalent et il est responsable de chute, de troubles cognitifs, et ce même sans prescription de psychotropes.¹³³

Pour le traitement de l'insomnie, une approche globale doit être envisagée. Le but étant de trouver la cause de l'insomnie et d'orienter le patient vers une thérapeutique ciblée, en ayant recours le moins possible à l'utilisation de psychotropes.

3.4. Sommeil et vieillissement :

Différentes études ont montré une altération du sommeil en lien avec l'âge. Chez les adultes, la durée totale du sommeil, l'efficacité du sommeil, le pourcentage de sommeil lent et le pourcentage de sommeil paradoxal diminueraient de manière significative avec l'âge. De plus, l'efficacité du sommeil continuerait à diminuer de manière significative après 60 ans.¹³⁴

¹³² D. J. Foley et al., « Sleep Complaints among Elderly Persons: An Epidemiologic Study of Three Communities », *Sleep* 18, n° 6 (juillet 1995): 425- 32, <https://doi.org/10.1093/sleep/18.6.425>.

¹³³ Harrison G. Bloom et al., « Evidence-Based Recommendations for the Assessment and Management of Sleep Disorders in Older Persons », *Journal of the American Geriatrics Society* 57, n° 5 (mai 2009): 761- 89.

¹³⁴ Maurice M. Ohayon et al., « Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters from Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values across the Human Lifespan », *Sleep* 27, n° 7 (1 novembre 2004): 1255- 73, <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>.

On observe une tendance à une avance de phase du sommeil responsable de réveils précoces. Ce phénomène serait lié à une perturbation du pacemaker de l'horloge interne (noyau supra-chiasmatic) ou à une diminution de l'exposition aux synchroniseurs externes (réduction de l'exposition à la lumière du jour et de l'activité diurne).¹³⁵

Cependant, les troubles du sommeil observés chez les personnes âgées ne sont pas seulement physiologiques et ainsi seulement liés au vieillissement. En effet, des comorbidités telles que la dépression, les maladies cardiaques, les douleurs corporelles et les problèmes de mémoire sont associés à des symptômes d'insomnie plus fréquents. D'autres affections telles que l'obésité, l'arthrite, le diabète, les maladies pulmonaires, les accidents vasculaires cérébraux et l'ostéoporose ont été associées à d'autres problèmes liés au sommeil tels que des pauses respiratoires, des ronflements, une somnolence diurne, le syndrome des jambes sans repos ou un sommeil insuffisant.¹³⁶

De plus, de nombreux traitements médicamenteux peuvent aussi être en cause dans l'insomnie de la personne âgée qui se trouve très souvent poli médicalisée.¹³⁷

Il ne faut donc pas sous-estimer les insomnies du patient âgé, et rechercher systématiquement une cause pathologique ou médicamenteuse sous-jacente. Un tableau ci-dessous (tableau 10) résume les différentes causes d'insomnie chez la personne âgée.

¹³⁵ I. Haimov et P. Lavie, « Circadian Characteristics of Sleep Propensity Function in Healthy Elderly: A Comparison with Young Adults », *Sleep* 20, n° 4 (avril 1997): 294- 300, <https://doi.org/10.1093/sleep/20.4.294>.

¹³⁶ Daniel Foley et al., « Sleep Disturbances and Chronic Disease in Older Adults: Results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey », *Journal of Psychosomatic Research* 56, n° 5 (mai 2004): 497- 502, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.02.010>.

¹³⁷ Nabil S. Kamel et Julie K. Gammack, « Insomnia in the Elderly: Cause, Approach, and Treatment », *The American Journal of Medicine* 119, n° 6 (juin 2006): 463- 69, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.051>.

- 1) Primary specific sleep disorders:
 - Circadian rhythm disorders:
 - 1) Advanced sleep-phase syndrome
 - 2) Delayed sleep-phase syndrome
 - Sleep apnea (obstructive, central, or mixed)
 - Restless leg syndrome
 - Periodic limb movement disorders (nocturnal myoclonus)
 - REM, behavior disorder
 - 2) Physical illness:
 - Pain: arthritis, musculoskeletal pain, other painful conditions
 - Cardiovascular: heart failure, nocturnal breathlessness, nocturnal angina
 - Pulmonary: chronic obstructive pulmonary disease, allergic rhinitis (nasal obstruction)
 - Gastrointestinal: gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer disease, constipation, diarrhea, pruritus ani
 - Urinary: nocturia and urinary retention, incomplete bladder emptying, incontinence
 - Central nervous system: stroke, Parkinson disease, Alzheimer disease, seizure disorder
 - Psychiatric illness: anxiety, depression, psychosis, dementia, delirium
 - Pruritus
 - Menopause (hot flashes)
 - 3) Behavioral: daytime nap, early retirement to bed, use of bed for other activities (eg, reading and watching television), heavy meals, lack of exercise, and sedentary lifestyle
 - 4) Environmental: noise, light and other disturbances, extreme temperatures, uncomfortable bedding, and lack of exposure to sunlight
 - 5) Medications:
 - Central nervous system stimulants: sympathomimetics, caffeine, nicotine, antidepressant, amphetamines, ephedrine, phenylpropanolamine
 - Phenytoin
 - Antidepressants: bupropion, selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine
 - Anti-Parkinsonian agents: levodopa
 - Decongestants: pseudoephedrine
 - Bronchodilators: theophylline
 - Cardiovascular: B-blockers, diuretics
 - Antihypertensives: clonidine, methyldopa, corticosteroids
 - Histamines, H₂ blockers: cimetidine
 - Anticholinergics
 - Alcohol
 - Herbal remedies
 - Stimulant laxative
-
- REM = rapid eye movement.

Tableau 10 : principales causes d'insomnie chronique chez le patient âgé ¹³⁸

¹³⁸ Nabil S. Kamel et Julie K. Gammack, « Insomnia in the Elderly: Cause, Approach, and Treatment », *The American Journal of Medicine* 119, n° 6 (juin 2006): 463-69, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.051>.

II. En pratique : que faire chez un patient SAOS consommant une benzodiazépine ?

1. Alternatives possibles aux BZD

1.1. Alternatives non médicamenteuses ¹³⁹ :

Les approches non médicamenteuses sont sous utilisées dans le traitement des insomnies. Il y a cependant un réel bénéfice à les mettre en place en toute première intention, car elles peuvent résoudre, ou améliorer ces troubles sans risque sur la santé du patient à contrario de l'utilisation d'une thérapeutique médicamenteuse.

- Mesures hygiéno-diététiques :

L'hygiène du sommeil vise à corriger les mauvaises habitudes de sommeil des patients. Pour cela, il faut appliquer un certain nombre de règles visant à maintenir un régime de réveil et de sommeil plus sain. Tout d'abord, il faut maintenir des horaires de sommeil stable durant toute la semaine (y compris le week-end), limiter le temps passé dans le lit, limiter les siestes en journée, éviter la caféine et l'alcool après le dîner et la nicotine tout au long de la journée, augmenter le temps d'exercice journalier particulièrement en extérieur (à la lumière du jour) et limiter la prise de liquide (tisane par exemple) le soir. L'enseignement des règles d'hygiène du sommeil doit être inclus dans toutes les thérapies concernant les troubles du sommeil.

- Thérapie comportementale :

La thérapie de contrôle des stimuli consiste à enlever toutes les associations négatives de la chambre à coucher. Les patients doivent se rendre au lit uniquement pour dormir, et donc éviter de rester dans le lit éveillé plus de 15 à 20 minutes. Si le patient ne parvient pas à s'endormir durant ce délai, il doit sortir du lit et faire une activité relaxante le temps que le sommeil revienne. Le patient peut alors retourner au lit pour essayer de dormir de nouveau, et si le sommeil ne vient pas au bout de 15 à 20 minutes, alors le patient répètera le processus. De plus, l'heure du réveil doit être constante et toute activité dans le lit, telle que regarder la télévision ou lire un livre doit être limitée.

La thérapie de restriction du sommeil vise à augmenter l'efficacité du sommeil en diminuant le temps passé au lit. Le patient doit rester dans le lit uniquement durant laquelle il a l'habitude de dormir plus de 15 minutes (tel qu'évalué par un journal de sommeil). Une fois que l'efficacité du sommeil a atteint 85%, le temps dans le lit est augmenté de 15 minutes. Cette procédure est répétée jusqu'à ce que le temps dans le lit recherché soit atteint. De plus le patient doit se lever systématiquement à heure fixe tous les jours et éviter les siestes.

¹³⁹ Tamar Shochat, Jose Loredó, et Sonia Ancoli-Israel, « Sleep Disorders in the Elderly », *Current Treatment Options in Neurology* 3, n° 1 (février 2001): 19- 36, <https://doi.org/10.1007/s11940-001-0021-x>.

- Luminothérapie :

Une manière efficace d'établir un cycle veille-sommeil efficace est la luminothérapie. Elle consiste en l'exposition à une lumière intense simulant la lumière du sommeil durant la journée afin de réajuster la phase d'éveil. Cette thérapie est particulièrement adaptée aux sujets âgés présentant fréquemment un syndrome d'avance de phase de sommeil, c'est-à-dire qu'ils s'endorment tôt le soir et se réveille tôt le matin. L'exposition à cette lumière dans l'après-midi retarde le cycle de sommeil afin de retrouver un horaire de sommeil plus acceptable. La procédure consiste donc en l'exposition à une lumière de 1000 à 3000 lux, via une lampe de luminothérapie ou via la lumière naturelle en extérieur, durant une à deux heures en fin d'après-midi. De plus, les patients éviteront la lumière du soleil trop tôt le matin avec des lunettes de soleil par exemple.

Cette méthode présente peu de risque si ce n'est des maux de tête ou une irritation des yeux si la lumière est trop importante. Elle est cependant contre-indiquée chez les patients avec des antécédents de troubles maniaques.

1.2. Alternatives médicamenteuses :

- Mélatonine :

La mélatonine est une hormone produite naturellement par la glande pinéale, elle est sécrétée préférentiellement la nuit, avec un pic en général vers 3h00 du matin. Le rôle de la mélatonine est celui d'un synchroniseur endogène des rythmes circadiens, des rythmes de température et de veille-sommeil en particulier. La production de mélatonine décline avec l'âge et cela participe aux troubles du sommeil, particulièrement l'insomnie.

L'administration per os de mélatonine à libération immédiate au volontaire sain conduit à des profils plasmatiques très hétérogènes de par son effet de premier passage hépatique important. L'administration d'une dose aussi faible d'un milligramme conduit à des taux supra-physiologiques. Un effet de premier passage hépatique intense rend la demi-vie très courte (de 20 à 40 minutes), ce qui contribue de plus à des profils hétérogènes. Les données physiologiques et cinétiques ont conduit à la mise au point de préparations à libération contrôlée qui ne permettent pas cependant d'éviter l'effet de premier passage hépatique puisqu'il s'agit de formes orales. Ces préparations génèrent un pic sanguin plus faible avec des concentrations significatives sur une durée prolongée. Leur utilisation doit être privilégiée lorsque la sécrétion endogène est diminuée, par exemple chez les personnes âgées.¹⁴⁰

La mélatonine présente un effet chronobiotique, c'est-à-dire que l'administration de mélatonine le soir permet d'entraîner une avance de la sécrétion endogène de mélatonine.

¹⁴⁰ B. Claustrat, « Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil », *Médecine du Sommeil* 6, n° 1 (janvier 2009): 12- 24, <https://doi.org/10.1016/j.msom.2009.02.001>.

Cela permet ainsi, d'avancer la phase de sommeil, et de participer à un endormissement plus rapide.

La mélatonine provoque un effet sédatif lorsqu'elle est administrée l'après-midi, une augmentation de la sensation de fatigue, un allongement du temps de réaction et une diminution de la latence d'endormissement.¹⁴¹

Selon les recommandations de la Société française de recherche et de médecine du sommeil (SFRMS), la mélatonine sous forme LP (libération prolongée) est indiquée dans le traitement de l'insomnie sans comorbidité à la dose de 2 mg, une à 2 heures avant le coucher, sur une période de 3 semaines à 3 mois. Elle diminue subjectivement et objectivement la latence d'endormissement, améliore la qualité du sommeil, la vigilance le matin et la qualité de vie sans effets secondaires sérieux et sans symptômes de sevrage à l'arrêt. Une durée de traitement plus longue entraîne une amélioration plus importante du sommeil.

La spécialité présente sur le marché est le Circadin[®], contenant 2mg de mélatonine à libération prolongée, spécialité appartenant à la liste 2 et non remboursé.¹⁴²

L'hygiène du sommeil, les traitements comportementaux et cognitifs restent les principaux outils thérapeutiques dans l'insomnie.¹⁴³

- Valériane :

La valériane est couramment utilisée pour le traitement de l'insomnie et de l'anxiété. Les extraits de valériane modulent de manière allostérique les récepteurs GABA-A et induisent une activité anxiolytique. Cette activité est étroitement liée à l'acide valérénique qui est le principal principe actif.

L'efficacité de la valériane a été évaluée dans deux méta-analyses.

Ces études démontrent que la valériane est une herbe sûre et utile seule ou en association dans le traitement des troubles du sommeil et de l'anxiété. L'innocuité a été prouvée chez l'enfant et le sujet âgé.

Les résultats sur le sommeil sont plus notés pour l'utilisation de substances végétales entières (racine / rhizome), plutôt que d'extraits, à une dose de 450 à 1410 mg par jour pendant 4 à 8 semaines.

¹⁴¹ C. Cajochen et al., « Daytime Melatonin Administration Enhances Sleepiness and Theta/Alpha Activity in the Waking EEG », *Neuroscience Letters* 207, n° 3 (5 avril 1996): 209- 13, [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12517-9](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12517-9).

¹⁴² VIDAL, « CIRCADIN 2 mg cp LP », VIDAL, consulté le 17 janvier 2022, <https://www.vidal.fr/medicaments/circadin-2-mg-cp-lp-83685.html>.

¹⁴³ M. F. Vecchierini, U. Kilic-Huck, et M. A. Quera-Salva, « La Mélatonine (MEL) et Son Utilisation Dans Les Pathologies Neurologiques et l'insomnie : Recommandations de La Société Française de Recherche et de Médecine Du Sommeil (SFRMS) », *Médecine Du Sommeil*, 637528320000000000, <https://doi.org/10.1016/j.msom.2021.04.001>.

Les effets de la valériane restent modestes et les résultats entre les différentes études sont contradictoires. Par exemple, l'amélioration subjective du sommeil et de la latence du sommeil n'ont pas été clairement démontré dans les études versus placebo les plus récentes.

- Apparentés aux BZD :

Les agents apparentés aux BZD, tels que le Zolpidem et le zopiclone, ont une activité hypnotique et ont été proposés dans le traitement des insomnies pour remplacer les BZD y compris chez le sujet présentant des troubles respiratoires dont le SAOS.

Dans certaines études, ces agents ont montré une absence d'effets sur la sévérité du SAOS et ne présenteraient pas de modification de l'activité des muscles des VAS.¹⁴⁴

La zopiclone pourrait augmenter le seuil excitateur respiratoire et donc stimuler la réactivité musculaire lors d'évènement respiratoire dû au SAOS. C'est néanmoins ce que suggèrent quelques études menées sur un petit groupe de patients.¹⁴⁵ Ces études ont néanmoins été menées sur un échantillon faible (20 et 21 patients) et sous pression positive. Il est donc encore difficile de prédire correctement l'efficacité que pourrait avoir les apparentés aux BZD chez les patients SAOS en conditions normales. Dans l'attente d'études supplémentaires, ces médicaments ne peuvent donc pas être utilisés comme une alternative sûre aux BZD y compris chez les patients avec un SAOS.¹⁴⁶

- Antihistaminique :

Les antihistaminiques peuvent être utilisés pour leurs propriétés sédatives. Ils sont accompagnés de nombreux effets indésirables tels que des troubles cognitifs, une somnolence diurne, dyskinésie, leucopénie, agranulocytose et des effets anticholinergiques (bouche sèche, trouble de la vision, rétention urinaire, constipation, augmentation de la pression intraoculaire), particulièrement problématiques chez les personnes âgées.¹⁴⁷

Ces éléments encouragent donc à une grande prudence dans leur utilisation pour traiter l'insomnie et encore plus chez la personne âgée de par le risque de confusion, de chute, voire de comas associés.¹⁴⁸

¹⁴⁴ V. Bironneau et J. C. Meurice, « Prise en charge thérapeutique du syndrome d'apnées obstructives du sommeil : vers une médecine personnalisée », *Médecine du Sommeil* 16, n° 4 (1 décembre 2019): 225- 37, <https://doi.org/10.1016/j.msom.2019.10.002>.

¹⁴⁵ Andrea H.S. Loewen et al., « Response of Genioglossus Muscle to Increasing Chemical Drive in Sleeping Obstructive Apnea Patients », *Sleep* 34, n° 8 (1 août 2011): 1061- 73, <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1162>.

¹⁴⁶ Jayne C. Carberry et al., « Role of Common Hypnotics on the Phenotypic Causes of Obstructive Sleep Apnoea: Paradoxical Effects of Zolpidem », *European Respiratory Journal* 50, n° 6 (décembre 2017): 1701344, <https://doi.org/10.1183/13993003.01344-2017>.

¹⁴⁷ Michael Woodward, « Hypnosedatives in the Elderly: A Guide to Appropriate Use », *CNS Drugs* 11, n° 4 (1999): 263- 79, <https://doi.org/10.2165/00023210-199911040-00003>.

¹⁴⁸ M. Gaillard et al., « Médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez la personne âgée : état des lieux dans un service de cardiologie », *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 52, n° 1 (1 mars 2017): 3- 9, <https://doi.org/10.1016/j.phclin.2016.02.002>.

- Buspirone :

La buspirone est le premier anxiolytique sérotoninergique commercialisé. Cette molécule est un dérivé de l'azaspirodécanedione, agissant comme un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} présynaptiques et agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques. Elle possède également une activité antagoniste des récepteurs dopaminergique D₂ mais ne présente aucune interaction avec les récepteurs GABAergiques et les sites de liaison au BDZ.

Son effet anxiolytique est beaucoup plus lent à apparaître que les autres anxiolytiques (10 à 15 jours) en raison de la diminution progressive du tonus sérotoninergique. Elle présente des effets indésirables de type sensations vertigineuses et/ou ébrieuses, essentiellement en début de traitement. La buspirone est dépourvue d'effet sédatif, amnésiant, myorelaxant et de risque de pharmacodépendance. La buspirone induit une anxiolyse progressive et possède une efficacité comparable aux benzodiazépines dans l'anxiété généralisée.¹⁴⁹

De par l'absence d'effet myorelaxant, la buspirone pourrait avoir une place dans le traitement de l'anxiété chez les patients présentant un SAOS. Une étude sur l'effet de la Buspirone sur le sommeil et la respiration¹⁵⁰ montre que l'administration de cet agent pharmacologique modifie la structure du sommeil en diminuant le sommeil paradoxal et en augmentant la latence d'endormissement. Cela s'explique par un effet stimulant de l'éveil.

La buspirone présenterait aussi un effet sur la respiration en augmentant la fréquence respiratoire lors de l'éveil et du sommeil non-paradoxal.

Il est difficile de se prononcer sur l'utilisation de la buspirone dans le traitement de l'anxiété chez le patient SAOS. Cette molécule semble avoir peu d'effet sédatif tout en diminuant le sommeil paradoxal et la latence du sommeil, ce qui n'est pas avisé dans le traitement d'un patient ayant des difficultés d'endormissement. Il semblerait que l'activité stimulante respiratoire de la buspirone pourrait être plus sûre qu'une BZD en ce qui concerne l'apnée du sommeil. Pour ce qui est du traitement de l'anxiété, son absence d'effet sédatif reflète potentiellement une utilité thérapeutique plus faible.

- Antidépresseurs :

Le choix d'utiliser un antidépresseur doit se faire avant tout sur l'évaluation de la sévérité de la dépression et non pas sur les comorbidités associées tels que l'insomnie ou l'anxiété.

¹⁴⁹ pharmacomedicale.org, « Buspirone », consulté le 21 février 2022, <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/buspirone>.

¹⁵⁰ Wallace B. Mendelson, Joseph V. Martin, et David M. Rapoport, « Effects of Buspirone on Sleep and Respiration », *American Review of Respiratory Disease* 141, n° 6 (juin 1990): 1527- 30, <https://doi.org/10.1164/ajrccm/141.6.1527>.

Une méta-analyse montre que l'efficacité d'un antidépresseur est proportionnelle à la sévérité initiale des symptômes de la dépression, le choix d'un antidépresseur doit donc se faire seulement sur les dépressions sévères. ¹⁵¹

Cela étant, le premier choix, particulièrement chez la personne âgée, sera un ISRS. Le choix de cet ISRS se fera en fonction des comorbidités du patient (électrolytes, fonction rénale et hépatique, troubles du rythme, fraction d'éjection cardiaque) et de ses co-médications. L'introduction se fera toujours à petites doses et une augmentation par paliers. La dose d'entretien correspond souvent au tiers des doses usuelles recommandées chez l'adulte jeune. Pour le sujet âgé, le citalopram et la sertraline figurent parmi les ISRS de choix au vu de leur demi-vie courte et de leur faible potentiel d'interactions médicamenteuse.

Les seules études existantes sur les ISRSs et le SAOS ont été faites sur la paroxétine et la fluoxétine.

D'après une méta-analyse récente, la paroxétine ne présente pas d'effet significatif sur la sévérité du SAOS. ¹⁵²

En combinaison avec l'ondansetron, la fluoxétine présente par contre un effet sur le SAOS en diminuant de 40% l'IHA en comparaison à un placebo. ¹⁵³

Cependant la fluoxétine ne devra pas être donnée au sujet très âgé en raison de sa très longue demi-vie (chez le volontaire sain, la demi-vie de la fluoxétine est de quatre à six jours et celle du métabolite desméthylé actif (norfluoxétine) de quatre à seize jours) ainsi que de son inhibition par de nombreuses isoenzymes du CYP450 (inhibiteur puissant du CYP2D6 et modéré des CYP1A2, 2C9, 2C19 et 3A4/5) ¹⁵⁴.

La meilleure alternative chez un patient SAOS sera donc la fluoxétine et la paroxétine, tout en privilégiant la paroxétine pour les patients âgés en raison de la demi-vie très longue de la fluoxétine.

- Mirtazapine :

L'anxiété et l'insomnie peuvent être des symptômes d'une dépression, il est alors indiqué de s'orienter vers des antidépresseurs en priorité pour palier à ces symptômes. En fonction de la symptomatologie de la dépression, de la gravité des troubles anxieux, des troubles du

¹⁵¹ Irving Kirsch et al., « Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration », éd. par Phillipa Hay, *PLoS Medicine* 5, n° 2 (26 février 2008): e45, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050045>.

¹⁵² Thomas Gaisl et al., « Efficacy of Pharmacotherapy for OSA in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis », *Sleep Medicine Reviews* 46 (août 2019): 74- 86, <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.04.009>.

¹⁵³ Bharati Prasad et al., « Prospective Trial of Efficacy and Safety of Ondansetron and Fluoxetine in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome », *Sleep* 33, n° 7 (1 juillet 2010): 982- 89.

¹⁵⁴ L. Le Saint H. Hilleret, « Réflexions sur l'usage des psychotropes chez la personne très âgée », *Revue Médicale Suisse*, consulté le 25 janvier 2022, <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-178/reflexions-sur-l-usage-des-psychotropes-chez-la-personne-tres-agee>.

sommeil, de l'importance de l'apathie et de la baisse de l'élan vital, le choix pourra se porter sur la mirtazapine ¹⁵⁵

La mirtazapine est un antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique impliquant les récepteurs alpha-2 adrénérgiques et 5-HT₁, 5-HT₂ et 5-HT₃ sérotoninergiques. Elle présente des propriétés sédatives et peut être bénéfique pour les patients présentant un diagnostic comorbide de dépression.

Il a été constaté que la mirtazapine améliore l'architecture et l'efficacité du sommeil en raccourcissant la latence du sommeil et en réduisant les réveils nocturnes. Il a également été constaté qu'il améliorerait le maintien du sommeil et la latence d'endormissement chez les patients souffrant de dépression et d'insomnie. ¹⁵⁶

Les mécanismes potentiellement impliqués dans son effet favorisant le sommeil comprennent sa bonne affinité vis-à-vis des récepteurs H₁ de l'histamine et sa capacité à bloquer pharmacologiquement les récepteurs 5-HT₂ de la sérotonine.

Chez le sujet âgé, la mirtazapine peut être utilisée comme antidépresseur anxiolytique, avec une instauration progressive afin d'éviter les effets délétères tel qu'un état confusionnel, une hypotension artérielle ou une sédation avec risque de chute. ¹⁵⁷

Les effets de la mirtazapine sur le sommeil ont été étudiés chez un groupe de patient souffrant de dépression. Deux doses ont été étudiées, 15mg et 30mg. Une amélioration significative de l'efficacité du sommeil, de la latence d'endormissement et du temps total de sommeil ont été décrits. La dose de 30 mg ne semblait pas plus efficace que celle de 15mg. ¹⁵⁸

Il y a peu de données concernant l'utilisation de la mirtazapine chez des patients présentant un SAOS. Ce médicament a cependant été proposé pour agir sur le tonus musculaire des voies respiratoires supérieures via une modulation des activités sérotoninergiques et anticholinergique (prouvé comme augmentant le tonus musculaire pharyngé). La mirtazapine n'a pas réussi à produire des effets suffisants pour que les essais de phase la se prolongent, et de plus, ses effets oréxigènes ont tendance à provoquer une prise de poids favorisant le SAOS. ¹⁵⁹

¹⁵⁵ L. Le Saint H. Hilleret, « Réflexions sur l'usage des psychotropes chez la personne très âgée », *Revue Medicale Suisse*, consulté le 25 janvier 2022, <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-178/reflexions-sur-l-usage-des-psychotropes-chez-la-personne-tres-agee>.

¹⁵⁶ Katherine F. Croom, Caroline M. Perry, et Greg L. Plosker, « Mirtazapine: A Review of Its Use in Major Depression and Other Psychiatric Disorders », *CNS Drugs* 23, n° 5 (2009): 427- 52, <https://doi.org/10.2165/00023210-200923050-00006>.

¹⁵⁷ L. Le Saint H. Hilleret, « Réflexions sur l'usage des psychotropes chez la personne très âgée », *Revue Medicale Suisse*, consulté le 25 janvier 2022, <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-178/reflexions-sur-l-usage-des-psychotropes-chez-la-personne-tres-agee>.

¹⁵⁸ Andrew Winokur et al., « Acute Effects of Mirtazapine on Sleep Continuity and Sleep Architecture in Depressed Patients: A Pilot Study », *Biological Psychiatry* 48, n° 1 (juillet 2000): 75- 78, [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00882-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00882-9).

¹⁵⁹ Thomas Gaisl et al., « Efficacy of Pharmacotherapy for OSA in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis », *Sleep Medicine Reviews* 46 (août 2019): 74-86, <https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.04.009>.

2. Contrôle des facteurs de risque du SAOS

2.1. Iatrogènes :

Le traitement médicamenteux pour traiter l'insomnie doit se concentrer en premier sur la cause de l'insomnie. Soulager les douleurs réduira ainsi l'inconfort associé et pourra, par exemple, améliorer le sommeil. Dans le cas d'une dépression causant une insomnie, on s'orientera plus vers un antidépresseur sédatif, c'est seulement si celui-ci ne suffit pas à rétablir un sommeil correct que l'on considèrera l'ajout d'un hypnotique.

Il est aussi nécessaire d'organiser le plan de prise des médicaments particulièrement lorsque l'insomnie est secondaire à un traitement médicamenteux. Les médicaments stimulants seront pris le matin, et les médicaments sédatifs le soir. On pensera aussi au médicament altérant secondairement le sommeil comme les diurétiques qui devront se prendre le matin pour éviter l'augmentation de la nycturie.

D'autres médicaments que les BZD peuvent être à l'origine, ou même être la cause, d'un SAOS. Il est important que le pharmacien d'officine soit capable de repérer ces médicaments afin de prendre en charge correctement le patient SAOS.

Nous listerons, dans la partie suivante, les classes de médicaments susceptibles d'aggraver, ou d'être à l'origine d'un SAOS.

- Morphiniques :

La dépression respiratoire sous-morphinique est un effet connu et dose-dépendant. Celle-ci est la résultante d'action à plusieurs niveaux ¹⁶⁰ :

- dépression du contrôle de la respiration par le système nerveux central par diminution de la réponse ventilatoire à un stimulus (hypercapnique ou hypoxémique) ainsi qu'une bradypnée,

- une hypotonie des muscles des voies aériennes supérieures à l'origine d'apnée obstructive,

- un rebond du sommeil paradoxal à l'arrêt, période durant laquelle l'hypotonie des muscles des voies aériennes supérieures est augmentée causant une apnée occlusive.

Ces effets sur le système respiratoire existent de manière infra-clinique dès l'administration de faible dose de morphinique. Un facteur favorisant peut rendre ces effets cliniques et engendrer une aggravation de la dépression respiratoire.

¹⁶⁰ Chauvin, M. La dépression respiratoire des morphiniques: prévention et surveillance clinique. *MAPAR anesthésie réanimation*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.mapar.org/livre/Communications%20du%20congr%C3%A8s/2/Communications%20du%20congr%C3%A8s>. [Consulté le: 03-oct-2018].

Parmi ces facteurs favorisant nous retrouvons le SAOS. Les patients SAOS sont à risque majeur d'apnée obstructive sous morphinique. Une hypoxémie antérieure à l'administration de morphinique causée par un SAOS, sensibilise notablement le patient à l'analgésie lors de l'administration de morphine¹⁶¹. Le patient SAOS est donc plus sensible aux effets des morphiniques et donc plus à risque lors de l'administration de ceux-ci.

Lors d'une situation opératoire, il est donc nécessaire de signaler au chirurgien et à l'anesthésiste la présence d'un SAOS, afin que celui-ci puisse anticiper une hyper-sensibilité au morphinique. Il pourra par exemple y avoir une anesthésie peropératoire différente via l'administration d'analgésiques non morphiniques (paracétamol, AINS, inhibiteurs de COX-2, néfopam, kétamine, anesthésiques locaux) qui permettront de diminuer les doses nécessaires de morphine pour contrôler la douleur post opératoire.¹⁶²

Méthadone

La méthadone, un agoniste mu-opioïde à longue durée d'action. Cette molécule est utilisée en traitement de la dépendance à l'héroïne. Une étude a montré que 6 des 10 patients en traitement d'entretien à la méthadone souffraient d'apnée centrale du sommeil.¹⁶³

Les effets dépresseurs respiratoires sont similaires aux morphiniques décrits précédemment.

Parmi les effets secondaires du traitement par méthadone, nous retrouvons des troubles importants du sommeil. Ceux-ci sont présents chez 80% des patients traités se manifestant principalement par des insomnies, une fatigue au réveil, dans la journée, de ronflements ou des réveils nocturnes¹⁶⁴.

Ces troubles du sommeil altèrent la qualité de vie des patients et constituent un risque important de rechute et d'arrêt du traitement.¹⁶⁵

Il est important pour le pharmacien de savoir parler et repérer ces troubles du sommeil chez le patient sous traitement par méthadone. Ces troubles sont généralement plurifactoriels et doivent être explorés pour assurer l'adhésion du patient. Une de ces causes étant l'apnée du sommeil, un traitement de celui-ci pourra améliorer les symptômes du patient. Le pharmacien pourra rappeler que ces symptômes ont tendances à diminuer

¹⁶¹ Karen A. Brown et al., « Recurrent Hypoxemia in Children Is Associated with Increased Analgesic Sensitivity to Opiates », *Anesthesiology* 105, n° 4 (1 octobre 2006): 665- 69, <https://doi.org/10.1097/00000542-200610000-00009>.

¹⁶² Chauvin, M. La dépression respiratoire des morphiniques: prévention et surveillance clinique. *MAPAR anesthésie réanimation*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.mapar.org/livre/Communications%20du%20congr%C3%A8s/2/Communications%20du%20congr%C3%A8s>. [Consulté le: 03-oct-2018].

¹⁶³ David Wang et al., « Central Sleep Apnea in Stable Methadone Maintenance Treatment Patients », *Chest* 128, n° 3 (septembre 2005): 1348- 56, <https://doi.org/10.1378/chest.128.3.1348>.

¹⁶⁴ Christiana Madjova, Simeon Chokanov, et Mario Milkov, « Patients on Methadone Therapy and Sleep Apnea », *Conference Proceedings*, n° 0 (31 décembre 2020): 57- 61.

¹⁶⁵ Mélina Fatseas, Charlotte Kervran, et Marc Auriacombe, « Troubles du sommeil et addictions : impact sur la qualité de vie et le risque de rechute », *La Presse Médicale* 45, n° 12 (décembre 2016): 1164- 69, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.01.022>.

à mesure du sevrage, et devra rester vigilants sur la prescription de BZD qui doit être proscrit en association à la méthadone chez le patient présentant une apnée du sommeil.¹⁶⁶

- Baclofène :

Le baclofène est un myorelaxant exerçant une action agoniste sur les récepteurs GABA-B. Il est utilisé dans le traitement des contractures douloureuses qui accompagnent la sclérose en plaques et certaines paralysies. Il est également utilisé pour réduire la consommation d'alcool chez les adultes alcoolo-dépendants, après échec des autres traitements médicamenteux.

Les principaux effets indésirables comprennent la sédation, la somnolence, la faiblesse, les vertiges et les troubles psychologiques. Par ses effets déprimeurs du système nerveux central, le baclofène pourrait induire ou aggraver les troubles respiratoires lors du sommeil pas dépression de la commande ventilatoire centrale et/ou en augmentant l'obstruction des voies aériennes supérieures.

Une étude a tenté de montrer le lien entre la prise de baclofène et l'apnée du sommeil par analyse des cas rapportés de pharmacovigilance¹⁶⁷. Celle-ci montre la présence d'une association entre ces deux troubles et le baclofène particulièrement par voie orale, à forte dose, dans le traitement de l'alcoolo-dépendance.

- gabapentinoïde : prégabaline/gabapentine

La prégabaline et la gabapentine peuvent agir en majorant l'action inhibitrice du GABA et interfèrent ainsi avec l'excitabilité des neurones. Les agents interviennent également sur l'excitabilité neurones en ciblant des canaux calciques voltage-dépendants membranaire en réduisant l'influx de calcium.

Un essai clinique croisé, randomisé, en double aveugle portant sur l'administration unique de 300mg de gabapentine le soir, sur des volontaires sains à montrer une augmentation significative de l'index apnée-hypopnée (IAH) ainsi que de l'index de désaturation de l'oxygène par rapport au groupe placebo.¹⁶⁸ Différents mécanismes ont été évoqués pour expliquer ce phénomène ; la relaxation musculaire accrue, la suppression des éveils causés par la sédation associée à cette molécule sont des pistes à explorer pour comprendre l'impact des gabapentinoïdes sur la régulation de la respiration durant le sommeil.

¹⁶⁶ Philippe Durst et al., « Méthadone et Syndrome d'Apnées Du Sommeil », *The Canadian Journal of Psychiatry* 50, n° 3 (mars 2005): 153- 58, <https://doi.org/10.1177/070674370505000304>.

¹⁶⁷ Bruno Revol et al., « Baclofen and Sleep Apnoea Syndrome: Analysis of VigiBase, the WHO Pharmacovigilance Database », *European Respiratory Journal* 51, n° 1 (janvier 2018): 1701855, <https://doi.org/10.1183/13993003.01855-2017>.

¹⁶⁸ Ronaldo D. Piovezan et al., « Gabapentin Acutely Increases the Apnea-Hypopnea Index in Older Men: Data from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study », *Journal of Sleep Research* 26, n° 2 (avril 2017): 166- 70, <https://doi.org/10.1111/jsr.12495>.

La prudence s'avère donc nécessaire quant à l'utilisation des agents GABAergiques chez les patients atteints de SAOS de par son risque d'augmentation de la dépression respiratoire déjà observé lors d'utilisations détournées causant une augmentation de la mortalité par dépression respiratoire chez les consommateurs d'héroïne.¹⁶⁹

2.2. Facteurs de risque clinique :

- HTA :

L'HTA est un facteur de risque indépendant de SAOS. Plusieurs études épidémiologiques ont montré que le SAOS est un facteur de risque d'HTA permanente, indépendamment de l'indice de masse corporelle, du périmètre cervical, du rapport périmètre cervical/périmètre abdominal, de l'âge et du sexe. Il semble exister une relation linéaire entre l'HTA et la sévérité du SAOS.¹⁷⁰

Selon une méta-analyse, pression positive continue semble diminuer de manière significative la pression artérielle des patients hypertendus souffrant de SAOS, cependant cette amélioration reste modeste (avec une amélioration de la systole de -2.58 mm Hg et -2.01 mm Hg pour la diastole).¹⁷¹

Il reste donc nécessaire d'utiliser un traitement médicamenteux pour les patients qui resteraient hypertendus malgré l'instauration de la PPC dans le traitement du SAOS. Se pose alors la question de quelle médication est la plus efficace chez les patients SAOS et HTA ?

Il semblerait que certains médicaments antihypertenseurs n'aient pas la même efficacité chez les patients SAOS hypertendus comparé aux patients hypertendus seuls. Une étude a montré que l'efficacité du Losartan était diminuée lorsque le patient hypertendu souffrait d'un SAOS.¹⁷²

Une étude de 2018¹⁷³ a comparé différentes thérapies anti-hypertensives chez le patient SAOS. Les résultats indiquent que la classe des sartans est la plus efficace en monothérapie et également lorsque la bithérapie est nécessaire. De plus, le losartan semble réduire le stress oxydatif et l'activité nerveuse sympathique chez les sujets exposés à une hypoxie aiguë ou intermittente comme peut l'être un patient SAOS. L'amélioration de la pression

¹⁶⁹ Limon Khatun Nahar, Kevin G Murphy, et Sue Paterson, « Misuse and Mortality Related to Gabapentin and Pregabalin Are Being Under-Estimated: A Two-Year Post-Mortem Population Study », *Journal of Analytical Toxicology* 43, n° 7 (23 août 2019): 564- 70, <https://doi.org/10.1093/jat/bkz036>.

¹⁷⁰ Bich, H. Nguyen Xuan. "Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) et l'hypertension artérielle." (2014).

¹⁷¹ Sydney B. Montesi et al., « The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials », *Journal of Clinical Sleep Medicine* 08, n° 05 (15 octobre 2012): 587- 96, <https://doi.org/10.5664/jcsm.2170>.

¹⁷² Erik Thunström et al., « Blood Pressure Response to Losartan and Continuous Positive Airway Pressure in Hypertension and Obstructive Sleep Apnea », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 193, n° 3 (février 2016): 310- 20, <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0998OC>.

¹⁷³ Bruno Revol et al., « What Is the Best Treatment Strategy for Obstructive Sleep Apnoea-Related Hypertension? », *Hypertension Research* 41, n° 12 (décembre 2018): 1070- 72, <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0114-5>.

artérielle semble quatre fois plus élevée avec un traitement par losartan que par rapport à la pression positive continue.

Les résultats de cette étude suggèrent donc que les sartans sont les médicaments de premier choix dans le traitement de l'hypertension artérielle liée au SAOS.

- Obésité :

L'obésité est un facteur de risque de SAOS, dans la population ayant un IMC supérieur à 30, le taux de personne souffrant d'un SAOS est de 12.1% contre 3.0% dans la population ayant un IMC inférieur à 30.¹⁷⁴

De plus, l'hypertension artérielle est 6 fois plus fréquente chez le patient obèse (IMC>30 kg/m²) que chez le patient mince.¹⁷⁵ Il semblerait donc que le contrôle du poids constitue un élément important dans la diminution de risque d'aggravation de l'apnée du sommeil, en plus de son effet sur l'hypertension artérielle qui est, elle aussi, un facteur de risque important de SAOS.

L'obésité et le SAOS sont en relations étroites : l'hypoxie intermittente, causée par les apnées, favorise les anomalies métaboliques et les deux facteurs interagissent conjointement et constituent un risque cardio-métabolique élevé et sont associées au syndrome d'insulino-résistance et au syndrome métabolique.¹⁷⁶

La Société canadienne de thoracologie et l'American Academy of Sleep Medicine Practice (AASP) recommande la perte de poids combiné à un traitement par PPC, dans la prise en charge du patient atteint de SAOS.¹⁷⁷

La perte de poids associé à la PPC présenterait un intérêt supérieur à la PPC seule, dans la réduction de comorbidités associées tels que l'insulino-résistance, le taux de triglycérides, et l'hypertension artérielle.¹⁷⁸

Les conseils hygiéno-diététiques portant sur le contrôle du poids doivent donc être associés chez un patient traité par PPC pour son SAOS. Une approche nutritionnelle individualisée doit être privilégiée. De plus, une réduction du bilan énergétique de 300 kcal par jour où une restriction énergétique d'environ 30 % semble adéquate est conseillée. Pour cela, il

¹⁷⁴ Chaoyang Li et al., « Prevalence of Self-Reported Clinically Diagnosed Sleep Apnea According to Obesity Status in Men and Women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2006 », *Preventive Medicine* 51, n° 1 (juillet 2010): 18- 23, <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.03.016>.

¹⁷⁵ T. Corcos, « Les complications cardiovasculaires de l'obésité », *Médecine & Longévité* 4, n° 3- 4 (décembre 2012): 99- 110, <https://doi.org/10.1016/j.mlong.2012.10.001>.

¹⁷⁶ P. Böhme et al., « Adiposité, hypoxie et apnées du sommeil : de l'obésité au syndrome métabolique », *Obésité* 10, n° 3 (septembre 2015): 204- 12, <https://doi.org/10.1007/s11690-015-0480-y>.

¹⁷⁷ John Fleetham et al., « Canadian Thoracic Society 2011 Guideline Update: Diagnosis and Treatment of Sleep Disordered Breathing », *Canadian Respiratory Journal* 18, n° 1 (2011): 25- 47, <https://doi.org/10.1155/2011/506189>.

¹⁷⁸ Julio A. Chirinos et al., « CPAP, Weight Loss, or Both for Obstructive Sleep Apnea », *The New England Journal of Medicine* 370, n° 24 (12 juin 2014): 2265- 75, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306187>.

faut privilégier la diète méditerranéenne riche en végétaux et en acides gras polyinsaturés de type omega-3, et une diète faible en glucides.¹⁷⁹ Les patients seront aussi encouragés à pratiquer une activité physique à raison de 2h30 minimum par semaine d'intensité modéré à intense. En annexe, sont incluses des fiches conseils sur l'alimentation et les activités physiques conseillées par la HAS dans la prise en charge de l'obésité et la lutte contre la sédentarité.

Dans tous les cas, l'adhésion du patient doit être primordiale et l'orientation vers un diététicien peut être proposée pour la formulation des menus et pour les conseils sur l'alimentation.

3. La PPC : Conseils, orientation du patient

Cette partie porte sur l'orientation du patient SAOS afin de bénéficier d'un traitement par PPC. Nous verrons aussi les conseils à connaître par le pharmacien d'officine afin d'améliorer l'observance du patient à son traitement.

4.1. Indication

La ventilation par pression positive continue (PPC) est indiquée chez les patients ayant des apnées/hypopnées obstructives du sommeil, en présence à la fois de certains symptômes cliniques et d'un indice d'apnées-hypopnées (IAH) élevé (tableau 11).

Le diagnostic de SAOS se fera donc via la mesure de l'IAH :

- en laboratoire du sommeil par polysomnographie ; c'est l'examen de référence pour le diagnostic du SAOS

- au domicile du patient par polygraphie respiratoire ; elle permet de confirmer le diagnostic en ambulatoire lorsque chez les patients avec une forte suspicion clinique, cette méthode est cependant moins sensible.

¹⁷⁹ Catherine Lepage, « L'importance du suivi nutritionnel pour les patients atteints d'apnée du sommeil », *Nutrition Science en évolution* 18, n° 1 (8 juillet 2020): 9- 13, <https://doi.org/10.7202/1070392ar>.

Symptômes cliniques Au moins trois des symptômes suivants	Indice d'apnées-hypopnées (IAH)
Somnolence diurne	– IAH supérieur à 30 événements de type apnée/hypopnée par heure d'enregistrement
Ronflements sévères et quotidiens	ou – IAH entre 15 et 30 événements de type apnée/hypopnée par heure de sommeil à l'analyse polysomnographique, avec au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil et en rapport avec une augmentation documentée de l'effort respiratoire
Sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil	
Fatigue diurne	ou – IAH entre 15 et 30 événements de type apnée/hypopnée par heure d'enregistrement à l'analyse polygraphique ou par heure de sommeil à l'analyse polysomnographique, chez un patient avec comorbidité cardiovasculaire grave associée (hypertension artérielle réfractaire, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'AVC)
Nycturie	
Céphalées matinales	

Tableau 11 : évaluation de la sévérité du SAOS en fonction des symptômes cliniques et de l'indice d'apnées-hypopnées

Après diagnostic, l'orientation du traitement se fera en fonction de la sévérité du SAOS (tableau 12).

Situation clinique	Première intention	Deuxième intention
IAH supérieur à 30	PPC	OAM
IAH entre 15 et 30 avec au moins 10 micro-éveils	PPC	OAM
IAH entre 15 et 30 avec comorbidité cardio-vasculaire	PPC	OAM
IAH entre 15 et 30 sans signe de gravité associé (moins de 10 micro-éveils par heure, pas de comorbidité cardio-vasculaire)	OAM*	/

Tableau 12 Traitement recommandé pour le SAOS en fonction du niveau de sévérité

Ainsi l'OAM (orthèse d'avancé mandibulaire) pourra être proposé chez le patient SAOS avec un IAH faible et sans comorbidité cardiovasculaire grave associée. En effet, l'OAM présente une efficacité comparable à la PPC en ce qui concerne la somnolence et le cout de l'OAM est moins élevée. L'efficience de l'OAM est donc meilleure dans ce cas, et est donc recommandée par la HAS.

Les OAM sont des prothèses qui permettent d'avancer la mandibule et la langue pendant la nuit libérant ainsi les voies aériennes supérieure et diminuant le risque de collapsus

pharyngé. Les OAM se composent de deux empreintes dentaires reliées par un système de traction (ressort ou élastique).

Ce traitement est nettement moins encombrant que la PPC, mais présente également des effets indésirables tels que des douleurs aux articulations temporo-mandibulaire, des déplacements dentaires, une hypersyalorée, ou des blessures de la muqueuse buccale.¹⁸⁰

La prescription initiale, la 2^{ème} prescription à 4 mois pour une durée d'un an et la 3^{ème} prescription pour le 1^{er} renouvellement annuel sont faites par un médecin titulaire d'un DES dont la maquette intègre une formation spécifique pour la prise en charge des troubles respiratoires au cours du sommeil ou dont la maquette mentionne la formation spécialisée transversale (FST) « sommeil » parmi ses FST indicatives.

- un pneumologue,

- un médecin dont le parcours de développement professionnel continu « sommeil » est attesté par le Conseil National Professionnel de la spécialité ou par le Collège de Médecine Générale et validé par le Conseil National de l'Ordre des Médecins,

- un médecin ayant obtenu un diplôme reconnu dans le domaine de la pathologie du sommeil conformément au 5^{ème} alinéa de l'article R. 4127-79 du Code de santé publique.

Par dérogation, la 4^{ème} prescription en cas d'observance constatée et en l'absence d'effets indésirables, peut être faite par le médecin traitant.¹⁸¹

4.2. Choix de la PPC

Depuis quelques années, il existe des appareils de PPC autopilotés (PPCa) en plus des appareils classiques. Les PPCa permettent la titration de la pression efficace au début de la thérapie et également sur le long terme, afin de maintenir une pression efficace mais la plus faible possible.

Les PPCa n'ont pas démontré d'efficacité supérieure au PPC classique, si ce n'est sur le plan de la tolérance puisqu'elles sont plus confortables et silencieuses que les PPC de première génération.¹⁸²

¹⁸⁰ Heinzer, Raphael, and John-David Aubert. "Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil." Forum Med Suisse. Vol. 7. No. 34. 2007.

¹⁸¹ « CPAM21 circulaire CNAM du 17 février 2021 », consulté le 12 février 2022, https://www.cpam21.fr/EnDirectPS/Fournisseurs/2021/2021-02-24_PPC.pdf.

¹⁸² Christophe-Joseph Reynard, « Pression positive continue : un traitement pour le long terme », Revue Medicale Suisse, consulté le 11 février 2022, <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-203/pression-positive-continue-un-traitement-pour-le-long-terme>.

4.3. Choix du masque ¹⁸³

Le choix du masque occupera une place essentielle dans l'observance du patient, il est donc important de connaître les choix existants.

-le masque nasal recouvre le nez en s'appuyant sur l'arête nasale, la face interne des pommettes et la lèvre supérieure. Il convient au patient qui respire uniquement par le nez

-le masque naso-buccal convient au patient respirant aussi par la bouche ou qui sont gênés par le masque nasal de par leur morphologie faciale

-le masque narinaire comporte des embouts s'appliquant dans chaque narine, ce masque est plus petit que le nasal et limite ainsi les zones de contact avec les zones sensibles (arête du nez, pommette), il permet de respirer uniquement par le nez

-le masque sous-narinaire présente les avantages du masque narinaire en limitant les zones de contact et l'encombrement, tout en limitant le contact avec les surfaces de la muqueuse nasale.



Figure 9 : **représentation schématique des masques de PPC existant, dans l'ordre : masque nasal, masque naso-buccal, masque narinaire, masque sous-narinaire.**

4.4. Conseils pour améliorer l'observance^{184 185}

Le bénéfice d'un traitement par PPC, dépend en grande partie de l'observance du patient. En effet, il faut que le patient utilise la PPC au minimum 4 heures par nuit, et de manière optimal 7 heures par nuit, pour que la PPC présente un effet thérapeutique sur la qualité de vie. ¹⁸⁶

¹⁸³ somniplanet.com, « Ventilation En Pression Positive Continue (PPC) – Principe, Bénéfices, Intolérance à La Pression, Fuite Au Masque, Sécheresse Nasale, Sécheresse Buccale », Somni Planet, consulté le 11 février 2022, <https://www.somniplanet.com/quels-sont-les-benefices-et-effets-secondaires-du-traitement-par-pression-positive-continue-ppc/>.

¹⁸⁴ somniplanet.com, « Ventilation En Pression Positive Continue (PPC) – Principe, Bénéfices, Intolérance à La Pression, Fuite Au Masque, Sécheresse Nasale, Sécheresse Buccale ».

¹⁸⁵ Réseau morphée, « Quelques conseils pour mieux vivre avec sa PPC », Réseau Morphée, consulté le 12 février 2022, <https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/insomnies-apnees/apnees-sommeil/conseils-ppc>.

¹⁸⁶ Nancy Barone Kribbs et al., « Objective Measurement of Patterns of Nasal CPAP Use by Patients with Obstructive Sleep Apnea », *American Review of Respiratory Disease* 147, n° 4 (avril 1993): 887- 95, <https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.887>.

Une étude portant sur 1 211 sujets a cherché les critères d'observance chez les patients atteints de SAOS¹⁸⁷. Il semblerait que les patients fumeurs et les femmes sont les moins enclins à suivre correctement le traitement par PPC. L'observance dépendra principalement de la sévérité de la maladie, puisque les patients avec le taux IAH le plus élevé et une somnolence diurne subjective la plus importante sont les patients les plus observants au traitement. De plus, l'observance dans les trois premiers mois d'utilisation définit l'observance au long court. Il est donc essentiel d'éduquer les patients dès le début de leur traitement.

Nous allons traiter ici des principaux problèmes que le patient peut rencontrer lors de son traitement par PPC. Savoir répondre à ces désagréments permettra d'améliorer l'observance du patient.

Ressenti de pression trop forte :

Un temps d'adaptation est nécessaire pour tolérer correctement la pression exercée par le traitement. De nombreux appareils ont un système de « rampe » qui permet d'augmenter la pression progressivement jusqu'à atteindre la pression optimale au bout de 45 minutes. Si le patient se réveille pendant la nuit à cause de la pression, il peut réenclencher cette « rampe » en éteignant puis rallumant l'appareil ou en utilisant le bouton correspondant.

Si le patient ressent des difficultés à l'expiration, il peut utiliser le mode confort à l'expiration qui permet de détecter les phases d'inspiration et d'expiration et de diminuer la pression lors de l'expiration.

Claustrophobie :

Le patient peut ressentir une sensation d'enfermement lors du port du masque. Pour s'habituer, on utilise une « désensibilisation à la PPC » ce qui consiste à porter le masque en état de marche plusieurs fois dans la journée en augmentant le temps de port, jusqu'à être capable de le porter toute la nuit.

Sensation de nez ou gorge sèche

Il est possible de ressentir une sensation de nez sec, de gorge sèche ou de nez bouché. Dans ce cas, il peut être possible de demander au prestataire l'ajout d'un humidificateur chauffant ou non afin de diminuer ces sensations.

¹⁸⁷ Nigel McARDLE et al., « Long-Term Use of CPAP Therapy for Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159, n° 4 (avril 1999): 1108- 14, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9807111>.

Conjointement, il doit être vérifié que le masque ne présente pas de fuite et qu'il est adapté au patient, le masque narinaire peut aussi être remplacé par un masque nasal, facial ou sous-narinaire qui ont tendance à diminuer l'assèchement des narines.

Masque trop serré et marque le matin

Ajuster le masque, utiliser des coussinets ou changer de masque

Avaler de l'air et aérophagie

Il peut être possible de diminuer la pression de l'appareil après discussion avec le médecin, la diminution de la pression lors de l'expiration, ainsi que l'ajout d'une mentonnière peut aussi diminuer ce symptôme

Yeux secs et rouges

Cela est probablement dû à une fuite d'air qui projette l'air au niveau des yeux, il faut réajuster le masque ou le changer si besoin.

Accumulation d'eau dans la tubulure ou le masque

Le prestataire peut ajouter une tubulure chauffante ou une gaine d'isolation pour diminuer la condensation. Il est aussi possible de réduire le niveau d'humidification au niveau de l'appareil.

Conclusion Générale

Le syndrome d'apnée du sommeil (SAOS) est caractérisé par des pauses respiratoires ayant lieu durant le sommeil. Les symptômes les plus communs sont une fatigue diurne, des ronflements et des insomnies. Ces symptômes, peu spécifiques, peuvent rendre difficile le diagnostic et une grande majorité de la population atteinte se retrouve non-diagnostiquée et donc non pris en charge. Le SAOS s'accompagne très fréquemment d'autres pathologies tels que l'hypertension artérielle ou l'obésité qui entretiennent et aggravent les symptômes. Tout comme l'âge et le genre, ils constituent les principaux facteurs de risque de cette maladie.

Les patients présentant un SAOS non diagnostiqué peuvent se voir prescrire des BZD pour soulager certains des symptômes dû à leur maladie, principalement l'anxiété, les insomnies ou la dépression. Toutefois, cette prescription n'est pas sans risque pour ces patients, puisque les BZD engendrent une altération de la fonction ventilatoire. Par leurs effets myorelaxants, ils altèrent la résistance des voies aériennes supérieures, et par leurs effets sédatifs, entraînent une modification des phases de sommeil ainsi qu'une augmentation du seuil d'éveil. Ces effets aggravent la symptomatologie du patient SAOS, en augmentant la fréquence et la durée des épisodes apnéiques, qui provoquent ainsi un stress plus important sur l'organisme, augmentant potentiellement les complications de cette pathologie.

Nous avons réalisé un questionnaire sur des patients consommateurs de BZD, afin de mesurer le risque de SAOS dans cette population. Il a été révélé qu'il existait une fréquence statistiquement supérieure de patients avec un risque élevé de SAOS comparé au reste de la population non exposée aux BZD. Cela nous conforte dans l'idée qu'il existerait un lien entre la prescription de BZD et le risque de SAOS dans la population non diagnostiquée. Cette corrélation mériterait d'être explorée par des études à plus grande échelle, afin de comprendre si le lien entre ces deux populations est engendré par les symptômes du SAOS, notamment l'insomnie et l'anxiété, qui pousseraient les patients non-diagnostiqué à s'orienter vers la prise de BZD.

La détection du risque de SAOS via un questionnaire portant sur les symptômes et facteurs de risque de cette maladie (tel que le questionnaire STOP-BANG), semble une méthode simple et efficace, soutenue par une littérature éprouvée. De plus, le sous diagnostic du SAOS, d'autant plus chez un patient consommateur de BZD, est à risque d'aggravation de certaines pathologies telles que l'hypertension artérielle, le diabète et l'insuffisance cardiaque. La faisabilité du pré-diagnostic et la gravité de la pathologie, sont deux arguments en faveur la détection et de l'orientation des patients à risque de SAOS, notamment en officine. Notre étude montre que la population consommatrice de BZD, particulièrement les patients âgées, doit faire l'objet d'une attention particulière concernant la détection d'un SAOS.

Connaissant les populations à risque de SAOS et avec le questionnaire approprié, le pharmacien a en main tous les outils nécessaire pour détecter un patient à risque de SAOS. Il pourra ainsi orienter le patient dans une prise en charge approprié de ces symptômes et améliorer sa qualité de vie en luttant contre une consommation contre-productive de BZD.

Bibliographie

A

Abad, Vivien C. « Profile of Solriamfetol in the Management of Excessive Daytime Sleepiness Associated with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea: Focus on Patient Selection and Perspectives ». *Nature and Science of Sleep* 13 (25 janvier 2021): 75-91. <https://doi.org/10.2147/NSS.S245020>.

Abdelghani, A., G. Roisman, et P. Escourrou. « Évaluation d'un système de polygraphie ventilatoire dans le syndrome d'apnées du sommeil ». *Revue des Maladies Respiratoires* 24, n° 3, Part 1 (1 mars 2007): 331-38. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(07\)91065-7](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(07)91065-7).

Agrebi, S., H. Ben Slima, et A. Ben Khalfallah. « Fréquence du BPCO chez les patients ayant un SAOS sévère ». *Revue des Maladies Respiratoires*, 21e Congrès de Pneumologie de Langue Française, 34 (1 janvier 2017): A286-87. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.706>.

« annexe_3_fiche_de_conseils_pour_l'alimentation.pdf ». Consulté le 16 octobre 2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/annexe_3_fiche_de_conseils_pour_l'alimentation.pdf.

« annexe_4_exemples_d'activites_physiques.pdf ». Consulté le 16 octobre 2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/annexe_4_exemples_d'activites_physiques.pdf.

ANSM. « Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France (Avril 2017) », s. d., 60.

Arnulf, I, et Jp Derenne. « Le syndrome d'apnées du sommeil. » *médecine/sciences* 15, n° 6-7 (1999): 807. <https://doi.org/10.4267/10608/1437>.

« Arrêté du 13 décembre 2017 modifiant la procédure d'inscription et les conditions de prise en charge du dispositif médical à pression positive continue pour traitement de l'apnée du sommeil et prestations associées au paragraphe 4 de la sous-section 2, section 1, chapitre 1er, titre 1er de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPPR) du code de la sécurité sociale - Légifrance ». Consulté le 19 juillet 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000036209897>.

Attali, V., C. Chaumereuil, I. Arnulf, L. Morin, P. Goudot, et J. -M. Collet. « QUOVADIS : étude monocentrique en vie réelle évaluant à long terme le traitement par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) sur mesure dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) ». *Revue des Maladies Respiratoires*, 19e Congrès SPLF, 32 (1 janvier 2015): A33. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.033>.

B

Ba, F., A. Kane, S. Niang, et S. M. Beye. « Arythmies cardiaques au cours syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) ». *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 24e Congrès CPLF, 12, n° 1 (1 janvier 2020): 261-62. <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.591>.

Bacon, E, et F Viennot. « Le système complexe des récepteurs GABA-benzodiazépine ». *médecine/sciences* 6, n° 8 (1990): 770. <https://doi.org/10.4267/10608/4234>.

Badoual, Thierry, Luc Hittinger, et Marie-Pia d'Ortho. « Syndrome d'apnées du sommeil et insuffisance cardiaque ». *La Presse Médicale* 36, n° 6 (juin 2007): 990-98. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.02.028>.

Ben Thabet, J., I. Gassara, N. Smaoui, S. Msaad, M. Maalej Bouali, S. Yaich, S. Omri, et al. « Effets de la ventilation en pression positive continue sur la dépression, l'anxiété et la qualité de vie au cours du syndrome des apnées-hypopnées obstructives du sommeil ». *L'Encéphale*, 24 juillet 2021. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2021.04.011>.

Berry, R B, K Kouchi, J Bower, G Prorise, et R W Light. « Triazolam in patients with obstructive sleep apnea. » *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 151, n° 2 (1 février 1995): 450-54. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.2.7842205>.

Bironneau, V., et J. C. Meurice. « Prise en charge thérapeutique du syndrome d'apnées obstructives du sommeil : vers une médecine personnalisée ». *Médecine du Sommeil* 16, n° 4 (1 décembre 2019): 225-37. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2019.10.002>.

Bich, H. Nguyen Xuan « Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and arterial hypertension », *JOURNAL OF FUNCTIONAL VENTILATION AND PULMONOLOGY* 5, no 14 (30 avril 2014), <https://doi.org/10.12699/jfvp.5.14.2014.1>.

Blais, Diane, B. Pharm, et Louise Petit Pharm B. « Benzodiazépines: dépendance et approche thérapeutique pour un retrait graduel ». *Canadian Family Physician* 33 (novembre 1987): 2545-48.

Bloom, Harrison G., Imran Ahmed, Cathy A. Alessi, Sonia Ancoli-Israel, Daniel J. Buysse, Meir H. Kryger, Barbara A. Phillips, Michael J. Thorpy, Michael V. Vitiello, et Phyllis C. Zee. « Evidence-Based Recommendations for the Assessment and Management of Sleep Disorders in Older Persons ». *Journal of the American Geriatrics Society* 57, n° 5 (mai 2009): 761-89.

Böhme, P., P. Corbonnois, L. Duchesne, D. Quilliot, et O. Ziegler. « Adiposité, hypoxie et apnées du sommeil : de l'obésité au syndrome métabolique ». *Obésité* 10, n° 3 (septembre 2015): 204-12. <https://doi.org/10.1007/s11690-015-0480-y>.

Boynton, Grace, Arshia Vahabzadeh, Sami Hammoud, Deborah L. Ruzicka, et Ronald D. Chervin. « Validation of the STOP-BANG Questionnaire among Patients Referred for Suspected Obstructive Sleep Apnea ». *Journal of Sleep Disorders-- Treatment & Care* 2, n° 4 (23 septembre 2013). <https://doi.org/10.4172/2325-9639.1000121>.

Bradshaw, David A., Gregory A. Ruff, et David P. Murphy. « An Oral Hypnotic Medication Does Not Improve Continuous Positive Airway Pressure Compliance in Men with Obstructive Sleep Apnea ». *Chest* 130, n° 5 (novembre 2006): 1369-76. <https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1369>.

Brown, Karen A., André Laferrière, Indrani Lakheeram, et Immanuela Ravé Moss. « Recurrent Hypoxemia in Children Is Associated with Increased Analgesic Sensitivity to Opiates ». *Anesthesiology* 105, n° 4 (1 octobre 2006): 665-69. <https://doi.org/10.1097/00000542-200610000-00009>.

Buxeraud, Jacques, et Sébastien Faure. « Les benzodiazépines ». *Actualités Pharmaceutiques* 58, n° 591 (décembre 2019): 24-26. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2019.09.027>.

C

Cajochen, C., K. Kräuchi, M. A. von Arx, D. Möri, P. Graw, et A. Wirz-Justice. « Daytime Melatonin Administration Enhances Sleepiness and Theta/Alpha Activity in the Waking EEG ». *Neuroscience Letters* 207, n° 3 (5 avril 1996): 209-13. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12517-9](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12517-9).

Camacho, Maria E., et Charles M. Morin. « The Effect of Temazepam on Respiration in Elderly Insomniacs with Mild Sleep Apnea ». *Sleep* 18, n° 8 (1 octobre 1995): 644-45. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.8.644>.

Carberry, Jayne C., Lauren P. Fisher, Ronald R. Grunstein, Simon C. Gandevia, David K. McKenzie, Jane E. Butler, et Danny J. Eckert. « Role of Common Hypnotics on the Phenotypic Causes of Obstructive Sleep Apnoea: Paradoxical Effects of Zolpidem ». *European Respiratory Journal* 50, n° 6 (décembre 2017): 1701344. <https://doi.org/10.1183/13993003.01344-2017>.

Carbonniere, Mathieu, Claire Debes, Xuan-Lan Nguyen-Plantin, et Marc Beaussier. « Diagnostic et prise en charge péri-opératoire des syndromes d'apnée du sommeil ». *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* 21, n° 1 (février 2017): 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2017.01.006>.

Causse, Christian, Philippe Lehert, Jean-Louis Pepin, Valerie Attali, et Yves Dauvilliers. « Efficacité de Pitolisant pour réduire la somnolence diurne excessive chez les patients atteints de SAOS : méta-analyse données individuelles patient ». *Médecine du Sommeil* 18, n° 1 (mars 2021): 42. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2020.11.072>.

Chirinos, Julio A., Indira Gurubhagavatula, Karen Teff, Daniel J. Rader, Thomas A. Wadden, Raymond Townsend, Gary D. Foster, et al. « CPAP, Weight Loss, or Both for Obstructive Sleep Apnea ». *The New England Journal of Medicine* 370, n° 24 (12 juin 2014): 2265-75. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306187>.

Chiu, Hsiao-Yean, Pin-Yuan Chen, Li-Pang Chuang, Ning-Hung Chen, Yu-Kang Tu, Yu-Jung Hsieh, Yu-Chi Wang, et Christian Guilleminault. « Diagnostic Accuracy of the Berlin

Questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth Sleepiness Scale in Detecting Obstructive Sleep Apnea: A Bivariate Meta-Analysis ». *Sleep Medicine Reviews* 36 (décembre 2017): 57-70. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.10.004>.

Christophe-Joseph Reynard. « Pression positive continue : un traitement pour le long terme ». *Revue Medicale Suisse*. Consulté le 11 février 2022. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-203/pression-positive-continue-un-traitement-pour-le-long-terme>.

Chung, Frances, Balaji Yegneswaran, Pu Liao, Sharon A. Chung, Santhira Vairavanathan, Sazzadul Islam, Ali Khajehdehi, et Colin M. Shapiro. « STOP Questionnaire: A Tool to Screen Patients for Obstructive Sleep Apnea ». *Anesthesiology* 108, n° 5 (mai 2008): 812-21. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816d83e4>.

Claustrat, B. « Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil ». *Médecine du Sommeil* 6, n° 1 (janvier 2009): 12-24. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2009.02.001>.

Corcos, T. « Les complications cardiovasculaires de l'obésité ». *Médecine & Longévité* 4, n° 3-4 (décembre 2012): 99-110. <https://doi.org/10.1016/j.mlong.2012.10.001>.
« CPAM21 circulaire CNAM du 17 février 2021 ». Consulté le 12 février 2022. https://www.cpam21.fr/EnDirectPS/Fournisseurs/2021/2021-02-24_PPC.pdf.

Croom, Katherine F., Caroline M. Perry, et Greg L. Plosker. « Mirtazapine: A Review of Its Use in Major Depression and Other Psychiatric Disorders ». *CNS Drugs* 23, n° 5 (2009): 427-52. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923050-00006>.

D

Dauvilliers, Y., O. Georgiev, R. Tiholov, I. Lecomte, R. Tamisier, P. Lévy, C. Scart-Grès, J. M. Lecomte, J. C. Schwartz, et J. L. Pépin. « Évaluation du pitolisant chez des patients avec syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) traités par pression positive continue (PPC) et présentant une somnolence diurne excessive résiduelle (SDEr)—EudraCT N° : 2009-017248-14 ». *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 24e Congrès CPLF, 12, n° 1 (1 janvier 2020): 31. <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.050>.

Dauvilliers, Yves, Johan Verbraecken, Markku Partinen, Jan Hedner, Tarja Saaresranta, Ognian Georgiev, Renaud Tamisier, Patrick Lévy, Jeanne-Marie Lecomte, et Jean-Louis Pépin. « Effet à long terme du Pitolisant, chez des patients porteurs d'un SAOS refusant le traitement par PPC et présentant une Somnolence Diurne Excessive ». *Médecine du Sommeil* 18, n° 1 (1 mars 2021): 40. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2020.11.069>.

Dempsey, Jerome A., Sigrid C. Veasey, Barbara J. Morgan, et Christopher P. O'Donnell. « Pathophysiology of Sleep Apnea ». *Physiological Reviews* 90, n° 1 (janvier 2010): 47-112. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2008>.

Destors, M., R. Tamisier, J. -P. Baguet, P. Levy, et J. -L. Pepin. « Morbidité cardiovasculaire associée au syndrome d'apnée obstructive du sommeil ». *Revue des Maladies Respiratoires* 31, n° 4 (1 avril 2014): 375-85. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2013.12.003>.

Devine, Emily Beth, Zafar Hakim, et Jesse Green. « A Systematic Review of Patient-Reported Outcome Instruments Measuring Sleep Dysfunction in Adults »: *Pharmacoeconomics* 23, n° 9 (2005): 889-912. <https://doi.org/10.2165/00019053-200523090-00003>.

Dolly, F. Ray, et A. Jay Block. « Effect of Flurazepam on Sleep-Disordered Breathing and Nocturnal Oxygen Desaturation in Asymptomatic Subjects ». *The American Journal of Medicine* 73, n° 2 (août 1982): 239-43. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90185-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90185-1).

Durst, Philippe, Jérôme Palazzolo, Jean-Pierre Peyrelong, Michel Berger, Michel Chalabreysse, Michel Billiard, et André Vialle. « Méthadone et Syndrome d'Apnées Du Sommeil ». *The Canadian Journal of Psychiatry* 50, n° 3 (mars 2005): 153-58. <https://doi.org/10.1177/070674370505000304>.

E

Ebbing, K. *Consommation d'alcool et de benzodiazépines au troisième âge, Rev Med Suisse, Vol. -4, no. 244, 2010, pp. 762–766*

Eckert, Danny J., Atul Malhotra, Andrew Wellman, et David P. White. « Trazodone Increases the Respiratory Arousal Threshold in Patients with Obstructive Sleep Apnea and a Low Arousal Threshold ». *Sleep* 37, n° 4 (1 avril 2014): 811-19. <https://doi.org/10.5665/sleep.3596>.

Eckert, Danny J., Robert L. Owens, Geoffrey B. Kehlmann, Andrew Wellman, Shilpa Rahangdale, Susie Yim-Yeh, David P. White, et Atul Malhotra. « Eszopiclone Increases the Respiratory Arousal Threshold and Lowers the Apnoea/Hypopnoea Index in Obstructive Sleep Apnoea Patients with a Low Arousal Threshold ». *Clinical Science (London, England: 1979)* 120, n° 12 (juin 2011): 505-14. <https://doi.org/10.1042/CS20100588>.

« Effective Compliance during the First 3 Months of Continuous Positive Airway Pressure | A European Prospective Study of 121 Patients | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine ». Consulté le 19 novembre 2021. <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.160.4.9802027>.

« Effects of a Short Course of Eszopiclone on Continuous Positive Airway Pressure Adherence: A Randomized Trial: Annals of Internal Medicine: Vol 151, No 10 ». Consulté le 17 novembre 2021. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00006>.

El Hachimi, K., N. Zaghba, H. Benjelloun, et N. Yassine. « Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et hypertension artérielle ». *Revue des Maladies Respiratoires* 35 (1 janvier 2018): A254. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.10.595>.

El-Sayed, Iman Hassan. « Comparison of Four Sleep Questionnaires for Screening Obstructive Sleep Apnea ». *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 61, n° 4 (octobre 2012): 433-41. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2012.07.003>.

F

« F. Chabolle "Traitement chirurgical du SAOS" ». Consulté le 24 septembre 2021. <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2014/10/07.pdf>.
Fatseas, Mélina, Charlotte Kervran, et Marc Auriacombe. « Troubles du sommeil et addictions : impact sur la qualité de vie et le risque de rechute ». *La Presse Médicale* 45, n° 12 (décembre 2016): 1164-69. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.01.022>.

Fettal, N., M. Taleb, et A. Taleb. « Le profil fonctionnel des sujets BPCO dans la ville de Sidi Del Abbes ». *Revue des Maladies Respiratoires*, 23e Congrès de Pneumologie de Langue Française, 36 (1 janvier 2019): A101-2. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.10.206>.

Fleetham, John, Najib Ayas, Douglas Bradley, Michael Fitzpatrick, Thomas K Oliver, Debra Morrison, Frank Ryan, et al. « Canadian Thoracic Society 2011 Guideline Update: Diagnosis and Treatment of Sleep Disordered Breathing ». *Canadian Respiratory Journal* 18, n° 1 (2011): 25-47. <https://doi.org/10.1155/2011/506189>.

Foley, D. J., A. A. Monjan, S. L. Brown, E. M. Simonsick, R. B. Wallace, et D. G. Blazer. « Sleep Complaints among Elderly Persons: An Epidemiologic Study of Three Communities ». *Sleep* 18, n° 6 (juillet 1995): 425-32. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.6.425>.

Foley, Daniel, Sonia Ancoli-Israel, Patricia Britz, et James Walsh. « Sleep Disturbances and Chronic Disease in Older Adults: Results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey ». *Journal of Psychosomatic Research* 56, n° 5 (mai 2004): 497-502. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.02.010>.

Force, Adult Obstructive Sleep Apnea Task. "Synthèse des recommandations de bonne pratique clinique: prise en charge du syndrome d'apnées-hypopnées de l'adulte obstructives du sommeil (SAHOS)." *Médecine du Sommeil* 7.4 (2010): 161-165

G

Gaillard, M., S. Mosnier-Thoumas, A. Berroneau, Y. Pucheu, F. Xuereb, et D. Breilh. « Médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez la personne âgée : état des lieux dans un service de cardiologie ». *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 52, n° 1 (1 mars 2017): 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.phclin.2016.02.002>.

Gaisl, Thomas, Sarah R. Haile, Sira Thiel, Martin Osswald, et Malcolm Kohler. « Efficacy of Pharmacotherapy for OSA in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis ». *Sleep Medicine Reviews* 46 (août 2019): 74-86. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.04.009>.

Gammoudi, Nouha, Ridha Ben Cheikh, Zied Affes, Ghazi Sakly, et Mohamed Dogui. « Valeur prédictive de l'échelle de somnolence d'Epworth au cours du syndrome d'apnées du sommeil ». *Revue Neurologique*, Journées de Neurologie de langue française 2016, 172 (1 avril 2016): A147. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.01.350>.

Geraads, A., P. d'Athis, L. Lerousseau, J. -J. Larzul, M. Bénichou, C. Guyonnaud, M. Figueredo, et al. « Traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) par orthèse d'avancée mandibulaire sur mesure, en première intention: quels résultats à moyen terme ? Étude prospective du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux (CPHG) ». *Revue de Pneumologie Clinique*, Carte blanche à l'Hôpital d'Instruction des Armées Percy (2e partie), 66, n° 5 (1 octobre 2010): 284-92.
<https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2009.12.014>.

Gourion, D. « Les traitements médicamenteux des troubles anxieux ». *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 161, n° 3 (1 avril 2003): 255-59.
[https://doi.org/10.1016/S0003-4487\(03\)00056-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4487(03)00056-8).

Guillou-Landreat, M., M. Grall-Bronnec, C. Victorri-Vigneau, et J.-L. Venisse. « Sujets âgés et benzodiazépines : de la consommation à la dépendance ». *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 8, n° 46 (août 2008): 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2008.07.002>.

H

H. Hilleret, L. Le Saint. « Réflexions sur l'usage des psychotropes chez la personne très âgée ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 25 janvier 2022.
<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-178/reflexions-sur-l-usage-des-psychotropes-chez-la-personne-tres-agee>.

H. Tran Minh, H. Nguyen Xuan Bich. « Role of Berlin questionnaire in screening of obstructive sleep apnea syndrome ». *JOURNAL OF FUNCTIONAL VENTILATION AND PULMONOLOGY* 3, n° 9 (30 octobre 2012). <https://doi.org/10.12699/jfvp.3.9.2012.26>.
Haimov, I., et P. Lavie. « Circadian Characteristics of Sleep Propensity Function in Healthy Elderly: A Comparison with Young Adults ». *Sleep* 20, n° 4 (avril 1997): 294-300.
<https://doi.org/10.1093/sleep/20.4.294>.

Haji, Akira, Ryuji Takeda, et Mari Okazaki. « Neuropharmacology of Control of Respiratory Rhythm and Pattern in Mature Mammals ». *Pharmacology & Therapeutics* 86, n° 3 (juin 2000): 277-304. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(00\)00059-0](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(00)00059-0).

HAS. « Évaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) ». Haute Autorité de Santé. Consulté le 24 septembre 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1761818/fr/evaluation-clinique-et-economique-des-dispositifs-medicaux-et-prestations-associees-pour-prise-en-charge-du-syndrome-d-apnees-hypopnees-obstructives-du-sommeil-sahos.

« HAS, "Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire" Juin 2015 ». Consulté le 14 octobre 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_arret_benzodiazepines_pour_mel_2015_06_16.pdf.

« HAS, avis de transparence OZAWADE ». Consulté le 19 juillet 2022.
<https://api.vidal.fr/data/avis/com/vidal/data/avis/090026e5803650a4.pdf>.

« HAS commission de la transparence solriamfetol ». Consulté le 19 juillet 2022.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/sunosi_24062020_synthese_ct18490.pdf.

Haute Autorité de Santé. « HAS, OZAWADE (pitolisant) ». Consulté le 26 juillet 2022.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3315446/fr/ozawade-pitolisant.

Hättenschwiler, J, et M Hatzinger. « Diagnostic des troubles du sommeil ». *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum*, 14 mars 2001. <https://doi.org/10.4414/fms.2001.04070>.
Herzog, Michael, et Randolph Riemann. « Alcohol Ingestion Influences the Nocturnal Cardio-Respiratory Activity in Snoring and Non-Snoring Males ». *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 261, n° 8 (septembre 2004): 459-62. <https://doi.org/10.1007/s00405-003-0704-x>.

Höjjer, U., J. Hedner, H. Ejnell, R. Grunstein, E. Odelberg, et M. Elam. « Nitrazepam in Patients with Sleep Apnoea: A Double-Blind Placebo-Controlled Study ». *The European Respiratory Journal* 7, n° 11 (novembre 1994): 2011-15.

I

Inserm. « Apnée du sommeil · Inserm, La science pour la santé ». Consulté le 15 novembre 2021. <https://www.inserm.fr/dossier/apnee-sommeil/>.

Inserm. « Hypertension artérielle (HTA) · Inserm, La science pour la santé ». Consulté le 15 novembre 2021. <https://www.inserm.fr/dossier/hypertension-arterielle-hta/>.

Kadotani, H., T. Kadotani, T. Young, P. E. Peppard, L. Finn, I. M. Colrain, G. M. Murphy, et E. Mignot. « Association between Apolipoprotein E Epsilon4 and Sleep-Disordered Breathing in Adults ». *JAMA* 285, n° 22 (13 juin 2001): 2888-90.
<https://doi.org/10.1001/jama.285.22.2888>.

K

Kamel, Nabil S., et Julie K. Gammack. « Insomnia in the Elderly: Cause, Approach, and Treatment ». *The American Journal of Medicine* 119, n° 6 (juin 2006): 463-69.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.051>.

Kirsch, Irving, Brett J Deacon, Tania B Huedo-Medina, Alan Scoboria, Thomas J Moore, et Blair T Johnson. « Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration ». Édité par Phillipa Hay. *PLoS Medicine* 5, n° 2 (26 février 2008): e45. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050045>.

Knauert, Melissa, Sreelatha Naik, M. Boyd Gillespie, et Meir Kryger. « Clinical Consequences and Economic Costs of Untreated Obstructive Sleep Apnea Syndrome ». *World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery* 1, n° 1 (septembre 2015): 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2015.08.001>.

Krakow, Barry, Dominic Melendrez, Emily Ferreira, James Clark, Teddy D. Warner, Brandy Sisley, et David Sklar. « Prevalence of Insomnia Symptoms in Patients With Sleep-Disordered Breathing ». *Chest* 120, n° 6 (1 décembre 2001): 1923-29. <https://doi.org/10.1378/chest.120.6.1923>.

Krakow, Barry, Victor A. Ulibarri, Edward A. Romero, et Natalia D. McIver. « A Two-Year Prospective Study on the Frequency and Co-Occurrence of Insomnia and Sleep-Disordered Breathing Symptoms in a Primary Care Population ». *Sleep Medicine* 14, n° 9 (1 septembre 2013): 814-23. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.02.015>.

Kribbs, Nancy Barone, Allan I. Pack, Lewis R. Kline, Philip L. Smith, Alan R. Schwartz, Norman M. Schubert, Susan Redline, John N. Henry, Joanne E. Getsy, et David F. Dinges. « Objective Measurement of Patterns of Nasal CPAP Use by Patients with Obstructive Sleep Apnea ». *American Review of Respiratory Disease* 147, n° 4 (avril 1993): 887-95. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.887>.

L

Landry, P., M. Gervais, et K.P. O'Connor. « Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine ». *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 166, n° 7 (août 2008): 585-94. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2008.06.008>.

Landry, Pierre, et Nicole Mainguy. « Conseils cliniques pour faciliter le sevrage des benzodiazépines ». *Santé mentale au Québec* 28, n° 2 (7 septembre 2004): 43-58. <https://doi.org/10.7202/008616ar>.

Larsson, Lars-Gunnar, Anne Lindberg, Karl A. Franklin, et Bo Lundbäck. « Gender Differences in Symptoms Related to Sleep Apnea in a General Population and in Relation to Referral to Sleep Clinic ». *Chest* 124, n° 1 (juillet 2003): 204-11. <https://doi.org/10.1378/chest.124.1.204>.

Lehert, P., et C. Causse. « Comparaison du Solriamfetol et du Pitolisant via une méta-analyse indirecte en termes d'efficacité, de tolérance et de rapport bénéfice/risque chez des patients souffrant d'apnée obstructive du sommeil avec somnolence diurne excessive ». *Revue des Maladies Respiratoires Actualités, 26e CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE*, 14, n° 1 (1 janvier 2022): 149. <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2021.11.235>.

Lemaire-Hurtel, Anne-Sophie, Jean-Pierre Goullé, Jean-Claude Alvarez, Patrick Mura, et Alain G. Verstraete. « Médicaments et conduite automobile ». *La Presse Médicale* 44, n° 10 (octobre 2015): 1055-63. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.03.007>.

Lemoine, P. « Sommeil, respiration et benzodiazépines : effets des benzodiazépines sur la respiration nocturne », s. d., 7.

Lepage, Catherine. « L'importance du suivi nutritionnel pour les patients atteints d'apnée du sommeil ». *Nutrition Science en évolution* 18, n° 1 (8 juillet 2020): 9-13. <https://doi.org/10.7202/1070392ar>.

Li, Chaoyang, Earl S. Ford, Guixiang Zhao, Janet B. Croft, Lina S. Balluz, et Ali H. Mokdad. « Prevalence of Self-Reported Clinically Diagnosed Sleep Apnea According to Obesity Status in Men and Women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2006 ». *Preventive Medicine* 51, n° 1 (juillet 2010): 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.03.016>.

Loewen, Andrea H.S., Michele Ostrowski, John Laprairie, Frances Maturino, Patrick J. Hanly, et Magdy Younes. « Response of Genioglossus Muscle to Increasing Chemical Drive in Sleeping Obstructive Apnea Patients ». *Sleep* 34, n° 8 (1 août 2011): 1061-73. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1162>.

Lopez, Elodie, Hélène Peyrière, Guillaume Jeanne, Laure-Hélène Lefort, Laura Jaubert, et Hélène Donnadiou-Rigole. « Évaluation du mésusage en benzodiazépines et des comorbidités associées chez les malades d'alcool ». *Thérapies* 73, n° 6 (1 décembre 2018): 574-75. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.09.017>.

M

Madjova, Christiana, Simeon Chokanov, et Mario Milkov. « Patients on Methadone Therapy and Sleep Apnea ». *Conference Proceedings*, n° 0 (31 décembre 2020): 57-61. Mahmoud, N., M. Loukil, N. Abid, S. Debbiche, et H. Ghrairi. « L'impact de l'obésité sur la sévérité du syndrome d'apnée du sommeil et sur la désaturation nocturne ». *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 24e Congrès CPLF, 12, n° 1 (1 janvier 2020): 260. <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.587>.

McARDLE, Nigel, Graham Devereux, Hassan Heidarnejad, Heather M. Engleman, Thomas W. Mackay, et Neil J. Douglas. « Long-Term Use of CPAP Therapy for Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159, n° 4 (avril 1999): 1108-14. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9807111>.

Megarbane, B, N Deye, et F Baud. « Apport des données expérimentales à la compréhension de la dépression respiratoire induite par les psychotropes ». *Réanimation* 13, n° 5 (juillet 2004): 334-42. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2004.03.018>.

Mendelson, Wallace B., Joseph V. Martin, et David M. Rapoport. « Effects of Buspirone on Sleep and Respiration ». *American Review of Respiratory Disease* 141, n° 6 (juin 1990): 1527-30. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/141.6.1527>.

Meslier, N. « Syndrome d'apnées du sommeil, diabète et insulino-résistance ». *Médecine du Sommeil*, SAS et syndrome métabolique, 4, n° 12 (1 juin 2007): 5-10. [https://doi.org/10.1016/S1769-4493\(07\)70041-9](https://doi.org/10.1016/S1769-4493(07)70041-9).

Meslier, N., C. Perrin, E. Orvoen-Frija, et C. Sattler. « Physiologie de la respiration au cours du sommeil normal ». *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 4, n° 3 (juillet 2012): 159-61. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(12\)70215-X](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(12)70215-X).

Meslier, N., S. Vol, B. Balkau, F. Gagnadoux, M. Cailleau, A. Petrella, J. L. Racineux, J. Tichet, et J. Tichet. « Prévalence des symptômes du syndrome d'apnées du sommeil. Étude dans une population française d'âge moyen ». *Revue des Maladies Respiratoires* 24, n° 3, Part 1 (1 mars 2007): 305-13. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(07\)91062-1](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(07)91062-1).

Meurice, Jean Claude, Elise Antone, Mylene Gilbert, Audrey Watrin, et Vanessa Bironneau. « Syndrome d'apnées obstructives du sommeil : le traitement par pression positive continue ». *La Presse Médicale* 46, n° 4 (avril 2017): 423-31. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.03.011>.

Modelon, Hugues, Elisabeth Frauger, Delphine Laurenceau, Xavier Thirion, Michel Mallaret, et Joëlle Micallef. « Abus et dépendances aux produits psychoactifs : étude de consommations à travers l'enquête OPPIDUM 2004 du réseau des CEIP ». *Thérapies* 62, n° 4 (juillet 2007): 337-46. <https://doi.org/10.2515/therapie:2007061>.

Mollo, J.-L. « Insomnie et syndrome d'apnée obstructive du sommeil : une liaison dangereuse ». *Médecine du Sommeil* 11, n° 4 (octobre 2014): 197-205. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2014.10.003>.

Montesi, Sydney B., Bradley A. Edwards, Atul Malhotra, et Jessie P. Bakker. « The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *Journal of Clinical Sleep Medicine* 08, n° 05 (15 octobre 2012): 587-96. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2170>.

N

Naccache, François, et Florence Vorspan. « Stratégies de sevrage de benzodiazépines en ambulatoire. Revue de la littérature ». *La Presse Médicale*, Dossier thématique. Toute la vérité sur les benzodiazépines, 47, n° 10 (1 octobre 2018): 899-912. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.10.007>.

Nahar, Limon Khatun, Kevin G Murphy, et Sue Paterson. « Misuse and Mortality Related to Gabapentin and Pregabalin Are Being Under-Estimated: A Two-Year Post-Mortem Population Study ». *Journal of Analytical Toxicology* 43, n° 7 (23 août 2019): 564-70. <https://doi.org/10.1093/jat/bkz036>.

O

Ohayon, Maurice M., Mary A. Carskadon, Christian Guilleminault, et Michael V. Vitiello. « Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters from Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values across the Human Lifespan ». *Sleep* 27, n° 7 (1 novembre 2004): 1255-73. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>.

Onal, E., et M. Lopata. « Periodic Breathing and the Pathogenesis of Occlusive Sleep Apneas ». *The American Review of Respiratory Disease* 126, n° 4 (octobre 1982): 676-80. <https://doi.org/10.1164/arrd.1982.126.4.676>.

P

Peppard, Paul E., Diane Austin, et Richard L. Brown. « Association of Alcohol Consumption and Sleep Disordered Breathing In Men And Women ». *Journal of Clinical Sleep Medicine* 03, n° 03 (15 avril 2007): 265-70. <https://doi.org/10.5664/jcsm.26795>.

pharmacomedicale.org. « Benzodiazépines ». Consulté le 5 octobre 2021. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>.

pharmacomédicale.org. « Buspirone ». Consulté le 21 février 2022. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/buspirone>.

Piovezan, Ronaldo D., Camila Kase, Renato Moizinho, Sergio Tufik, et Dalva Poyares. « Gabapentin Acutely Increases the Apnea-Hypopnea Index in Older Men: Data from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study ». *Journal of Sleep Research* 26, n° 2 (avril 2017): 166-70. <https://doi.org/10.1111/jsr.12495>.

Poly, Tahmina Nasrin, Md. Mohaimenul Islam, Hsuan-Chia Yang, et Yu-Chuan (Jack) Li. « Association entre prise de benzodiazépines et risque de fracture de la hanche chez la personne âgée : méta-analyse d'études observationnelles ». *Revue du Rhumatisme* 87, n° 3 (1 mai 2020): 210-20. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2020.01.035>.

Portier, F., A. Portmann, E. Delagrée, D. Benhamou, et J. F. Muir. « Diagnostic du syndrome des apnées du sommeil par polysomnographie (PSG) a domicile versus laboratoire ». *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology* 6, n° 26 (1996): 441-42.

Prasad, Bharati, Miodrag Radulovacki, Christopher Olopade, James J. Herdegen, Thomas Logan, et David W. Carley. « Prospective Trial of Efficacy and Safety of Ondansetron and Fluoxetine in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome ». *Sleep* 33, n° 7 (1 juillet 2010): 982-89.

Prime, I. "Les orthèses d'avancée mandibulaire dans le traitement du SAOS de l'adulte." *La Lettre d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 329 (2012): 16-21.

Haute Autorité de Santé. « Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? » Consulté le 7 octobre 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete

Quevillon, France, et Marc-André Bédard. « Benzodiazépines : conséquences sur le fonctionnement mnésique des personnes âgées ». *Santé mentale au Québec* 28, n° 2 (7 septembre 2004): 23-41. <https://doi.org/10.7202/008615ar>.

R

Raux, M, M Fiamma, T Similowski, et C Straus. « Contrôle de La Ventilation : Physiologie et Exploration En Réanimation ». *Réanimation* 16, n° 6 (octobre 2007): 511-20. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2007.09.008>.

Redline, Susan, et Peter V. Tishler. « The Genetics of Sleep Apnea ». *Sleep Medicine Reviews* 4, n° 6 (décembre 2000): 583-602. <https://doi.org/10.1053/smr.2000.0120>.

Réseau morphée. « Quelques conseils pour mieux vivre avec sa PPC ». Réseau Morphée. Consulté le 12 février 2022. <https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/insomnies-apnees/apnees-sommeil/conseils-ppc>.

« Résumé des caractéristiques du produit - ZOLPIDEM CRISTERS 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments ». Consulté le 22 octobre 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69329603&typedoc=R>.

« Résumé des caractéristiques du produit - ZOPICLONE SANDOZ 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments ». Consulté le 22 octobre 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66473032&typedoc=R>.

Revet, Alexis, Antoine Yronji, et François Montastruc. « [Good practices in prescribing benzodiazepines] ». *Presse Medicale (Paris, France: 1983)* 47, n° 10 (octobre 2018): 872-77. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.10.008>.

Revol, Bruno, Ingrid Jullian-Desayes, Sébastien Bailly, Michel Mallaret, Renaud Tamisier, Marie-Sara Agier, Frédéric Lador, Marie Joyeux-Faure, et Jean-Louis Pépin. « Baclofen and Sleep Apnoea Syndrome: Analysis of VigiBase, the WHO Pharmacovigilance Database ». *European Respiratory Journal* 51, n° 1 (janvier 2018): 1701855. <https://doi.org/10.1183/13993003.01855-2017>.

Revol, Bruno, Ingrid Jullian-Desayes, Sébastien Bailly, Lucas Regnaut, Renaud Tamisier, Jean-Louis Pepin, et Marie Joyeux-Faure. « What Is the Best Treatment Strategy for Obstructive Sleep Apnoea-Related Hypertension? » *Hypertension Research* 41, n° 12 (décembre 2018): 1070-72. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0114-5>.

Robert, Clémence. « Syndrome d'apnées du sommeil : existe-t-il une corrélation directe entre la perte de poids et l'amélioration de la somnolence diurne ? Etude d'une population de sujets obèses porteurs d'un syndrome d'apnées du sommeil léger à modéré ». Exercice, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2018. <http://thesesante.ups-tlse.fr/2635/>.

Rouleau, Annick, Chantal Proulx, Kieron O'Connor, Claude Bélanger, et Gilles Dupuis. « Usage des benzodiazépines chez les personnes âgées : état des connaissances ». *Santé mentale au Québec* 28, n° 2 (7 septembre 2004): 149-64. <https://doi.org/10.7202/008621ar>.

S

Santé, Ministère des Solidarités et de la, et Ministère des Solidarités et de la Santé. « Le bon usage des benzodiazépines par les professionnels de santé ». Ministère des Solidarités et de la Santé, 14 octobre 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/bon-usage-par-les-professionnels/article/le-bon-usage-des-benzodiazepines-par-les-professionnels-de-sante>.

Sauzeau, Jean-Baptiste. « Impact des troubles du sommeil sur les processus de consolidation des apprentissages dépendants du sommeil chez l'enfant », s. d., 275.
Schweitzer, Paula K., Russell Rosenberg, Gary K. Zammit, Mark Gotfried, Dan Chen, Lawrence P. Carter, Hao Wang, et al. « Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 199, n° 11 (juin 2019): 1421-31.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201806-1100OC>.

Senaratna, Chamara V., Jennifer L. Perret, Melanie C. Matheson, Caroline J. Lodge, Adrian J. Lowe, Raisa Cassim, Melissa A. Russell, John A. Burgess, Garun S. Hamilton, et Shyamali C. Dharmage. « Validity of the Berlin Questionnaire in Detecting Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Sleep Medicine Reviews* 36 (1 décembre 2017): 116-24. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2017.04.001>.

Serge, AGOSTINI, ALDIGHIERI René, FAVRE Roger, et FIECHI Marius. « Dépistage du SAHOS : Comparaison de l'efficacité de trois questionnaires (STOP BANG, BOX-2, ESS) dans l'identification des patients à risque. », s. d., 79.

Sharma, S. K., C. Vasudev, S. Sinha, A. Banga, R. M. Pandey, et K. K. Handa. « Validation of the Modified Berlin Questionnaire to Identify Patients at Risk for the Obstructive Sleep Apnoea Syndrome ». *The Indian Journal of Medical Research* 124, n° 3 (septembre 2006): 281-90.

Shochat, Tamar, Jose Loreda, et Sonia Ancoli-Israel. « Sleep Disorders in the Elderly ». *Current Treatment Options in Neurology* 3, n° 1 (février 2001): 19-36.
<https://doi.org/10.1007/s11940-001-0021-x>.

Société de Pneumologie de Langue Française, Société Française d'Anesthésie Réanimation, Société Française de Cardiologie, Société Française de Médecine du Travail, Société Française d'ORL, Société de Physiologie, et Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil. « [Recommandations for clinical practice. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in adults] ». *Revue Des Maladies Respiratoires* 27, n° 7 (septembre 2010): 806-33. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.05.011>.

« Société Française d'alcoologie, "recommandation de bonne pratique" ». Consulté le 19 octobre 2021. <http://www.charentes.synlab.fr/Media/PDF/BIOPAJ/BIOPAJ-Mesusage-de-lalcool.pdf>.

somniplanet.com. « Ventilation En Pression Positive Continue (PPC) – Principe, Bénéfices, Intolérance à La Pression, Fuite Au Masque, Sécheresse Nasale, Sécheresse Buccale ». Somni Planet. Consulté le 11 février 2022. <https://www.somniplanet.com/quels-sont-les-benefices-et-effets-secondaires-du-traitement-par-pression-positive-continue-ppc/>.

VIDAL. « SUNOSI 150 mg cp pellic ». Consulté le 19 juillet 2022.
<https://www.vidal.fr/medicaments/sunosi-150-mg-cp-pellic-209441.html>.

Swortfiguer, D., H. Cissoko, B. Giraudeau, A.P. Jonville-Béra, L. Bensouda, et E. Autret-Leca. « Retentissement néonatal de l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse ».

Archives de Pédiatrie 12, n° 9 (septembre 2005): 1327-31.
<https://doi.org/10.1016/j.arcped.2005.03.055>.

T

Thunström, Erik, Karin Manhem, Annika Rosengren, et Yüksel Peker. « Blood Pressure Response to Losartan and Continuous Positive Airway Pressure in Hypertension and Obstructive Sleep Apnea ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 193, n° 3 (février 2016): 310-20. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0998OC>.

U

Underner, M., J. Paquereau, et J. -C. Meurice. « Tabagisme et troubles du sommeil ». *Revue des Maladies Respiratoires* 23, n° 3, Supplement 1 (1 juin 2006): 67-77.
[https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(06\)71589-3](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(06)71589-3).

V

Vecchierini, M. F., U. Kilic-Huck, et M. A. Quera-Salva. « La Mélatonine (MEL) et Son Utilisation Dans Les Pathologies Neurologiques et l'insomnie : Recommandations de La Société Française de Recherche et de Médecine Du Sommeil (SFRMS) ». *Médecine Du Sommeil*, 637528320000000000. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2021.04.001>.

VIDAL. « CIRCADIN 2 mg cp LP ». VIDAL. Consulté le 17 janvier 2022.
<https://www.vidal.fr/medicaments/circadin-2-mg-cp-lp-83685.html>.

VIDAL « Recommandations Apnées obstructives du sommeil (syndrome d') ». VIDAL. Consulté le 26 juillet 2022. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/apnees-obstructives-du-sommeil-syndrome-d-3582.html>.

VIDAL. « VIDAL : OZAWADE 18 mg cp pellic ». Consulté le 19 juillet 2022.
<https://www.vidal.fr/medicaments/ozawade-18-mg-cp-pellic-229359.html>.

Vigneaud, Fanny Magne. « Évolution et facteurs prédictifs d'amélioration du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) après chirurgie bariatrique par court-circuit gastrique dans une population d'obèses grade 2 et 3 ». Other, Université de Lorraine, 2016. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01947109>.

Vonthron, R., C. Schaller, D. Danielou, C. Riviere, Y. Gros, M. Mazioschek, I. Czaja, et Y. Hode. « Le syndrome d'apnée du sommeil est présent chez 10 % des personnes avec un handicap psychique ». *European Psychiatry* 30, n° S2 (novembre 2015): S126-S126.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.245>.

W

Wang, David, Harry Teichtahl, Olaf Drummer, Cathy Goodman, Gaye Cherry, David Cunnington, et Ian Kronborg. « Central Sleep Apnea in Stable Methadone Maintenance Treatment Patients ». *Chest* 128, n° 3 (septembre 2005): 1348-56.
<https://doi.org/10.1378/chest.128.3.1348>.

Wang, Jiahe, Siyuan Yang, Xiang Li, Tianyi Wang, Zhongmou Xu, Xiang Xu, Heng Gao, et Gang Chen. « Efficacy and Safety of Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Narcolepsy and Obstructive Sleep Apnea: Findings from Randomized Controlled Trials ». *Sleep Medicine* 79 (1 mars 2021): 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.12.039>.

Weitzenblum, E., A. Chaouat, R. Kessler, M. Canuet, et S. Hirschi. « L' "Overlap Syndrome" : association de bronchopneumopathie chronique obstructive et de syndrome d'apnées obstructives du sommeil ». *Revue des Maladies Respiratoires* 27, n° 4 (1 avril 2010): 329-40. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.03.002>.

Winokur, Andrew, Michael J Sateia, J.Boyd Hayes, Wendy Bayles-Dazet, Mary M MacDonald, et Keith A Gary. « Acute Effects of Mirtazapine on Sleep Continuity and Sleep Architecture in Depressed Patients: A Pilot Study ». *Biological Psychiatry* 48, n° 1 (juillet 2000): 75-78. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00882-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00882-9).

Woodward, Michael. « Hypnosedatives in the Elderly: A Guide to Appropriate Use ». *CNS Drugs* 11, n° 4 (1999): 263-79. <https://doi.org/10.2165/00023210-199911040-00003>.
Yamada, Kathryn A., Wesley P. Norman, Paul Hamosh, et Richard A. Gillis. « Medullary Ventral Surface GABA Receptors Affect Respiratory and Cardiovascular Function ». *Brain Research* 248, n° 1 (septembre 1982): 71-78. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)91148-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)91148-9).

Y

Young, T., L. Evans, L. Finn, et M. Palta. « Estimation of the Clinically Diagnosed Proportion of Sleep Apnea Syndrome in Middle-Aged Men and Women ». *Sleep* 20, n° 9 (septembre 1997): 705-6. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.9.705>.

Young, Terry, Laurel Finn, Diane Austin, et Andrea Peterson. « Menopausal Status and Sleep-Disordered Breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 167, n° 9 (1 mai 2003): 1181-85. <https://doi.org/10.1164/rccm.200209-1055OC>.

Young, Terry, Paul E. Peppard, et Daniel J. Gottlieb. « Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: A Population Health Perspective ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 165, n° 9 (1 mai 2002): 1217-39. <https://doi.org/10.1164/rccm.2109080>.

Young, Terry, James Skatrud, and Paul E. Peppard. "Facteurs de risque d'apnees obstructives du sommeil chez l'adulte." *JAMA-français* 291.5 (2004): 266.

ANNEXES

Annexe 1 : Exemples d'activités physiques en fonction de leur intensité¹⁸⁸ :



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Exemples d'activités physiques en fonction de leur intensité

Tableau d'exemples d'activités physiques (marche, vie quotidienne, loisirs, sports) en fonction de leur intensité d'après la SFN, 2005

Intensité	Exemples d'activités	Durée
Faible	Marche lente (4 km/h)	45 minutes
	Laver les vitres ou la voiture, faire la poussière, entretien mécanique	
	Pétanque, billard, bowling, Frisbee, voile, golf, volley-ball, tennis de table (en dehors de la compétition)	
Modérée	Marche rapide (6 km/h)	30 minutes
	Jardinage léger, ramassage de feuilles, port de charges de quelques kg	
	Danse de salon	
	Vélo ou natation « plaisir », aqua-gym, ski alpin	
Élevée	Marche en côte, randonnée en moyenne montagne	20 minutes
	Bêcher, déménager	
	Jogging (10 km/h), VTT, natation « rapide », saut à la corde, football, basket-ball, sports de combat, tennis (en simple), squash	

Les durées mentionnées de façon indicative sont celles correspondant à un volume d'activité physique équivalent à 30 minutes d'activité d'intensité modérée

¹⁸⁸ « annexe_4_exemples_dactivites_physiques.pdf », consulté le 16 octobre 2022, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/annexe_4_exemples_dactivites_physiques.pdf.

 HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ Fiche de conseils pour l'alimentation	
Conseils diététiques	
Limiter la consommation des aliments à forte densité énergétique, riches en lipides ou en sucres, et les boissons sucrées ou alcoolisées	
Choisir des aliments de faible densité énergétique (fruits, légumes), boire de l'eau	
Contrôler la taille des portions *	
Diversifier les choix alimentaires en mangeant de tout (ne pas éliminer les aliments préférés mais en manger modérément)	
Manger suffisamment et lentement à l'occasion des repas, ne pas manger debout, mais assis bien installé à une table, si possible dans la convivialité	
Structurer les prises alimentaires en repas et en collations en fonction des nécessités du mode de vie du sujet (en général, 3 repas principaux et une collation éventuelle), ne pas sauter de repas pour éviter les grignotages entre les repas favorisés par la faim	
Rassurer le patient quant à son droit au plaisir de manger, la convivialité des repas est souhaitable	
Conseils pour l'acquisition des aliments	
Prévoir les menus pour le nombre de convives	
Faire une liste de courses	
Faire ses courses sans avoir faim	
Éviter d'acheter des aliments consommables sans aucune préparation	
Apprendre à lire les étiquettes d'information sur les emballages	
Conseils pour la préparation des aliments	
Cuisiner si possible soi-même ou indiquer clairement les consignes à la personne qui cuisine	
Proposer la même alimentation pour toute la famille (seules les quantités vont varier)	
Utiliser les produits de saison	
Limiter l'utilisation de matière grasse pour la cuisson	
Cuisiner des quantités adaptées. Limiter la taille des plats. S'il y a des restes, proposer de les accommoder pour le repas suivant	
Conseils pour les repas	
Se consacrer au repas, être attentif à son assiette	
Prêter attention aux sensations perçues lorsqu'on mange (est-ce acide, amer, sucré, chaud ?)	
Servir à l'assiette ; remplir les assiettes avant de les apporter sur la table (éviter de laisser le plat sur la table). Ne pas se resservir	
Déposer les couverts entre chaque bouchée en cas de tachyphagie †	
Utiliser des assiettes de diamètre standard (ou petit) pour obtenir une taille des portions adaptée	
Conseils entre les repas	
Proposer aux personnes qui mangent en réaction à des émotions négatives (déception, ennui, nervosité) un comportement incompatible avec le fait de manger comme téléphoner ou se doucher ou faire une promenade	
Éviter d'acheter ou stocker en quantité les aliments habituellement consommés lors des prises alimentaires extra-prandiales (grignotage)	
En cas de perte de contrôle, préférer les aliments à faible densité calorique. Accepter de ne pas se cacher et de prendre le temps de déguster lentement	

* : il existe un document iconographique conçu pour aider à l'estimation des quantités consommées (Portions alimentaires : manuel photos pour l'estimation des quantités) ; † : comportement alimentaire caractérisé par l'ingestion rapide d'aliments.

¹⁸⁹ « annexe_3_fiche_de_conseils_pour_l'alimentation.pdf », consulté le 16 octobre 2022, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/annexe_3_fiche_de_conseils_pour_l'alimentation.pdf.

Annexe 3 : Questionnaire complet utilisé en officine

Date et heure.....

Numérotation.....

Questionnaire sur l'apnée du sommeil

Oui Non Vous arrive-t-il de ronfler ? 1 point

Intensité du ronflement

- Fort comme la respiration
- Fort comme la parole
- Plus fort que la parole 1 point
- Très fort 1 point

Fréquence du ronflement

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

Ronflez-vous fort

Suffisamment fort pour qu'on vous entende à travers une porte fermée ou que votre partenaire vous donne des coups de coude parce que vous ronflez la nuit ?

- Oui 1 point
- Non

Score ronflement....

Oui Non Fatigue et somnolence ?

Vous sentez-vous souvent fatigué(e), épuisé(e) ou somnolent(e) pendant la journée (comme par exemple s'endormir au volant) ?

Etes-vous fatigué après avoir dormi ?

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

Pages 1 /4

Date et heure.....

Numérotation.....

Etes-vous fatigué durant la journée

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

Vous êtes-vous déjà endormi en conduisant ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

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

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

Score somnolence

Oui Non Pause respiratoire ?

Quelqu'un a-t-il observé que vous arrêtiez de respirer ou que vous vous étouffiez/suffoquiez pendant votre sommeil ?

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

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

Pages 2 /4

Date et heure.....

Numérotation.....

Oui Non Hypertension artérielle

Êtes-vous atteint(e) d'hypertension artérielle ou êtes-vous traité(e) pour ce problème ?

Score HTA.....

Oui Non Indice de Masse Corporelle supérieur à 30 kg/m² ?

Taille Poids IMC

Oui Non Avez-vous plus de 50 ans ?

Oui Non Tour de cou important ? (mesuré au niveau de la pomme d'Adam)

Pour les hommes, votre tour de cou est-il supérieur ou égal à 43 cm ?

Pour les femmes, votre tour de cou est-il supérieur ou égal à 41 cm ?

Oui Non Êtes-vous de sexe masculin ?

Antécédents et traitements

Oui Non Présentez-vous une anomalie des voies respiratoires ou de la mâchoire ?

Oui Non Avez-vous une apnée du sommeil diagnostiqué ?

Oui Non Êtes-vous appareillé pour votre apnée du sommeil ?

Oui Non Êtes-vous atteint(e) de BPCO ou d'asthme ou êtes-vous traité(e) pour ce problème ?

Oui Non Êtes-vous atteint(e) de diabète ou êtes-vous traité(e) pour ce problème ?

Quels sont les médicaments que vous prenez au quotidien ?

.....

Quelle(s) benzodiazépine(s) prenez-vous ?

.....

Pour quelle(s) pathologie(s) ou pour quelle(s) indication(s) prenez-vous une benzodiazépine ?

.....

Depuis que vous prenez une benzodiazépine, avez-vous noté :

Une augmentation de la fréquence des ronflements ? Oui Non

Une augmentation de l'intensité des ronflements ? Oui Non

Pages 3 /4

Date et heure.....

Numérotation.....

Une augmentation de la fréquence des apnées du sommeil ?	Oui	Non
Une augmentation de l'intensité des apnées du sommeil ?	Oui	Non
Une somnolence/fatigue augmenté durant la journée ?	Oui	Non

Quels est votre consommation de tabac ? (en paquet par mois)

.....

Quels est votre consommation d'alcool ? (en verre par semaine)

.....

Evaluation de l'impact de l'apnée du sommeil

Répondre par :

0 = jamais

1 = faible risque de somnoler

2 = risque modéré

3 = risque élevé

« Pensez-vous être susceptible de vous endormir dans les situations suivantes ? » :

..... -Assis en train de lire

..... -Devant la télévision.

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

..... -Assis comme passager pour un trajet d'une heure sans interruption (voiture).

..... -En position allongée pour une sieste dans l'après-midi lorsque les circonstances le permettent.

..... -En position assise au cours d'une discussion avec quelqu'un.

..... -Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage.

..... -Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool.

Date et heure.....

Numérotation.....

RESULTATS

Test de BERLIN (en bleu)

Une catégorie est positive si son score est supérieur ou égal à 2 :

Score ronflement

Score somnolence

HTA ?

Sujet à haut risque : 2 ou 3 catégories positives

Sujet à faible risque : 0 ou 1 catégorie positive

Test STOP-BANG (en vert)

Faible risque d'AOS : Réponse « oui » à 0-2 questions

Risque moyen d'AOS : Réponse « oui » à 3-4 questions

Risque élevé d'AOS : Réponse « oui » à 5-8 questions

ou Oui à au moins 2 des 4 premières questions + sexe masculin

ou Oui à au moins 2 des 4 premières questions + IMC > 35 kg/m²

ou Oui à au moins 2 des 4 premières questions + tour de cou (43 cm chez l'homme, 41 cm chez la femme)

Test d'EPWORTH (en orange)

Un score > 10 témoigne d'une somnolence diurne accrue.

Répondre par :

0 = jamais

1 = faible risque de somnoler

2 = risque modéré

3 = risque élevé

Score

SYNDROME D'APNEE OBSTRUCTIVE DU SOMMEIL CHEZ LE PATIENT TRAITE PAR BENZODIAZEPINE : ETUDE OBSERVATIONNELLE A L'OFFICINE

Par Vincent TURPIN
DIRECTEUR DE THESE : Bruno GUIARD

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER, FACULTE DE
SANTÉ : DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES le 09/12/22

RESUME en français

Le Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil (SAOS) est une maladie encore très mal diagnostiquée, se caractérisant par des pauses respiratoires durant le sommeil. Ce syndrome est à l'origine d'un ensemble de symptômes invalidants tels que des réveils nocturnes, des ronflements ou encore une somnolence diurne.

Ces symptômes ont pour conséquence directe une altération de la qualité de vie du patient : sommeil agité, baisse des capacités cognitives, irritabilité, tendance à l'humeur dépressive.

Les benzodiazépines présentent une contre-indication chez les patients atteints de SAOS en raison de leurs effets dépresseurs du système respiratoire et myorelaxants. Ainsi, cette classe de médicament provoque une augmentation de la fréquence et de la gravité des épisodes apnéiques durant le sommeil, exacerbant ainsi les signes de la maladie.

Dans un contexte où le SAOS est mal diagnostiqué et où les symptômes de cette maladie peuvent être facilement confondus avec un état anxieux ou dépressif, il existerait un risque de prescription de benzodiazépine chez cette population de patients notamment ceux qui ignorent souffrir de cette pathologie.

Ce mauvais diagnostic pourrait avoir des conséquences néfastes, aggravant la symptomatologie du patient, et ainsi augmenter les risques de complications cardiovasculaires dont l'hypertension artérielle et métaboliques tels que l'obésité.

Cette thèse vise à mettre en lumière le lien entre les symptômes du SAOS et les indications des benzodiazépines. Ce manuscrit porte également une attention particulière sur les conséquences que peuvent avoir certaines prescriptions sur cette maladie et si cette interaction est réellement présente sur le terrain.

Nous aborderons ensuite, les moyens de prévenir et de détecter cette interaction en officine afin d'améliorer la qualité de vie du patient SAOS.

DISCIPLINE administrative : science pharmaceutique

MOTS-CLES :

Benzodiazépine, apnée obstructive du sommeil, SAOS, interaction, Questionnaire STOP-BANG, Epworth, Berlin, conseils, prise en charge du patient

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35 chemin des Maraichers, 31062 Toulouse Cedex 09

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN PATIENTS TREATED WITH BENZODIAZEPINES: AN OBSERVATIONAL STUDY IN PHARMACIES

By Vincent TURPIN
THESIS DIRECTOR : Bruno GUIARD

ABSTRACT

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA) is a disease that is still very poorly diagnosed, characterized by breathing pauses during sleep. This syndrome is at the origin of a set of disabling symptoms such as nocturnal awakenings, snoring or daytime sleepiness. The direct consequence of these symptoms is an alteration in the patient's quality of life: restless sleep, decreased cognitive abilities, irritability, and a tendency to depressed mood. Benzodiazepines are contraindicated in patients with OSA because of their respiratory depressant and muscle relaxant effects. Thus, this class of drugs causes an increase in the frequency and severity of apneic episodes during sleep, thereby exacerbating the signs of the disease.

In a context where OSA is poorly diagnosed and where the symptoms of this disease can be easily confused with an anxious or depressive state, there is a risk of prescribing benzodiazepines in this patient population, especially those who are unaware of suffering from this pathology.

This misdiagnosis could have harmful consequences, aggravating the patient's symptomatology, and thus increasing the risks of cardiovascular complications such as arterial hypertension and metabolic complications such as obesity.

This thesis aims to highlight the link between OSA symptoms and benzodiazepine indications. This manuscript also focuses on the consequences that certain prescriptions may have on this disease and whether this interaction is really present in the field, via a questionnaire carried out in pharmacies.

We will then discuss how to prevent and detect this interaction in the pharmacy in order to improve the quality of life of the OSA patient.

KEYWORDS :

Benzodiazepine, obstructive sleep apnea, OSA, interaction, STOP-BANG Questionnaire, Epworth, Berlin

ADMINISTRATIVE DISCIPLINE : science pharmaceutique

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35 chemin des Maraichers, 31062 Toulouse
Cedex 09