

Stratégie thérapeutique du SAHOS intégrant les traitements associés ?

M.-F. Vecchierini^a, J.-P. Laaban^b, M. Desjobert^c, F. Gagnadoux^d,
F. Chabolle^e, J.-C. Meurice^f, M. Sapène^g, P. Serrier^h, P. Lévyⁱ

Réduction pondérale et SAHOS

L'obésité est très fréquemment associée au SAHOS. La prévalence de l'obésité chez les patients ayant un SAHOS est de l'ordre de 70 %. L'obésité est un facteur de risque majeur de SAHOS, en particulier l'obésité massive ou sévère, et l'obésité abdominale. Le gain de poids est associé à une augmentation de l'index d'apnée-hypopnée (IAH) et la perte de poids est associée à une diminution de l'IAH [1]. La variation de l'IAH est d'autant plus importante que la variation du poids est importante.

L'analyse de la littérature qui a été effectuée n'inclut donc que des études comportant une évaluation objective du SAHOS par polysomnographie ou polygraphie ventilatoire nocturne, avant et après réduction pondérale obtenue par une chirurgie de l'obésité ou des conseils alimentaires. Les études portant sur des patients dont le diagnostic de SAHOS repose sur des critères uniquement cliniques, et les études n'indiquant pas de façon précise les critères diagnostiques du SAHOS ont été exclues de l'analyse.

Les études répondant à ces critères ayant évalué les effets de la chirurgie de l'obésité sur le SAHOS sont des études prospectives sans groupe contrôle et des séries de cas rétrospectives [2-8]. Il n'y a aucune étude randomisée de niveau 1 ou 2. La diminution du poids est variable suivant les études, de 27 à 35 %, supérieure à 30 % dans sept études. La diminution de l'IAH est importante, de 59 à 94 %. Une guérison du SAHOS (définie par un IAH < 10 ou une amélioration permettant l'arrêt de la PPC) est obtenue chez 46 à 74 % des patients (données précisées dans six études). Ces études n'ont pas montré de corrélation entre la diminution de l'IAH après chirurgie

^a Unité fonctionnelle : exploration et prise en charge des troubles du sommeil et de la vigilance, Hôtel-Dieu, Groupement hospitalier universitaire Ouest, Paris, France.

^b Service de Pneumologie, Hôtel-Dieu, Groupement hospitalier universitaire Ouest, Paris, France.

^c Service de Pneumologie-Allergologie, CH, Laval, France.

^d Département de Pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France.

^e Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale, Hôpital Foch, Paris, France.

^f Service de Pneumologie, CHU, Poitiers, France.

^g Cabinet de Pneumologie, Bordeaux, France.

^h Service de Pneumologie, Hôtel-Dieu, Groupement hospitalier universitaire Ouest, Paris, France.

ⁱ Laboratoire EFCR, Pôle Rééducation et Physiologie, CHU Michallon, Grenoble, France.

Correspondance : Patrick Lévy,
Laboratoire EFCR, Pôle Rééducation et
Physiologie, CHU Michallon,
BP 217, 38043 Grenoble cedex 09.
PLévy@chu-grenoble.fr

et l'IMC préopératoire, ni de corrélation entre la diminution de l'IAH après chirurgie et la diminution de l'IMC après chirurgie. Dans ces études, de nombreux patients ont refusé la polysomnographie postopératoire, les motifs invoqués étant le coût élevé de l'examen, les contraintes professionnelles, l'amélioration clinique et l'arrêt de la PPC. Il peut donc en résulter une sous-estimation de l'efficacité de la chirurgie de l'obésité sur le SAHOS. La réduction pondérale obtenue par le traitement chirurgical de l'obésité (gastroplastie ou by-pass gastrique), est le plus souvent importante et entraîne une diminution souvent marquée de l'IAH, avec, dans un pourcentage important de cas, une guérison du SAHOS permettant l'arrêt de la PPC.

Des études ont évalué les effets de la réduction pondérale obtenue par des conseils alimentaires sur le SAHOS [1, 9-15]. Il n'y a aucune étude de niveau 1 ou 2 ayant randomisé conseils alimentaires *vs* suivi simple. Il y a une étude de cohorte longitudinale de niveau 2, des études comparatives non randomisées *vs* groupe contrôle de niveau 3 et des études prospectives sans groupe contrôle de niveau 3.

La diminution du poids est variable suivant les études, de 3 à 18 %, supérieure à 10 % dans sept études. La diminution de l'IAH est d'importance variable, de 15 à 70 %. Une guérison du SAHOS (définie par un IAH < 10 ou une amélioration permettant l'arrêt de la PPC) est possible, rarement obtenue, souvent non précisée. La réduction pondérale obtenue par la prise en charge diététique est le plus souvent modérée, et ses effets sur le SAHOS sont d'importance variable, souvent modestes et permettant rarement d'arrêter la PPC.

Il a été montré que l'amélioration ou la guérison du SAHOS obtenue par une réduction pondérale médicale ou chirurgicale n'est pas acquise de façon définitive. Le SAHOS peut récidiver ou s'aggraver plusieurs années plus tard, essentiellement en cas de reprise pondérale, et parfois même alors que le poids n'a pas augmenté.

RECOMMANDATION 76

Il est recommandé que tout patient ayant un SAHOS associé à une obésité ou à un surpoids puisse bénéficier de conseils alimentaires, idéalement dans le cadre d'une prise en charge nutritionnelle globale (grade C).

RECOMMANDATION 77

Il est recommandé d'évaluer de façon objective les effets à court terme de la réduction pondérale médicale ou chirurgicale sur le SAHOS par une polygraphie ou par une polysomnographie (grade C).

RECOMMANDATION 78

Un suivi à long terme du SAHOS, clinique et si besoin polygraphique, est recommandé après réduction pondérale médicale ou chirurgicale (grade C).

Traitements pharmacologiques et SAHOS

Traitement pharmacologique du SAHOS

Différentes molécules ont été testées dans le SAHOS depuis le milieu des années 80 [16]. Au cours du SAHOS, la ventilation et la fonction des voies aériennes supérieures sont normales à l'éveil, ce qui suggère que l'on puisse modifier pharmacologiquement les anomalies neurochimiques cérébrales associées aux apnées survenant au cours du sommeil. Cependant, jusqu'à présent, les thérapeutiques pharmacologiques testées dans le SAHOS, ont essentiellement été des stimulants ventilatoires et des médicaments réduisant ou supprimant le sommeil paradoxal. De plus, il existe de multiples limitations méthodologiques dans la plupart de ces études. Les effectifs sont très restreints, avec des puissances statistiques très insuffisantes. La grande majorité de ces études sont limitées dans leur interprétation par la variabilité de l'IAH d'une nuit à l'autre et a, de plus, peu ou pas pris en compte l'existence éventuelle de répondeurs et d'un effet dose. De plus, l'amélioration des symptômes ou des comorbidités a été exceptionnellement prise en compte, en particulier du fait des faibles effectifs.

Les thérapeutiques évaluées [17-19] dans le cadre du syndrome d'apnées ont été essentiellement des stimulants ventilatoires. La progestérone ou ses analogues ont été testés du fait de la prévalence faible de la maladie chez la femme avant la ménopause [20] et de l'action de stimulation de la ventilation connue de la progestérone [21]. L'acétazolamide a été également testé du fait de l'augmentation de la commande ventilatoire, de même que la théophylline. Les antidépresseurs tricycliques ont été utilisés du fait de la réduction associée du sommeil paradoxal, avec l'objectif de réduire les apnées survenant exclusivement ou préférentiellement dans ce stade de sommeil, de même que la clonidine [19]. Les drogues augmentant ou diminuant la quantité de sérotonine ont été proposées du fait de l'action potentielle sur le contrôle moteur des voies aériennes supérieures [22]. Par ailleurs, l'implication d'une diminution du nombre des neurones cholinergiques dans la survenue d'apnées au cours de maladies neurodégénératives a conduit à évaluer la physostigmine [23], du fait de l'augmentation du tonus cholinergique induite. Enfin, des produits d'application locale visant à augmenter la taille des voies aériennes supérieures ou à modifier les forces de tension superficielle à ce niveau ont également été testés.

Les différentes études décrites dans le *tableau 1* sont celles qui ont été retenues comme pouvant être incluses dans l'analyse par la *Cochrane Data Base* [19] et l'*American Academy of Sleep Medicine* [16], plus celles qui ont été publiées ultérieurement et sont valides méthodologiquement.

Tableau I.

Auteurs Molécule testée	Description méthodologique	Population, méthodologie	Résultats, niveau de preuve (NP)
Brownell 1982 [24] Protriptylline (20 mg) versus placebo	Étude randomisée, double aveugle, cross-over	5 hommes adultes, âge : 45,8 ; AI : 64,4 Patients somnolents référés à un centre de sommeil. PSG. Durée de l'étude 2 semaines (2 semaines washout).	Pas de modification de l'IAH, de l'oxygénation nocturne. NP 2
Stepanski 1988 [25] Protriptylline 10 à 20 mg	Étude randomisée, double aveugle, cross-over	8 hommes adultes, âge moyen 44,9 ; IAH : 87,3 ; TILE (latence moyenne aux tests itératifs endormissement) 5,3 min. Trois semaines.	Pas de modification de l'IAH, de l'oxygénation nocturne. Pas de modification de la durée de sommeil. NP 2
Whyte 1988 [26] Protriptylline 20 mg versus placebo	Étude randomisée, double aveugle, cross-over	10 sujets (8 hommes, 2 femmes) ; âge : 34-67, IAH = 50 ± 26. Deux semaines.	Pas de modification de l'IAH, de l'oxygénation nocturne. Pas de modification de la sommolence subjective (échelle visuelle analogique). NP2
Kraiczi 1999 [27] Paroxétine 20 mg/j versus placebo	Étude randomisée, double aveugle, cross-over	20 hommes, âge 52,1 an, IMC 28,7 kg/m ² . Index de désaturation 25,4 ± 13,2 × 6 semaines dans chaque bras (4 semaines washout).	Différence significative mais modeste IAH 30,2 ± 18,5 vs 36,3 ± 24,7, <i>p</i> = 0,021. NP 1
Carley 2007 [28] Mirtazapine 4,5 mg et 15 mg/j versus placebo	Étude randomisée, double aveugle, cross-over	12 sujets adultes (7 hommes, 5 femmes). Durée de l'étude : 2 × 1 semaine. Sédation et prise de poids mentionnées comme effets secondaires. Les auteurs ne recommandent pas l'utilisation thérapeutique malgré l'effet constaté.	Réduction significative IAH : 15 mg vs placebo 46 %, 12/12 répondeurs ; 4,5 mg vs placebo 52 %, 11/12 répondeurs. NP 2
Stradling 2003 [29] Ondansetron (16 mg) versus placebo	Étude randomisée, double aveugle, cross-over	10 sujets adultes (9 femmes), âge : 53 ans ; IMC = 33,7 kg/m ² ; IAH = 19-62.	Aucune modification de l'IAH et des paramètres de désaturation. NP 1
Hein 2000 [30] Théophylline versus placebo (taux sérique maintenu à 8 mg/l)	Étude randomisée, double aveugle, cross-over	14 sujets (2 femmes, 12 hommes, âge 50 ± 8 années), IAH = 13 ± 5. Enregistrements répétés à domicile. Durée étude : 2 × 7 jours. Variabilité ++ de l'IAH.	Valeur moyenne de l'IAH sous théophylline 6,7 ± 6,1/h versus 9,2 ± 7,7. NP 2
Whyte 1988 [26] Acétazolamide (250 mg 4 fois par jour)	Étude randomisée, double aveugle, cross-over	10 sujets (8 hommes, 2 femmes) ; âge : 34-67, IAH = 50 ± 26. Deux semaines. Effets secondaires à type de paresthésies. Un seul sujet a poursuivi le traitement.	Réduction de l'IAH [placebo 50 ± 26 ; acétazolamide 26 ± 20/h, <i>p</i> < 0,003] tendance à la diminution des désaturations. Pas d'effets sur les symptômes. NP 2
Cook 1989 [31] Médroxyprogestérone acétate (MPA) 150 mg/j	Étude randomisée, double aveugle, cross-over	10 sujets masculins. Âge = 31-67 ans ; IAH = 77,3, IMC = 36. Patients référés à un centre de sommeil pour somnolence diurne excessive. PSG. Une semaine, washout 3 semaines.	Aucun effet sur la fréquence, la sévérité et les désaturations associées. NP 2
Kiely 2004 [32] Corticostéroïde intranasal (fluticasone propionate)	Étude randomisée, double aveugle, cross-over	23 sujets, 13 apnéiques, 10 ronfleurs non apnéiques. PSG, bruits, mesure résistance, 4 semaines de traitement.	Réduction de l'AHl avec fluticasone dans la population totale 11,9 vs 20 ; <i>p</i> < 0,05) et dans le groupe apnéiques (23,3 vs 30) ; <i>p</i> < 0,05). Corrélation entre baisse de la résistance nasale et réduction IAH. NP 2
Jokic 1998 [33] Lubrifiant diminuant les forces de tension superficielle des voies aériennes supérieures	Étude randomisée, double aveugle, cross-over	Dix patients hommes. Âge 49 ± 10 ans ; IMC 31,5 kg/m ² ; IAH = 17 ± 9). PSG. Utilisation préalable de la PPC dans les mois précédents.	Réduction de l'IAH = 10, IC 95 % 6 à 13 ; <i>p</i> = 0,0003. NP 2
Hedner 1996 [34] Sabéluzole, agent anti-excitateur, glutamatergique 10 mg/j	Étude randomisée, double aveugle, cross-over	12 sujets adultes (11 hommes) ; âge moyen : 49 ans allant de 38 à 60. 4 semaines.	Différences de l'index de désaturation nocturne, corrélées avec les concentrations systémiques, très variable d'un sujet à l'autre. NP 1

Les études ne portant que sur une ou deux nuits ont été écartées de ce tableau.

Au total, conformément aux conclusions des analyses détaillées de ces dernières années [16, 19] ou aux mises au point les plus récentes, on peut estimer qu'il n'y a pas de données à ce jour permettant de recommander un traitement pharmacologique du SAHOS.

RECOMMANDATION 79

Il n'y a pas de donnée à ce jour permettant de recommander un traitement pharmacologique du SAHOS (grade B).

Médicaments et substances potentiellement délétères dans le SAHOS

Benzodiazépines et hypnotiques apparentés

Les études sur l'effet des benzodiazépines sont des études déjà anciennes, portant sur des benzodiazépines différentes, données à des posologies différentes, chez l'homme sain et chez des sujets connus pour avoir des anomalies respiratoires au cours du sommeil.

Sujets sains

Une étude chez 20 sujets sains de 22 à 27 ans montre que le flurazépam à 30 mg/kg *per os* en début de nuit ne modifie pas les réponses ventilatoires à l'hypoxie et à l'hypercapnie. Plus intéressante est l'étude randomisée en double aveugle contre placebo chez 20 sujets asymptomatiques d'âge moyen 49 ans, de l'effet de la prise orale de 30 mg de flurazépam le soir. Le produit n'augmente que faiblement le nombre des apnées et hypopnées [35].

Chez dix sujets âgés en bonne santé, Guilleminault et coll. [36] ont trouvé sous 30 mg de flurazépam comparativement à deux nuits sous placebo une augmentation statistiquement significative du nombre et de la durée des apnées chez sept des dix sujets ; les apnées étant décrites comme majoritairement de type central ; la SaO₂ minimale et la SaO₂ la plus basse après apnée étaient significativement diminuées. Un malade a développé des anomalies du rythme cardiaque. La prise d'acétazolamide pendant trois jours avant le traitement par flurazépam ne change pas l'effet du flurazépam sur la respiration.

Sujets ayant des anomalies respiratoires.

Des ronfleurs habituels développent un SAHOS sous 30 mg de flurazépam ; cas cliniques rapportés par Guilleminault et coll. Chez un sujet de 38 ans, ayant un SAHOS modéré (IAH = 18), la prise de 30 mg de flurazépam deux soirs augmente significativement le nombre des apnées

(IAH = 100) et la somnolence diurne [37]. À noter que ces anomalies régressent avec le retrait du médicament. Enfin, 13 sujets âgés ayant lors de deux enregistrements sous placebo des SAHOS modérés n'ont pas d'aggravation de leurs anomalies respiratoires sous 15 mg de flurazépam ou 0,25 mg de triazolam [38]. L'effet du triazolam à la dose de 0,25 mg le soir, a été étudié lors d'une étude randomisée en double aveugle avec cross-over chez 12 sujets d'âge moyen 47 ans, ayant un SAHOS sévère. Le triazolam augmente modérément, mais significativement la durée des apnées, hypopnées, diminue la valeur de la SaO₂ minimale et majore les variations de la pression œsophagienne à la fin des apnées [39]. Chez 11 sujets atteints de SAHOS léger ou modéré, une étude randomisée en double aveugle contre placebo a montré qu'une dose orale de 5 ou 10 mg de nitrazépam ne modifiait pas en moyenne l'index d'apnées-hypopnées ou la valeur de la SaO₂ minimale. Seuls trois des patients avaient une légère augmentation du nombre des apnées-hypopnées ; la durée du sommeil paradoxal était cependant diminuée chez ces malades [40]. L'effet d'une dose modérée de midazolam, 0,08 mg/kg - une donnée en prémédication, a été étudiée chez sept sujets témoins et sept sujets atteints d'un SAHOS modéré [41]. Cette prémédication ne modifie pas les anomalies respiratoires, seuls deux sujets ont eu une augmentation du temps passé avec une SaO₂ inférieure à 90 %. Les auteurs conseillent donc de surveiller étroitement ces malades en cas d'utilisation du midazolam en préanesthésie.

De l'ensemble de ces travaux hétérogènes, on peut retenir que les benzodiazépines ont un effet souvent aggravant des anomalies respiratoires préexistantes et ceci sans doute en fonction de leur gravité préalable. On ne peut rien conclure quant à la benzodiazépine et à la posologie utilisées.

Les hypnotiques dits de nouvelle génération : zolpidem, zopiclone et eszopiclone ont fait la preuve de leur innocuité dans plusieurs études de la littérature. Une étude contrôlée en double aveugle et cross-over a comparé les effets d'une dose de 20 mg de zolpidem, de 30 mg de flunitrazépam et d'un comprimé de placebo chez 12 sujets d'âge moyen 49 ans, ronfleurs simples ou ayant un SAHOS modéré [42]. Le zolpidem tendait à diminuer le temps passé à ronfler et diminuait la SaO₂ au cours du ronflement, mais ces changements n'étaient pas significatifs ; de même, les modifications observées dans le nombre, la durée des apnées et hypopnées ainsi que dans la valeur de la SaO₂ n'étaient pas significatifs, si ce n'est que les apnées étaient plus désaturantes à longueur égale. Il en était d'ailleurs de même pour le flunitrazépam. Un comprimé de placebo ou de zopiclone à la dose de 7,5 mg est administré le soir à huit sujets, d'âge moyen 46 ans, ayant un syndrome d'augmentation des résistances des voies aériennes supérieures [43]. Les paramètres respiratoires portant sur le ronflement, les apnées-hypopnées, la SaO₂ et les micro-éveils ne montrent aucune différence entre la nuit sous placebo

et celle sous zopiclone. À une altitude simulée de 4 000 m, une étude randomisée, contre placebo, en double aveugle et cross-over a prouvé qu'un comprimé de zolpidem ou de zaleplon, chez 20 jeunes hommes (âge moyen 29,9 ans) en bonne santé ne modifiait pas les paramètres respiratoires comparativement au placebo [44]. À noter qu'un produit comme l'eszopiclone ne modifie pas et n'aggrave pas les paramètres respiratoires (études non rapportées ici, le produit n'étant pas commercialisé en France). Enfin, on s'est demandé si ces hypnotiques avaient de l'influence sur le traitement par pression positive continue (PPC) ou pouvaient améliorer l'observance des malades sous appareil de pression positive continue. Une étude randomisée, contrôlée en double aveugle *versus* placebo [45] a montré qu'un comprimé de zolpidem à 10 mg, chez 16 malades d'âge moyen 49,4 ans sous PPC pour un SAHOS sévère ne modifiait en rien les paramètres respiratoires enregistrés sous PPC à un même niveau de pression. En revanche, une autre étude chez 72 hommes, d'âge moyen 38 ans, successivement adressés pour une mise sous PPC étaient randomisés et recevaient soit un placebo, soit un comprimé de 10 mg de zolpidem, soit le traitement standard de PPC pendant 14 jours. Comparé au placebo et au traitement standard par PPC, le zolpidem n'a en rien amélioré la compliance au traitement [46].

Alcool

De très nombreuses études ont étudié le rôle de l'alcool sur la respiration, le jour, la nuit au cours du sommeil, chez des sujets sains ou chez des malades ayant des anomalies respiratoires au cours du sommeil ou atteints de diverses pathologies pulmonaires. L'effet de l'alcool semble encore plus important que celui des benzodiazépines.

Chez 20 hommes sains, d'âge moyen 48 ans, sans trouble respiratoire, une étude contrôlée et randomisée *versus* placebo montre que l'alcool (80 à 90 mg/dl de sang) augmente le nombre d'anomalies respiratoires et notamment des apnées et le nombre de désaturations en O₂. Cette majoration des désaturations en O₂ persiste lors de la nuit sous placebo suivant une nuit avec ingestion d'alcool. Le nombre de sujets présentant des anomalies augmente lors de la prise d'alcool. Ces anomalies sont plus marquées chez les sujets âgés [47]. Toutefois, une autre étude [48] ne trouve pas d'anomalies de la respiration lors du sommeil après ingestion d'alcool chez des sujets jeunes et sans surpoids. Dans l'étude de Guilleminault et coll. déjà citée [36], l'alcool augmente l'indice d'apnées, le nombre et l'importance des désaturations. Ces résultats sont nuancés dans les études randomisées de Block et coll. [19-51] qui comparent les paramètres respiratoires au cours de la nuit chez des sujets répartis selon l'âge et le sexe. Le sommeil est enregistré après ingestion de vodka ou d'eau dans du jus d'orange, le soir avant le coucher. Chez les hommes jeunes (19-40 ans) et plus âgés (40-59 ans), l'alcool augmente significativement

le nombre d'épisodes de désaturations en O₂, notamment les désaturations de plus de 4 % et de moins de 90 % ; avec une baisse de la SaO₂ minimale. Chez les hommes âgés, ces modifications respiratoires s'accompagnent d'une diminution du temps de sommeil et notamment du sommeil paradoxal. En revanche, l'alcool ne modifie pas la respiration au cours du sommeil chez les femmes quel que soit l'âge.

Outre ces expériences au cours desquelles l'alcool est donné en aigu, des études se sont penchées sur le rôle de l'alcool consommé de façon chronique. 1 741 Japonais de 40 à 69 ans adressés pour un bilan de dépistage d'un risque cardio-vasculaire ont été recrutés et ont subi une oxymétrie. Les sujets ont été répartis en deux groupes selon l'importance des anomalies respiratoires dépistées. La consommation d'alcool était très fixe d'une année à l'autre, appréciée sur le dosage sanguin de la gamma glutamine transférase. La comparaison entre les sujets abstinentes, ceux qui consommaient de l'alcool montre que l'index de désaturations en O₂ augmente selon une relation linéaire avec l'importance de la consommation d'alcool et le risque de SAHOS [52].

Par ailleurs, les anomalies respiratoires persistent chez des sujets ayant été alcooliques chroniques, mais abstinentes depuis déjà de nombreuses années. Ainsi, une étude comparant les données oxymétriques chez 19 sujets âgés abstinentes appariés à 19 sujets du même âge en bonne santé montre qu'un plus grand nombre de sujets dans le groupe anciens alcooliques a une SaO₂ moyenne inférieure à 95 %, une SaO₂ minimale inférieure à 90 % et un nombre de désaturations au-dessous de 90 % plus important ; ces différences sont significatives par rapport aux résultats du groupe témoin [53, 54]. Dans une étude en ouvert chez 188 alcooliques, 12,8 % des sujets ont un IAH > 10 et 23,4 % ont un IAH > 5, ces pourcentages sont plus importants chez les hommes que chez les femmes. Le pourcentage de sujets ayant un IAH > 10 est beaucoup plus important après 60 ans. Un sous-groupe de 139 sujets fut comparé à 87 sujets contrôles appariés quant à l'âge. Le nombre de sujets avec un IAH > 5 était plus important chez les anciens alcooliques, dans tous les groupes d'âge, mais particulièrement après 55 ans. L'hypoxémie nocturne est plus marquée chez les anciens alcooliques, SaO₂ de base et SaO₂ minimale plus basses, que chez les témoins [55].

Quel est l'effet de l'alcool chez des sujets ayant des anomalies respiratoires ?

Dans des travaux anciens, l'ingestion d'alcool (300 ml de bourbon) chez quatre sujets ayant un SAHOS modéré (IAH = 22) augmente significativement l'IAH à 28. De même, l'alcool (quantité non précisée) donne deux nuits augmente le nombre et la durée des apnées chez cinq malades ayant un SAHOS modéré ou sévère et crée un SAHOS dans la première heure de sommeil chez deux sujets ayant seulement des ronflements lors de la nuit de baseline [56]. Chez

six patients ayant un SAHOS modéré, l'alcool augmente le nombre des troubles respiratoires et la sévérité de l'hypoxie comparativement à une nuit sans alcool [48]. De même, chez 37 hommes non obèses, ayant un SAHOS, la comparaison des oxymétries en conditions standard et après ingestion d'alcool montre que l'alcool aggrave chez 32 % des sujets le nombre des désaturations en O₂ et la valeur de la SaO₂ la plus basse et chez 76 % des malades aggrave l'un des deux facteurs. La consommation d'alcool était plus faible chez les malades n'ayant pas d'aggravation, alors qu'elle était plus importante chez ceux qui avaient consommé le plus d'alcool [57]. Une étude randomisée compare les résultats de la polysomnographie chez 21 hommes, ronfleurs habituels, avec et sans la prise de 0,5 g d'alcool/kg de poids (alcoolémie moyenne 0,0 g.dL-1). La prise d'alcool le soir augmente significativement le nombre des apnées-hypopnées, l'IAH passant en moyenne de 7,1 à 9,7 sans modification du ronflement, de la durée des apnées et des valeurs de la SaO₂. De plus, la fréquence cardiaque moyenne et le taux urinaire de noradrénaline au cours de la nuit étaient significativement augmentés [58]. Inversement, dans le travail de Teschler et coll. [59], une dose modérée d'alcool (vodka 40 % éthanol, soit 1,5 m L/kg-1 ou 0,5 g/kg-1, alcoolémie 0,45 mg/ml-1), deux nuits consécutives, chez 14 hommes d'âge moyen 53 ans ayant un SAHOS (IAH = 20,3) non traité entraîne une augmentation des micro-éveils sans modification significative des paramètres respiratoires, y compris de la SaO₂ que l'analyse porte sur les deux premières heures de la nuit ou sur toute la nuit. Quand les malades sont mis sous PPC, l'alcool n'a aucun effet ; la pression efficace de PPC, la structure du sommeil restent inchangées. Ces résultats sont confirmés dans un travail comparant l'effet de deux doses de vodka (alcoolémie 63,7 et 108,6 mg/dl) sur la pression de PPC efficace pour traiter 10 obèses atteints d'un SAHOS sévère (IAH = 40). La prise d'alcool à ces deux doses ne modifie la pression efficace de PPC et ne change pas les paramètres respiratoires enregistrés sous PPC [60]. Enfin, une étude observationnelle complétée par des enregistrements de sommeil (sous-groupe de la *Winconsin Sleep Cohort Study*) incluant 775 hommes et 645 femmes a étudié la relation entre une consommation chronique modérée d'alcool (prise d'alcool régulière depuis cinq ans avec moins de six prises/j et pas plus de deux prises au coucher) et le risque d'avoir des troubles respiratoires au cours du sommeil [61]. Les hommes qui consomment de l'alcool régulièrement ont plus de risque d'avoir un SAHOS (IAH > 5) que ceux qui n'en consomment pas. Par rapport aux hommes qui consomment peu d'alcool, l'ajout d'une boisson alcoolisée/j chez les hommes qui consomment plus d'alcool, est associé à une augmentation du risque de SAHOS modéré à sévère d'environ 25 % ; cette relation n'est plus retrouvée pour les SAHOS modérés à sévères (IAH > 15). Chez les femmes, la consommation

d'alcool n'est pas associée à un risque accru de SAHOS. Ces résultats sont partiellement en accord avec ceux de l'étude japonaise déjà rapportée [52]. Enfin, une étude transversale observationnelle avec questionnaire sur la prise d'alcool et oxymétrie est réalisée chez 1 465 hommes, conducteurs de camion [62]. La prévalence d'un index de désaturations d'au moins 3 % > 5, > 10 et > 15 est respectivement de 25,4 % ; 11,1 % et 6,6 %. Une analyse multivariée a trouvé que l'odds ratio pour un index de désaturations > 10 est de 1,5 quand la prise d'alcool est de 0,5 à moins d'1g/kg et de 3,4 quand la consommation d'alcool est supérieure à 1 g/kg en comparaison avec des sujets non alcooliques. Une relation semblable avec la consommation d'alcool est retrouvée si on considère des index > 5 ou > 15. Cette relation est plus évidente pour les hommes qui ont un IMC < 23,4 comparativement à ceux qui ont un IMC > 23,4. Il existe donc une forte prévalence d'anomalies respiratoires non diagnostiquées dans cette population et la sévérité des anomalies respiratoires est en relation significative avec la prise d'alcool.

Opioides et méthadone

Bien que les substances opioïdes soient largement utilisées de façon licite et illicite, il y a peu de travaux sur les effets de ces substances sur la respiration au cours du sommeil.

La plupart des substances opioïdes utilisées en clinique, comme la morphine et la méthadone, agissent sur les récepteurs μ et sont connus pour être des dépresseurs respiratoires.

Les principales données de la littérature sont résumées dans la méta-analyse parue en 2007, portant sur 17 articles publiés entre 1966 et 2005, étudiant l'effet des opioïdes sur le sommeil chez l'homme, sachant que seules cinq de ces études décrivent la respiration au cours du sommeil [63].

L'usage en aigu des opioïdes chez l'homme sain est connu pour diminuer la réponse respiratoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie, pour abolir les efforts respiratoires en cas d'augmentation des résistances des voies aériennes supérieures et pour induire des pauses respiratoires, voire une respiration périodique, pour prolonger le temps expiratoire et diminuer le volume courant. Ainsi, l'étude de Robinson et coll. [63] étudie la respiration chez 12 sujets sains après ingestion de 2 ou 4 mg d'hydromorphe. Seule la réponse à l'hypoxie au cours de la veille était significativement diminuée et le nombre d'apnées doublait, alors que celui des hypopnées diminuait, avec la dose de 4 mg. Shaw et coll. (2005) [63] n'ont pas trouvé chez sept sujets d'augmentation significative des troubles respiratoires comparativement aux enregistrements en baseline ou comparativement aux enregistrements de sujets contrôles, après injection de 0,1 mg de morphine. Inversement, dans un rapport de trois cas cliniques [64], deux sujets sans trouble respiratoire ont développé des apnées de type central après ingestion d'oxycodone à la dose journalière de 10 à 40 mg (IAH = 92,5) ou après ingestion d'acétaminophène et de codéine (IAH = 27,6).

L'inhalation aiguë de morphiniques au cours d'une anesthésie pour amygdalectomie chez des enfants ayant un SAHOS entraîne une hypoventilation plus marquée et une PCO_2 de fin d'expiration plus élevée que chez les enfants normaux. L'injection de fentanyl provoque l'apparition d'apnées centrales essentiellement chez les enfants porteurs d'un SAHOS [64]. Sanders et coll. [65] décrivent des complications respiratoires plus importantes en péri-opératoire chez de jeunes enfants ayant un SAHOS, mais ne trouvent pas de corrélation entre ces complications et l'usage de la morphine, contrairement au travail précédent de Brown et coll. [66] qui montrent que les enfants présentant un SAHOS auraient une plus grande sensibilité au fentanyl peropératoire et à la morphine postopératoire, en corrélation avec le degré d'hypoxémie. Ainsi, ces auteurs recommandent-ils d'utiliser une demi-dose de morphiniques lors d'intervention pour amygdalectomie chez les enfants ayant un SAHOS et un nadir de SAO_2 bas [66]. De même, dans une étude randomisée chez 66 enfants ayant un SAHOS et subissant une amygdalectomie, le paracétamol (tramadone) donné en pré-opératoire serait moins nocif sur la respiration (moindre nombre de désaturations au cours des trois heures qui suivent l'intervention) que la morphine à effet analgésique identique [67]. Il est peut-être intéressant de signaler un cas clinique rapportant la survenue de lésions cérébrales et d'apnée chez un enfant de 29 mois jusque-là en bonne santé deux jours après avoir reçu acétaminophène et codéine (1,75 mg/kg/dose) lors d'une amygdalectomie. Un polymorphisme génétique du cytochrome P450 (CYP2D6*1/*2P) provoque la rapidité et la majoration de la transformation de la codéine en morphine expliquant les troubles décrits [68].

Chez l'adulte, Mogri et coll. [64] rapportent parmi leurs trois cas cliniques, le cas d'un malade de 57 ans ayant un SAHOS (IAH = 38,1 ; IA central = 2,1) et qui développa des apnées centrales en grand nombre (IAH = 120,2 dont IA central 75,6) après ingestion de morphine pour calmer ses douleurs. Plus intéressante est l'étude prospective en double aveugle et contrôlée contre placebo de la respiration au cours du sommeil chez 19 sujets de 49 à 50 ans d'âge moyen, ayant un SAHOS modéré (IAH = 23 ou 24) et recevant soit une perfusion de sérum salé (groupe contrôle), soit une perfusion de rémifentanyl à la dose de 0,075/kg-1/h-1 [69]. La solution saline ne produit aucun effet ni sur le sommeil ni sur la respiration, alors que le rémifentanyl diminue le sommeil paradoxal et, sans doute par ce biais, le nombre des apnées obstructives, mais parallèlement il augmente de façon significative le nombre des apnées centrales et diminue significativement la SAO_2 moyenne, le nombre de désaturations inférieures à 90 % et le temps passé avec une $SAO_2 < 90$ %.

L'usage chronique des opioïdes, comme la prise de méthadone, chez des sujets sans troubles respiratoires connus peut entraîner un phénomène de tolérance. Les réponses à

l'hypoxie sont décrites soit diminuées, soit augmentées selon les publications et peu d'études ont étudié la respiration au cours du sommeil. Quelques cas cliniques ont été rapportés. Surtout, dans leur méta-analyse, Wang et Teichtahl [63] rapportent les résultats de quatre études : deux concernent 50 sujets sous méthadone à dose fixe et sont les seules à être des études contrôlées contre placebo, une porte sur trois sujets sous traitement antalgique chronique par opioïdes et la quatrième concerne des sujets traités pour un syndrome des jambes sans repos (SJSR). Ces études sous méthadone rapportent des apnées de type central chez 30 % des sujets, plus fréquentes en sommeil lent, périodiques ou non ; la SAO_2 est légèrement abaissée et la $PaCO_2$ légèrement augmentée ; la réponse à l'hypercapnie est diminuée, mais celle à l'hypoxie majorée. Il existe une relation significative entre les apnées centrales et le taux sanguin de méthadone. Respiration périodique, respiration de type Biot, hypoxémie sévère et hypopnées obstructives de longue durée, en sommeil lent sont également retrouvées chez les trois femmes sous traitement antalgique chronique par opioïdes. Ces résultats sont confirmés dans l'étude de Walker et coll. [70] qui insistent sur le risque de respiration ataxique (Biot) et d'apnées centrales chez des sujets sans SAHOS, sous traitement par opioïdes ; l'IMC étant inversement corrélé avec l'indice d'apnées centrales. Enfin, deux des sept malades traités par morphiniques pour un SJSR ont développé un SAS (IAH = 10 et 15) et chez un dernier malade, le traitement a aggravé un SAHOS préalable ; la nature des apnées dans cette dernière étude n'était pas précisée. Une étude observationnelle de 392 sujets, de 51 ans d'âge moyen, traités par opioïdes pour douleur chronique depuis au moins 6 mois a étudié les anomalies respiratoires détectées par polysomnographie chez 149 d'entre eux [71]. Soixante-quinze pour cent des sujets avaient des anomalies respiratoires (IAH > 5/h) ; 24 % des apnées centrales, 39 % des apnées obstructives et 8 % apnées centrales et obstructives. De plus, il existait une relation entre dose de méthadone en morphine équivalent et nombre des apnées centrales ; cette relation n'était pas retrouvée pour les opioïdes autres que la méthadone. Par ailleurs, la prise de benzodiazépines a un effet additif sur les anomalies respiratoires.

Dans les cas où un traitement chronique par opioïdes ou par méthadone entraîne respiration périodique et un SAHOS à apnées centrales prédominantes, un traitement par PPC est souvent inefficace et il est recommandé un traitement par ventilation servo-assistée [72,73].

Nicotine

Peu d'études ont été spécifiquement consacrées au rôle de la nicotine. Dans le travail de Vitellio [54], l'étude en régression logistique montrait que le nombre d'année pendant lesquelles un sujet avait fumé était un facteur significatif uniquement pour expliquer la baisse de la SAO_2 moyenne

chez des alcooliques chroniques devenus abstinents. Ce facteur était beaucoup moins important que l'alcool.

Une étude randomisée, en double aveugle avec cross-over, a étudié les effets d'un patch transdermique à la nicotine (délivrant 11 mg de nicotine sur 24 h) ou d'un placebo, chez 20 sujets, de 47 ans d'âge moyen, ronfleurs simples non apnéiques. Si la nicotine perturbe notablement le sommeil en diminuant sa durée, son efficacité et la quantité de sommeil paradoxal, en augmentant la latence d'endormissement, elle ne modifie pas les paramètres respiratoires, si ce n'est qu'elle diminue légèrement, mais significativement l'intensité des ronflements [74]. Pas d'étude à notre connaissance chez des sujets ayant un SAHOS ?

Aucune recommandation ne peut être donnée.

Sildénafil et autres traitements des troubles de l'érection

Quelques publications ont été consacrées au rôle de substances utilisées pour lutter contre les troubles de l'érection.

Le sildénafil

Plusieurs études ont montré l'efficacité du traitement par sildénafil dans les troubles de l'érection chez l'homme atteint de SAHOS, sans étudier les conséquences de cette thérapeutique sur les paramètres respiratoires. Dans ce but, Roizenblatt et coll. [75] ont conduit une étude, en double aveugle, cross-over et contrôlée *versus* placebo chez 14 sujets, de 40 à 60 ans, présentant un SAHOS sévère (IAH > 30 et un index > 10 de désaturations). Après deux nuits d'enregistrement en baseline, le sujet recevait deux enveloppes, l'une avec du placebo, l'autre avec du sildénafil à la dose de 50 mg. Il prenait au hasard un soir le contenu d'une enveloppe et était enregistré en polysomnographie la nuit suivante, puis prenait le soir suivant le contenu de la deuxième enveloppe et subissait une nouvelle polysomnographie. La comparaison des résultats entre nuit de baseline et sous placebo ne montre pas de différence, en revanche, après prise de sildénafil, on observait comparativement à la nuit sous placebo, outre une baisse significative du sommeil lent profond, une augmentation significative du nombre des apnées obstructives, du nombre des désaturations en O₂, du temps de sommeil passé avec une SaO₂ < 90 % et une baisse de la SaO₂ moyenne sans différence du nadir de la SaO₂. Les auteurs attirent l'attention sur l'aggravation des troubles respiratoires par le sildénafil chez les malades porteurs d'un SAHOS sévère.

Enfin, le rapport de cas cliniques isolés indique que l'énalapril (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) peut soit aggraver un SAHOS préexistant, soit instaurer des troubles respiratoires avec apnées obstructives (IAH = 25). Ces anomalies respiratoires disparaissent au bout d'un mois d'arrêt de traitement [76].

Un cas de rhambdomyolyse et de SAHOS très sévère (IAH = 85) est rapporté chez une femme de 85 ans après prise de cérvastatin [77]. Après arrêt de la statine, les signes de rhambdomyolyse se sont très progressivement améliorés, alors que le SAHOS a dû être traité par PPC. Les statines peuvent-elles induire un SAHOS ou aggraver un SAHOS préexistant ? Inversement, la sibutramine à la dose de 15 mg, dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée *versus* placebo, ne modifie pas l'IMC et n'aggrave pas les troubles respiratoires au cours du sommeil chez 21 hommes de 30 à 60 ans ayant un SAHOS modéré avec un IAH > 10. Seuls quatre de ces patients qui consommaient de l'alcool ont eu une augmentation significative de l'IAH [78]. De plus, dans une étude en ouvert, non contrôlée, la prise de sibutramine chez 87 sujets d'âge moyen 46 ans, obèses ayant un SAHOS sévère (IAH = 46 +/-23,1) entraîne un amaigrissement (baisse de l'IMC, diminution du tour du cou et du tour de taille) et parallèlement une amélioration des troubles respiratoires sans changement de la T.A [79].

RECOMMANDATION 80

Il est recommandé d'éviter la prise de benzodiazépines (grade B) et d'opioïdes, de sildénafil et la prise d'alcool le soir en cas de SAHOS non traité (grade B).

Traitement de la somnolence résiduelle sous PPC

La somnolence diurne excessive peut persister après un traitement correctement conduit par PPC. Dans une étude multicentrique française [80], l'estimation est, en première analyse, qu'il existe 12 % de patients restant somnolents sous PPC. Cependant, après avoir éliminé les causes classiques de somnolence, il persiste 6 % de cas non explicables par une autre pathologie du sommeil, une durée de sommeil insuffisante ou une observance suboptimale de la PPC. Il convient de rappeler de ce point de vue que les facteurs habituels de somnolence en population générale peuvent et doivent être éliminés (dépression, obésité, temps de sommeil insuffisant). Par ailleurs, il a été montré qu'un bénéfice symptomatique est obtenu par la PPC de façon linéaire avec la durée d'utilisation. En particulier, les seuils au-delà desquels une amélioration supplémentaire est peu probable, sont différents d'un paramètre à l'autre (en moyenne, 4 heures pour le score de somnolence d'Epworth, 6 heures pour les tests de latences multiples d'endormissement et 7,5 heures pour les aspects cognitifs). Enfin, il est évidemment essentiel de vérifier la bonne correction des événements respiratoires et l'absence de fragmentation par ailleurs sous PPC.

Depuis plus de dix ans, diverses études ont évalué l'effet du modafinil dans l'éventuel contrôle de la SDE. Il s'est agi,

dans la quasi-totalité des cas, de patients traités par PPC [81-89]. Malgré des autorisations de mise sur le marché dans cette indication dans plusieurs pays dont la France, c'est une utilisation qui reste controversée, probablement par peur d'encourager auprès de non-experts le traitement symptomatique de la somnolence au détriment de son traitement étiologique par la PPC [82, 85].

Le *US Modafinil Study Group* a inclus 157 sujets poursuivant la PPC et qui ont reçu pendant quatre semaines du modafinil une fois par jour (200 mg la première puis 400 mg les trois suivantes) ou un placebo. La somnolence était établie sur le score de somnolence d'Epworth (moyenne à 14 dans les deux groupes), et la latence moyenne d'endormissement aux tests itératifs d'endormissement [84]. Le modafinil a significativement amélioré la somnolence diurne excessive avec des modifications significatives du score d'Epworth aux semaines 1 et 4 ($p < 0,001$) et des tests de latence multiple à la semaine 4 ($p < 0,05$). Le pourcentage de patients avec une SDE normalisée (Epworth score < 10) était plus élevé avec le modafinil (51 %) qu'avec le placebo (27 %) ($p < 0,001$), mais pas concernant les tests itératifs de latences d'endormissement (> 10 min ; 29 % *versus* 25 %). Les céphalées (modafinil, 23 % ; placebo, 11 % ; $p < 0,044$) et la nervosité (modafinil, 12 % ; placebo, 3 % ; $p < 0,024$) étaient les effets indésirables les plus fréquents. Par ailleurs, la PPC est restée utilisée par les deux groupes plus de 6 heures (niveau de preuve 1A).

D'autres études ont confirmé ces données et montré la persistance du bénéfice clinique à huit et douze semaines (niveau de preuve 1A) [82, 83]. Par ailleurs, une analyse complémentaire de l'étude *US Modafinil Study* a permis de montrer des améliorations des temps de réaction et plus globalement du fonctionnement cognitif [89] (niveau de preuve 1A). Il en est de même plus récemment avec un énantiomère du modafinil (armodafinil) qui a montré à quatre, huit et douze semaines sur $n = 259$ sujets, dans une étude en randomisée en double aveugle, une amélioration de la vigilance et de la mémoire à long terme [87] (niveau de preuve 1A).

On peut donc établir la recommandation suivante :

RECOMMANDATION 81

Il est recommandé de prescrire le modafinil chez les patients ayant un SAHOS qui gardent une somnolence diurne excessive malgré un contrôle optimal du SAHOS par la PPC vérifié par polysomnographie et une bonne observance de la PPC, après avoir éliminé une autre cause de somnolence diurne (grade A).

Traitement positionnel du SAHOS

Le SAHOS positionnel a été décrit depuis le début des années 80 [90-93]. Il s'agit d'un syndrome d'apnées dont

l'IAH est au moins deux fois plus important sur le dos que sur le côté. Les caractéristiques de patients présentant un SAHOS positionnel *vs* non positionnel ont été rapportées [93]. Sur un groupe d'environ 600 patients, Oksenberg et coll. ont retrouvé un BMI légèrement inférieur, un âge inférieur de 2 ans, une efficacité du sommeil et un pourcentage de sommeil lent profond (stades 3 et 4) augmentés, moins d'éveil intra-sommeil et de micro-éveils, un index d'apnées et une IAH moins élevés et des désaturations nocturnes moins marquées, des latences d'endormissement plus longues aux tests itératifs de latences d'endormissement (TILE). En somme, un SAHOS plus modéré. L'analyse en régression logistique a montré d'ailleurs que l'élément déterminant le plus important était le RDI (avec un seuil à environ 40/h), puis le BMI, également corrélé négativement à l'existence d'une SAHOS dépendant de la position et, à un moindre degré, l'âge [93]. La prévalence du SAHOS positionnel a également été étudiée. Cependant, dans cette étude, la définition utilisée a été différente avec non seulement un IAH une réduction de 50 % entre le décubitus dorsal et latéral, mais également une normalisation ($< 5/h$) en décubitus latéral, ce qui rend potentiellement un traitement positionnel opérationnel. Environ 325 patients vus en polysomnographie dans deux centres de PSG américains ont été revus de façon rétrospective. De façon concordante avec l'étude précédente, il a été retrouvé 49,5 % de patients positionnels en cas de SAHOS modéré (IAH, de 5 à 15/h), 19,4 % en cas de SAHOS modéré (IAH de 15 à 30/h), et 6 % en cas de SAHOS sévère (IAH $> 30/h$) [94]. L'ensemble de ces éléments était déjà largement évoqué dans la revue d'Oksenberg et Silverberg publiée en 1998 [95].

Le traitement positionnel est-il efficace ?

Il a donc été testé dès les années 80-90 [91], puis comparé à différentes méthodes [96,97], évalué à six mois [98] et a été intégré dans les recommandations de pratique clinique.

Chez des patients entraînés à dormir sur le côté en utilisant une alarme ou non pour prévenir le décubitus dorsal, environ 50 % sont capables de dormir durablement sur le dos et donc de réduire leur IAH de façon marquée (niveau de preuve 2). Il faut cependant souligner que pour ceux qui ne peuvent maintenir durablement le décubitus latéral, il n'existe pas de dispositif adapté commercialisé en France actuellement. L'utilisation d'une balle de tennis est possible [98] avec une compliance au long cours d'environ 40 % et 24 % ayant interrompu le traitement, mais persistant à pouvoir dormir sur le côté, les patients les plus compliants ou stabilisés semblant plus âgés que ceux qui avaient abandonné dans les premiers jours ou à distance, mais sans avoir appris à dormir sur le côté [98] (niveau de preuve 2).

Par rapport à la PPC, il existe une étude randomisée en simple aveugle et cross-over PPC *versus* traitement positionnel pendant deux semaines [97] chez des SAHOS positionnels (âge 51 ± 9 , IAH = 17 ± 8). Il y avait une différence significative concernant l'IAH (différence de 6 en moyenne) et la saturation artérielle en oxygène nocturne (différence de 4 % concernant la SaO₂ minimale nocturne) en faveur de la PPC, mais pas de différence concernant les symptômes, la structure de sommeil, la vigilance objective, les tests cognitifs et la qualité de vie [97] (niveau de preuve 2).

Par voie de conséquence, les recommandations de pratique clinique [99] identifient les facteurs de survenue du SAHOS positionnel (IAH faible, IMC faible à modéré, sujets plus jeunes), ne conservent que les deux études mentionnées ci-dessus comme éléments de preuve [96,97], soulignent l'absence de standardisation et la nécessité de poursuivre les études de recherche clinique, ainsi qu'en pratique clinique la nécessité de vérifier la normalisation de l'IAH, compte tenu de l'existence de réponses incomplètes ou variables au traitement positionnel [99].

On peut donc faire les recommandations suivantes :

RECOMMANDATION 82

Le traitement positionnel, qui consiste à éviter le décubitus dorsal pendant le sommeil, est recommandé dans les SAHOS positionnels légers ou modérés en l'absence d'obésité importante et à condition d'en vérifier l'efficacité cliniquement et par un enregistrement (grade B).

Quelle stratégie thérapeutique du SAHOS ?

Proposition de stratégie élaborée à partir de l'analyse bibliographique et des recommandations des questions 3, 4 et 5.

RECOMMANDATION 83

La recherche d'un SAHOS par polygraphie ou polysomnographie est recommandée avant tout traitement chirurgical du ronflement (accord professionnel).

RECOMMANDATION 84

Chez tout patient porteur d'un SAHOS, il est recommandé de donner des conseils alimentaires pour obtenir une réduction pondérale (grade B), de donner une information sur les médicaments et substances à éviter (grade B), de dépister et traiter les comorbidités (accord professionnel) et de traiter une obstruction nasale (accord professionnel).

SAHOS sévère

(IAH ≥ 30 ou IAH < 30 et somnolence diurne sévère sans autre cause).

RECOMMANDATION 85

La PPC est le traitement recommandé en première intention (grade A).

RECOMMANDATION 86

L'OAM est recommandée en 2^e intention en cas de refus ou intolérance à la PPC (grade B).

RECOMMANDATION 87

La chirurgie vélo-amygdalienne n'est recommandée qu'en cas d'hypertrophie amygdalienne majeure, en l'absence d'obésité et de comorbidité sévère (accord professionnel).

RECOMMANDATION 88

La chirurgie d'avancée des maxillaires est recommandée chez les patients refusant ou ne tolérant pas la PPC et l'OAM, en l'absence d'obésité et de comorbidité sévère (accord professionnel).

SAHOS léger à modéré

(IAH < 30 et somnolence diurne légère à modérée).

RECOMMANDATION 89

Il est recommandé de proposer un traitement par PPC ou OAM en première intention (grade B).

RECOMMANDATION 90

Un traitement positionnel est recommandé en cas de SAHOS positionnel (grade B).

RECOMMANDATION 91

La PPC est recommandée en première intention en présence d'une comorbidité cardio-vasculaire grave (HTA réfractaire, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée AVC) (accord professionnel).

RECOMMANDATION 92

La chirurgie vélaire ou linguale selon le site obstructif n'est recommandée que chez les patients refusant ou ne tolérant pas la PPC et l'OAM, en l'absence d'obésité et de comorbidité sévère (accord professionnel).

Conflits d'intérêts

P. Lévy : Actionnaire de Sleepinnov Technology : 15 % du capital maximum autorisé par la loi d'innovation ; Essais cliniques : Sanofi-Aventis : « Étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant la tolérance et l'activité de 4 doses uniques croissantes d'AVE0657 chez des patients ayant une insuffisance cardiaque congestive et présentant une respiration de Cheyne-Stokes » ; Étude ACT6795 : A double-blind, randomized, placebo-controlled, study of the safety and activity of four escalating single doses of AVE0657 in patients suffering from Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome ; Étude ACT6796 : A double-blind, randomized, placebo-controlled, 2-way crossover study of the safety and activity of one single dose of AVE0118 in patients suffering from Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome ; RESMED : Traitement des troubles respiratoires du sommeil avec apnée centrale prédominante par ventilation auto-asservie chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique ; Rapport d'expertise : Expertises pour la HAS, l'AFSSAPS ; Interventions ponctuelles : Expert conseil sur l'insomnie pour Sanofi-Aventis ; Consultant (conseils en cardiologie) pour RESMED ; Conférences en qualité d'intervenant : The 2010 ATS Sleep State of the Art course - Miami - 25-28/02/2010 (American Thoracic Society) ; Congrès annuel de l'American Thoracic Society - New Orleans - 14-19/05/2010 (AstraZeneca) ; World Congress of Cardiology - Pékin - 16-19/06/2010 (Resmed) ; VIIIth World Congress on high altitude medicine and physiology - Arequipa - 8-12/08/2010 ; Congrès annuel de European Sleep Research Society (Lisbonne - 14-18/09/2010).

Références

- 1 Peppard PE, Young T, Palta M, et al. : Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000 ; 284 : 3015-21.
- 2 Charuzi I, Lavie P, Peiser J, et al. : Bariatric surgery in morbidly obese sleep-apnea patients: short- and long-term follow-up. *Am J Clin Nutr* 1992 ; 55 : 594S-596S.
- 3 Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE : Sleep disturbance and obesity: changes following surgically induced weight loss. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 102-6.
- 4 Guardiano SA, Scott JA, Ware JC, et al. : The long-term results of gastric bypass on indexes of sleep apnea. *Chest* 2003 ; 124 : 1615-9.
- 5 Rasheid S, Banasiak M, Gallagher SF, et al. : Gastric bypass is an effective treatment for obstructive sleep apnea in patients with clinically significant obesity. *Obes Surg* 2003 ; 13 : 58-61.
- 6 Scheuller M, Weider D : Bariatric surgery for treatment of sleep apnea syndrome in 15 morbidly obese patients: long-term results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001 ; 125 : 299-302.
- 7 Sugerman HJ, Fairman RP, Sood RK, et al. : Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992 ; 55 : 597S-601S.
- 8 Valencia-Flores M, Orea A, Herrera M, et al. : Effect of bariatric surgery on obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome, electrocardiogram, and pulmonary arterial pressure. *Obes Surg* 2004 ; 14 : 755-62.
- 9 Fisher D, Pillar G, Malhotra A, et al. : Long-term follow-up of untreated patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 2002 ; 96 : 337-43.
- 10 Nosedà A, Kempnaers C, Kerkhofs M, et al. : Sleep apnea after 1 year domiciliary nasal-continuous positive airway pressure and attempted weight reduction. Potential for weaning from continuous positive airway pressure. *Chest* 1996 ; 109 : 138-43.
- 11 Pillar G, Peled R, Lavie P : Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction surgery. *Chest* 1994 ; 106 : 1 702-4.
- 12 Rauscher H, Formanek D, Popp W, et al. : Nasal CPAP and weight loss in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1993 ; 48 : 529-33.
- 13 Sampol G, Munoz X, Sagales MT, et al. : Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 1156-9.
- 14 Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, et al. : Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 144 : 494-8.
- 15 Smith PL, Gold AR, Meyers DA, et al. : Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985 ; 103 : 850-5.
- 16 Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP, et al. : Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 2006 ; 29 : 1036-44.
- 17 Hedner J, Grote L, Zou D : Pharmacological treatment of sleep apnea: current situation and future strategies. *Sleep Med Rev* 2008 ; 12 : 33-47.
- 18 Smith I, Lasserson T, Wright J : Drug treatments for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 : CD003002.
- 19 Smith I, Lasserson TJ, Wright J : Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 : CD003002.
- 20 Young T, Finn L, Austin D, et al. : Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 1181-5.
- 21 Block AJ, Wynne JW, Boysen PG : Sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am J Med* 1980 ; 69 : 75-9.
- 22 Veasey SC : Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential. *Am J Respir Med* 2003 ; 2 : 21-9.
- 23 Hedner J, Kraiczi H, Peker Y, et al. : Reduction of sleep-disordered breathing after physostigmine. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 1246-51.
- 24 Brownell LG, West P, Sweatman P, et al. : Protriptyline in obstructive sleep apnea: a double-blind trial. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 1037-42.
- 25 Stepanski EJ, Conway WA, Young DK, et al. : A double-blind trial of protriptyline in the treatment of sleep apnea syndrome. *Henry Ford Hosp Med J* 1988 ; 36 : 5-8.
- 26 Whyte KE, Gould GA, Airlie MA, et al. : Role of protriptyline and acetazolamide in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 1988 ; 11 : 463-72.
- 27 Kraiczi H, Hedner J, Dahlof P, et al. : Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999 ; 22 : 61-7.
- 28 Carley DW, Olopade C, Ruigt GS, et al. : Efficacy of mirtazapine in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2007 ; 30 : 35-41.
- 29 Stradling J, Smith D, Radulovacki M, et al. : Effect of ondansetron on

- moderate obstructive sleep apnoea, a single night, placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2003 ; 12 : 169-70.
- 30 Hein H, Behnke G, Jorres RA, et al. : The therapeutic effect of theophylline in mild obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: results of repeated measurements with portable recording devices at home. *Eur J Med Res* 2000 ; 5 : 391-9.
 - 31 Cook WR, Benich JJ, Wooten SA : Indices of severity of obstructive sleep apnea syndrome do not change during medroxyprogesterone acetate therapy. *Chest* 1989 ; 96 : 262-6.
 - 32 Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT : Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax* 2004 ; 59 : 50-5.
 - 33 Jokic R, Klimaszewski A, Mink J, et al. : Surface tension forces in sleep apnea: the role of a soft tissue lubricant: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1522-5.
 - 34 Hedner J, Grunstein R, Eriksson B, et al. : A double-blind, randomized trial of sabeluzole –a putative glutamate antagonist– in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996 ; 19 : 287-9.
 - 35 Dolly FR, Block AJ : Effect of flurazepam on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic subjects. *Am J Med* 1982 ; 73 : 239-43.
 - 36 Guilleminault C, Silvestri R, Mondini S, et al. : Aging and sleep apnea: action of benzodiazepine, acetazolamide, alcohol, and sleep deprivation in a healthy elderly group. *J Gerontol* 1984 ; 39 : 655-61.
 - 37 Mendelson WB, Garnett D, Gillin JC : Flurazepam-induced sleep apnea syndrome in a patient with insomnia and mild sleep-related respiratory changes. *J Nerv Ment Dis* 1981 ; 169 : 261-4.
 - 38 Carskadon MA, Seidel WF, Greenblatt DJ, et al. : Daytime carryover of triazolam and flurazepam in elderly insomniacs. *Sleep* 1982 ; 5 : 361-71.
 - 39 Berry RB, Kouchi K, Bower J, et al. : Triazolam in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 450-4.
 - 40 Hoijer U, Hedner J, Ejnell H, et al. : Nitrazepam in patients with sleep apnoea: a double-blind placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1994 ; 7 : 2011-5.
 - 41 Gentil B, Tehindrazanarivelo A, Lienhart A, et al. : [Respiratory effects of midazolam in patients with obstructive sleep apnea syndromes]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994 ; 13 : 275-9.
 - 42 Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, et al. : Zolpidem-polysomnographic study of the effect of a new hypnotic drug in sleep apnea syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 1988 ; 29 : 807-9.
 - 43 Lofaso F, Goldenberg F, Thebault C, et al. : Effect of zopiclone on sleep, night-time ventilation, and daytime vigilance in upper airway resistance syndrome. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 2573-7.
 - 44 Beaumont M, Batejat D, Coste O, et al. : Effects of zolpidem and zaleplon on sleep, respiratory patterns and performance at a simulated altitude of 4,000 m. *Neuropsychobiology* 2004 ; 49 : 154-62.
 - 45 Berry RB, Patel PB : Effect of zolpidem on the efficacy of continuous positive airway pressure as treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006 ; 29 : 1052-6.
 - 46 Bradshaw DA, Ruff GA, Murphy DP : An oral hypnotic medication does not improve continuous positive airway pressure compliance in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2006 ; 130 : 1369-76.
 - 47 Taasan VC, Block AJ, Boysen PG, et al. : Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med* 1981 ; 71 : 240-5.
 - 48 Scrima L, Broudy M, Nay KN, et al. : Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and proposed mechanism of action. *Sleep* 1982 ; 5 : 318-28.
 - 49 Block AJ : Alcohol ingestion does not cause sleep-disordered breathing in premenopausal women. *Alcohol Clin Exp Res* 1984 ; 8 : 397-8.
 - 50 Block AJ, Hellard DW, Slayton PC : Minimal effect of alcohol ingestion on breathing during the sleep of postmenopausal women. *Chest* 1985 ; 88 : 181-4.
 - 51 Block AJ, Hellard DW, Slayton PC : Effect of alcohol ingestion on breathing and oxygenation during sleep. Analysis of the influence of age and sex. *Am J Med* 1986 ; 80 : 595-600.
 - 52 Tanigawa T, Tachibana N, Yamagishi K, et al. : Usual alcohol consumption and arterial oxygen desaturation during sleep. *JAMA* 2004 ; 292 : 923-5.
 - 53 Vitiello MV, Prinz PN, Personius JP, et al. : History of chronic alcohol abuse is associated with increased nighttime hypoxemia in older men. *Alcohol Clin Exp Res* 1987 ; 11 : 368-71.
 - 54 Vitiello MV, Prinz PN, Personius JP, et al. : Relationship of alcohol abuse history to nighttime hypoxemia in abstaining chronic alcoholic men. *J Stud Alcohol* 1990 ; 51 : 29-33.
 - 55 Aldrich MS, Brower KJ, Hall JM : Sleep-disordered breathing in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999 ; 23 : 134-40.
 - 56 Issa FG, Sullivan CE : Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982 ; 45 : 353-9.
 - 57 Tsutsumi W, Miyazaki S, Itasaka Y, et al. : Influence of alcohol on respiratory disturbance during sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000 ; 54 : 332-33.
 - 58 Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, et al. : Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000 ; 16 : 909-13.
 - 59 Teschler H, Berthon-Jones M, Wessendorf T, et al. : Influence of moderate alcohol consumption on obstructive sleep apnoea with and without AutoSet nasal CPAP therapy. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 2371-7.
 - 60 Berry RB, Desa mm, Light RW : Effect of ethanol on the efficacy of nasal continuous positive airway pressure as a treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 1991 ; 99 : 339-43.
 - 61 Peppard PE, Austin D, Brown RL : Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women. *J Clin Sleep Med* 2007 ; 3 : 265-70.
 - 62 Sakurai S, Cui R, Tanigawa T, et al. : Alcohol consumption before sleep is associated with severity of sleep-disordered breathing among professional Japanese truck drivers. *Alcohol Clin Exp Res* 2007 ; 31 : 2053-8.
 - 63 Wang D, Teichtahl H : Opioids, sleep architecture and sleep-disordered breathing. *Sleep Med Rev* 2007 ; 11 : 35-46.
 - 64 Mogri M, Khan MI, Grant BJ, et al. : Central sleep apnea induced by acute ingestion of opioids. *Chest* 2008 ; 133 : 1484-8.
 - 65 Sanders JC, King MA, Mitchell RB, et al. : Perioperative complications of adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Anesth Analg* 2006 ; 103 : 1115-21.
 - 66 Brown KA, Laferriere A, Lakheeram I, et al. : Recurrent hypoxemia in children is associated with increased analgesic sensitivity to opiates. *Anesthesiology* 2006 ; 105 : 665-9.
 - 67 Hullett BJ, Chambers NA, Pascoe EM, et al. : Tramadol vs morphine during adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children. *Paediatr Anaesth* 2006 ; 16 : 648-53.
 - 68 Voronov P, Przybylo HJ, Jagannathan N : Apnea in a child after oral codeine: a genetic variant - an ultra-rapid metabolizer. *Paediatr Anaesth* 2007 ; 17 : 684-7.
 - 69 Bernards CM, Knowlton SL, Schmidt DF, et al. : Respiratory and sleep effects of remifentanyl in volunteers with moderate obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2009 ; 110 : 41-9.
 - 70 Walker JM, Farney RJ, Rhondeau SM, et al. : Chronic opioid use is a risk factor for the development of central sleep apnea and ataxic breathing. *J Clin Sleep Med* 2007 ; 3 : 455-461.

- 71 Webster LR, Choi Y, Desai H, et al. : Sleep-disordered breathing and chronic opioid therapy. *Pain Med* 2008 ; 9 : 425-32.
- 72 Javaheri S, Malik A, Smith J, et al. : Adaptive pressure support servoventilation: a novel treatment for sleep apnea associated with use of opioids. *J Clin Sleep Med* 2008 ; 4 : 305-10.
- 73 Morgenthaler TI : The quest for stability in an unstable world: adaptive servoventilation in opioid induced complex sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med* 2008 ; 4 : 321-3.
- 74 Davila DG, Hurt RD, Offord KP, et al. : Acute effects of transdermal nicotine on sleep architecture, snoring, and sleep-disordered breathing in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 469-74.
- 75 Roizenblatt S, Guilleminault C, Poyares D, et al. : A double-blind, placebo-controlled, crossover study of sildenafil in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 1763-7.
- 76 Cicolin A, Mangiardi L, Mutani R, et al. : Angiotensin-converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 2006 ; 81 : 53-5.
- 77 Ebben MR, Sethi NK, Spielman AJ : Severe obstructive sleep apnea after cerivastatin therapy: a case report. *J Clin Sleep Med* 2008 ; 4 : 255-6.
- 78 Martínez D, Basile BR : Sibutramine does not worsen sleep apnea syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Sleep Med* 2005 ; 6 : 467-70.
- 79 Yee BJ, Phillips CL, Banerjee D, et al. : The effect of sibutramine-assisted weight loss in men with obstructive sleep apnoea. *Int J Obes (Lond)* 2007 ; 31 : 161-8.
- 80 Pépin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P, et al. : Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *Eur Respir J* 2009 ; 33 : 1062-7.
- 81 Arnulf I, Homeyer P, Garma L, et al. : Modafinil in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a pilot study in 6 patients. *Respiration* 1997 ; 64 : 159-61.
- 82 Black J : Pro: modafinil has a role in management of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 105-6.
- 83 Kingshott RN, Vennelle M, Coleman EL, et al. : Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of residual excessive daytime sleepiness in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 918-23.
- 84 Pack AI, Black JE, Schwartz JR, et al. : Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1675-81.
- 85 Pollak CP : Con: modafinil has no role in management of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 106-7.
- 86 Schwartz JR, Hirshkowitz M, Erman MK, et al. : Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: a 12-week, open-label study. *Chest* 2003 ; 124 : 2192-9.
- 87 Hirshkowitz M, Black J : Effect of adjunctive modafinil on wakefulness and quality of life in patients with excessive sleepiness-associated obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a 12-month, open-label extension study. *CNS Drugs* 2007 ; 21 : 407-6.
- 88 Hirshkowitz M, Black JE, Wesnes K, et al. : Adjunct armodafinil improves wakefulness and memory in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Respir Med* 2007 ; 101 : 616-27.
- 89 Dinges DF, Weaver TE : Effects of modafinil on sustained attention performance and quality of life in OSA patients with residual sleepiness while being treated with nCPAP. *Sleep Med* 2003 ; 4 : 393-402.
- 90 Cartwright RD : Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984 ; 7 : 110-4.
- 91 Cartwright RD, Lloyd S, Lilie J, et al. : Sleep position training as treatment for sleep apnea syndrome: a preliminary study. *Sleep* 1985 ; 8 : 87-94.
- 92 Cartwright RD, Diaz F, Lloyd S : The effects of sleep posture and sleep stage on apnea frequency. *Sleep* 1991 ; 14 : 351-3.
- 93 Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, et al. : Positional *vs* nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data. *Chest* 1997 ; 112 : 629-39.
- 94 Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, et al. : Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest* 2005 ; 128 : 2130-7.
- 95 Oksenberg A, Silverberg DS : The effect of body posture on sleep-related breathing disorders: facts and therapeutic implications. *Sleep Med Rev* 1998 ; 2 : 139-62.
- 96 Cartwright R, Ristanovic R, Diaz F, et al. : A comparative study of treatments for positional sleep apnea. *Sleep* 1991 ; 14 : 546-52.
- 97 Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M, et al. : Positional treatment *vs* continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1999 ; 115 : 771-81.
- 98 Oksenberg A, Silverberg D, Offenbach D, et al. : Positional therapy for obstructive sleep apnea patients: a 6-month follow-up study. *Laryngoscope* 2006 ; 116 : 1995-2000.
- 99 Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, et al. : Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006 ; 29 : 1031-5.