

**ANNEE 2020**

N°

**LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIOÏDES ET LES TROUBLES  
RESPIRATOIRES DU SOMMEIL : UNE REVUE DE LA LITTERATURE**

**THESE**

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 20 Novembre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par HERLEMONT Valentin

Né le 11 Mars 1992

A Marseille (13)

## **AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours public.

**ANNEE 2020**

N°

**LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIOÏDES ET LES TROUBLES  
RESPIRATOIRES DU SOMMEIL : UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE**

**THESE**

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 20 Novembre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par HERLEMONT Valentin

Né le 11 Mars 1992

A Marseille (13)

# Liste du personnel

Année Universitaire 2020-2021  
au 1<sup>er</sup> Septembre 2020

Doyen :

**M. Marc MAYNADIÉ**

Assesseurs :

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

Mme Laurence DUVILLARD

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	<b>ALBERINI</b>	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	<b>AUDIA</b>	Médecine interne
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	<b>BEDANE</b>	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophtalmologie
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	Physiologie
Mme	Mary	<b>CALLANAN (WILSON)</b>	Hématologie type biologique
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Jean-Christophe	<b>CHAUVET-GELINIER</b>	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	<b>CREHANGE</b>	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophtalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	<b>DE ROUGEMONT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	<b>DEVILLIERS</b>	Médecine interne
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	<b>FACY</b>	Chirurgie générale
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	<b>GEORGES</b>	Pneumologie
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	<b>GUINOT</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Hépto-gastroentérologie

M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie
M.	Jean-Francis	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>MANFREDI</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	<b>MASSON</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	<b>MAYNADIÉ</b>	Hématologie – transfusion
M.	Marco	<b>MIDULLA</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	<b>MOREAU</b>	Neurologie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	<b>PAGES</b>	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	<b>PHILIPPE</b>	Génétique
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	<b>QUENOT</b>	Réanimation
M.	Patrick	<b>RAY</b>	Médecine d'urgence
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	<b>SAMSON</b>	Médecine interne
M.	Emmanuel	<b>SAPIN</b>	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	<b>SIMON</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Benoit	<b>TROJAK</b>	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénérologie
M.	Bruno	<b>VERGÈS</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

### PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	<b>BERNARD</b> (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

### PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			<b>Discipline Universitaire</b>
Mme	Lucie	<b>AMOUREUX BOYER</b>	Bactériologie
Mme	Louise	<b>BASMACIYAN</b>	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	<b>BECHOUA</b>	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	<b>BLOT</b>	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	<b>BOUILLET</b>	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	<b>BRINDISI</b>	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	<b>CHRETIEN</b>	Hématologie
Mme	Vanessa	<b>COTTET</b>	Nutrition
M.	Damien	<b>DENIMAL</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	<b>GAMBERT</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	<b>GOIRAND</b>	Pharmacologie fondamentale

M.	Charles	<b>GUENANCIA</b>	Physiologie
Mme	Agnès	<b>JACQUIN</b>	Physiologie
M.	Alain	<b>LALANDE</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	<b>LEGRAND</b>	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	<b>LEMAIRE-EWING</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	<b>MARTZ</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	<b>PUTOT</b>	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	<b>WALKER</b>	Biophysique et médecine nucléaire

## **PROFESSEURS EMERITES**

M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	<b>BONIN</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	<b>CAMUS</b>	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	<b>CUISENIER</b>	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	<b>DIDIER</b>	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	<b>DUMAS</b>	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	<b>GIRARD</b>	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	<b>GIROUD</b>	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	<b>MARTIN</b>	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	<b>SMOLIK</b>	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	<b>TROUILLOUD</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

Mme	Katia	<b>MAZALOVIC</b>	Médecine Générale
Mme	Claire	<b>ZABAWA</b>	Médecine Générale

## **PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Didier	<b>CANNET</b>	Médecine Générale
M.	Arnaud	<b>GOUGET</b>	Médecine Générale
M.	François	<b>MORLON</b>	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Jérôme	<b>BEAUGRAND</b>	Médecine Générale
M.	Clément	<b>CHARRA</b>	Médecine Générale
Mme	Anne	<b>COMBERNOUX -WALDNER</b>	Médecine Générale
M.	Benoit	<b>DAUTRICHE</b>	Médecine Générale
M.	Alexandre	<b>DELESVAUX</b>	Médecine Générale
M.	Rémi	<b>DURAND</b>	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

Mme	Lucie	<b>BERNARD</b>	Anglais
M.	Didier	<b>CARNET</b>	Anglais
Mme	Catherine	<b>LEJEUNE</b>	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	<b>JEGO</b>	Biologie Cellulaire

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mme	Marianne	<b>ZELLER</b>	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

## **PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE**

Mme	Marceline	<b>EVRARD</b>	Anglais
Mme	Lucie	<b>MAILLARD</b>	Anglais

## **PROFESSEURS CERTIFIES**

Mme	Anais	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Philippe	<b>DE LA GRANGE</b>	Anglais

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	Mathieu	<b>BOULIN</b>	Pharmacie clinique
M.	François	<b>GIRODON</b>	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	<b>KOHLI</b>	Immunologie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	Philippe	<b>FAGNONI</b>	Pharmacie clinique
M.	Marc	<b>SAUTOUR</b>	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	<b>SCHMITT</b>	Pharmacologie



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

## **COMPOSITION DU JURY**

Président : Pr TROJAK Benoît

Membres :

Pr BONIN Bernard

Pr CHAUVET-GELINIER Jean-Christophe

Dr GUILLET Clément

## Remerciements

Je voudrais d'abord remercier le Pr. Trojak pour l'honneur qu'il me fait d'accepter de présider mon jury de thèse. Le remercier aussi pour l'enseignement qu'il nous a apporté au cours de ces années d'internat tant sur le plan médical et sa composante scientifique que pour la justesse de son positionnement face à la spécificité de notre discipline sur le plan humain.

Au Pr. Chauvet-Gélinier j'aimerais dire merci pour sa présence dans le jury de thèse mais aussi pour la confiance et la reconnaissance de mon travail lorsqu'ayant accédé à la chefferie de la psychiatrie du CHU de Dijon il s'est appuyé sur certains médecins et internes pour opérer la transition selon les idées qui étaient les siennes.

Je veux remercier aussi le Pr. Bonin pour tout son enseignement, pour l'exemple d'humanité qu'il a pu être au cours des nombreuses visites à ses côtés. Pour la force tranquille qu'il représente pour ses patients et ses étudiants. Pour ses anecdotes et l'expérience qu'il a su nous transmettre de ces années au contact de la maladie psychiatrique qu'il est si difficile d'appréhender dans un livre.

Il m'aurait été impossible de finaliser ce travail de thèse sans le Dr. Guillet qui porte ce projet depuis plusieurs années. Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail de thèse. Merci aussi pour son soutien, son recul sur la science, la recherche, la vie et l'humain en général.

Et je ne saurais conclure ces remerciements sans parler de mes proches, ma famille. A mes parents, pour leur soutien et leur entière dévotion à nos causes parfois perdues. Pour l'exemplarité de leurs pratiques, différentes certes, mais toujours au service de l'humain, avec empathie et discernement dans sa souffrance sa joie et sa complexité. A mes frères et sœurs Charlotte, Basile et Nicolas pour la richesse de nos échanges et les exemples que vous êtes pour moi et en quoi vous êtes une fierté. A mes amis, souvent trop loin, mais qui je le sais sont près de moi. A Maxime et son petit

Augustin, à Jean-Baptiste et sa rage de vivre sur deux roues ou dans les airs, à Pierre, Tidiane, Alexis, Paul-Louis, Thibaut, Sébastien. Au Dr. Naessens sans qui je n'aurais probablement pas continué médecine, merci pour ton exemple et ton humanité, ton mode de vie me faisant dire qu'on pouvait être médecin et rester qui on est. Et à toi qui m'as soutenu dans la détresse, toi qui m'as redonné confiance, toi qui m'as fait surmonter l'obstacle et me feras gravir des montagnes, merci mille fois.

## Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.*

## Liste des principales abréviations

AHI : Apnea Hypopnea Index

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CAI : Central Apnea Index

CO<sub>2</sub> : Carbon-Dioxide

IAHC : Index d'Apnée-Hypopnée Central

IAHO : Index d'Apnée-Hypopnée Obstructif

MEDD : Morphine Equivalent Daily Dose

MOR :  $\mu$ -Opioid Receptor

NMDA : N-Methyl-D-Aspartate

NOP : Nociceptin/Orphalin Peptid

OAI : Obstructiv Apnea Index

ORL-1 : Opioid Receptor-Like 1

PSG : Polysomnographie

PVT : PsychoVigilance Test

SAHCS : Syndrome d'Apnée-Hypopnée Central du Sommeil

SAHOS : Syndrome d'Apnée-Hypopnée Obstructif du Sommeil

SAHIS : Syndrome d'Apnée-Hypopnée Indéterminé du Sommeil

SAHMS : Syndrome d'Apnée-Hypopnée Mixte du Sommeil

SAHS : Syndrome d'Apnée-Hypopnée du Sommeil

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

VAS : Voies Aériennes Supérieures

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

# Table des matières

## Table des matières

Liste du personnel .....	2
COMPOSITION DU JURY.....	6
Remerciements .....	7
Serment d’Hippocrate .....	9
Liste des principales abréviations.....	10
Table des matières .....	12
Table des illustrations.....	14
Introduction.....	15
1 - Première partie : Physiologie .....	17
1.1 Les différents traitements de substitution aux opioïdes .....	17
1.1.1 Méthadone.....	17
1.1.2 Buprénorphine.....	19
1.1.3 Buprénorphine et Naloxone.....	20
1.2 Les troubles respiratoires du sommeil.....	21
1.2.1 Le syndrome d’apnée obstructive du sommeil .....	21
1.2.2 Le syndrome d’apnée centrale du sommeil .....	23
1.2.3 L’enregistrement du sommeil .....	25
1.3 L’effet des opioïdes sur la respiration et le sommeil.....	27
1.3.1 Action sur le sommeil.....	27
1.3.2 L’effet dépresseur respiratoire.....	28
1.3.3 L’action sur l’adaptation ventilatoire.....	28
2 – Deuxième partie : Revue de la littérature .....	30
2.1 Sélection des articles.....	30
2.1.1 Méthode.....	30

2.2	Etude d'un lien entre opioïdes prescrits pour la douleur chronique et les apnées-hypopnées du sommeil.....	31
2.2.1	Sévérité des apnées-hypopnées du sommeil chez les patients sous traitement opioïde pour la gestion de la douleur chronique. ....	31
2.2.2	Prévalence et physiopathologie du SAHS chez les utilisateurs d'opioïdes .....	41
2.2.3	Discussion préliminaire .....	43
2.3	Les études centrées sur les traitements de substitutions aux opioïdes .....	43
2.3.1	Une étude pilote .....	44
2.3.2	Les études Significatives.....	46
2.4	Discussion .....	53
2.4.1	Inconsistance des marqueurs habituels.....	53
2.4.2	Evaluation de nouveaux marqueurs .....	53
2.4.3	Propositions.....	54
3	- Troisième partie : l'étude.....	55
3.1	Description de l'étude .....	55
3.2	Méthodologie de l'étude .....	55
3.2.1	Erreurs et biais à éviter .....	56
3.2.2	Avancée de l'étude .....	57
	CONCLUSION.....	58
	Bibliographie.....	60
	Annexes.....	64

## **Table des illustrations**

Figure 1 - Physiopathologie de l'augmentation des Résistances de Voies Aériennes Supérieures .....	23
Figure 2 - Stratégie diagnostique chez un patient adulte adressé en consultation pour une suspicion de SAOS.....	27

# Introduction

Le traitement de substitution aux opioïdes est une stratégie thérapeutique de réductions des risques liés à l'addiction aux opiacés qui représente une population importante tant en psychiatrie qu'en médecine générale. On dénombre en 2017 en France 180 000 assurés sociaux bénéficiant d'un traitement de substitution par Buprénorphine haut dosage, Buprénorphine-Naloxone ou Méthadone, soit 2.2 pour 1000 des assurés sociaux(1). La buprénorphine haut dosage hors association avec la naloxone représente 62% des ventes en 2019, devant la méthadone à 38% (en hausse depuis plusieurs années).

Les traitements de substitution aux opioïdes (TSO), à leur introduction, ont permis une réduction des risques liés aux opioïdes de façon spectaculaire. Les patients injecteurs étaient passés de 70%-80% à 14%-20% entre 1995 et 2003, le taux de prématurité des grossesses chez les patientes héroïnomanes est passé de 30% à 12% durant la même période. A noter aussi de meilleurs accès aux soins et aux dépistages des maladies transmissibles par les pailles et les aiguilles chez les patients ayant une prise en charge de leur dépendance. On dénombrait 5 fois moins de décès par surdoses d'héroïne entre 1994 et 2002. (2) Une évaluation des bénéfices en termes de coût de santé proposait un gain de près de 600 millions d'euros par an dans les années 2000.

On recense malgré tout une forte mortalité chez les patients substitués, 464 décès par surdose en 2018 et 43% étaient imputables aux TSO et ce même chez des patients stabilisés. La méthadone est impliquée dans 35% d'entre eux tandis que la buprénorphine ne l'est qu'à hauteur de 8%. Les causes de cette surmortalité et de la surreprésentation de la méthadone dans celle-ci n'est pas encore parfaitement établie bien que les opioïdes soient des molécules pour lesquelles les mésusages sont courant dans la population substituée. Il est à signaler qu'un surdosage en opioïde provoque le décès par arrêt respiratoire dans la majeure partie des cas. Les exemples populaires ne manquent pas, l'actrice Carrie Fisher, interprète notamment de la princesse Leïla dans la saga Star Wars, est décédée d'un arrêt cardio-respiratoire le 23 décembre 2016 suite à une apnée du sommeil induite par les opiacés, notamment la méthadone.

Des données connues concernant la physiopathologie des troubles respiratoires sous opioïdes et de l'expérience clinique du Dr Guillet, nous est permis la formulation de l'hypothèse d'un seuil d'apparition des syndromes d'apnées-hypopnées du sommeil chez les patients traités par traitement de substitution aux opioïdes. Un syndrome pouvant expliquer en partie la hausse de la mortalité et de la morbidité dans cette population.

Je tenterais dans ce travail de répondre aux questions suivantes, en lien avec notre l'hypothèse. Quelle est la prévalence de trouble respiratoire du sommeil dans la population traitée par opioïdes et notamment par traitements de substitutions aux opioïdes ? Peut-on extraire des données actuelles de la science une dose seuil de TSO pertinente cliniquement pour la prescription d'un enregistrement du sommeil ?

Pour y répondre nous développerons en première partie les différents traitements de substitution et leurs particularités pharmacologiques ainsi que les troubles respiratoires du sommeil. Nous y verrons aussi l'effet des opioïdes sur la respiration et sur le sommeil. Dans une deuxième partie nous ferons une revue de la littérature actuelle sur le sujet. Puis nous terminerons par les perspectives du projet d'étude du Dr Guillet et son équipe, en cours, à l'hôpital de Chartreuse à Dijon.

# 1 - Première partie : Physiologie

## 1.1 Les différents traitements de substitution aux opioïdes

Les TSO sont des produits stupéfiants utilisés en France dans l'aide au maintien de l'abstinence des consommateurs d'opiacés. Ils viennent le plus souvent comme aide au sevrage et au maintien de l'abstinence de l'héroïne, mais peuvent aussi être utilisés dans les addictions à la morphine, la codéine...

En France ils sont au nombre de trois. La Buprénorphine haut dosage, l'association Buprénorphine-Naloxone et la Méthadone, connu aussi respectivement sous les noms commerciaux de Subutex®, Suboxone® et Méthadone.

### 1.1.1 Méthadone

#### 1.1.1.1 Histoire de la molécule

Le chlorhydrate de méthadone est une molécule synthétique découverte en 1937 en Allemagne par Max Bockmul et Gustav Ehrhart. L'objectif à cette époque était de pallier, à moindre cout, à la pénurie d'opium et de morphine en Allemagne. Cette molécule a alors été utilisé comme analgésique par les forces de l'Axe pendant la seconde guerre mondiale.

La méthadone sera ensuite utilisée comme antitussif et antalgique au bloc opératoire. Mais ce n'est qu'en 1965 qu'un duo de chercheur Dole et Nyswander étudie son utilisation comme traitement de substitution sur des vétérans de la guerre du Vietnam présentant une addiction à l'héroïne.

L'utilisation en France de la méthadone comme traitement de substitution ne sera démocratisée et autorisée qu'à partir de 1995, d'abord dans le but de proposer une forme galénique diminuant le risque de transmission de maladies infectieuses telles que le VIH, le virus de l'hépatite B et C.

### 1.1.1.2 Pharmacologie

La Méthadone est principalement un agoniste  $\mu$  des récepteurs opioïdes et ne faible activité antagoniste NMDA, on notera aussi une certaine affinité pour le transporteur à la sérotonine sans que l'effet ne soit établi. L'affinité pour le récepteur  $\mu$  est moins forte que celle de la morphine mais l'action est plus importante. L'effet euphorisant est aussi plus contenu et la galénique du produit limite l'apparition d'un pic plasmatique rapide.

Ce produit se différencie de la morphine, de l'héroïne et de l'opium par sa demie vie longue d'en moyenne 22h bien que celle-ci présente une variabilité importante d'un individu à l'autre. Son effet dose-dépendant ne présente pas de seuil de saturation(3).

### 1.1.1.3 Prescription et précaution

La méthadone semble plus indiquée chez les patients injecteurs intravasculaire. La primo prescription se fera en centre spécialisé de soin aux toxicomanes ou établissement de santé mais le relais en ville est possible. La prescription se fait sur ordonnance sécurisée de 14 jours avec une délivrance pour 1 à 7 jours (jusqu'à 14 jours à titre dérogatoire). La méthadone fait l'objet d'une inscription sur la liste des stupéfiants. Il n'est pas possible de renouveler l'ordonnance. (4)

Dose initiale de 10 à 40 mg/j avec des paliers de 5 à 10 mg sur 1 à 3 jours. Essai d'abord par prise quotidienne unique orale, la première prise doit être faite lorsque le syndrome de manque est ressenti par le patient. Adaptation en fonction de la réponse individuelle, forte variabilité inter-individuelle, il est recommandé de réaliser un dosage plasmatique si nécessaire. La posologie d'entretien est de 60 à 100 mg/j.

Le pharmacien délivrant la molécule doit être informé de la primo-prescription ainsi que de toute modification de dosage.

## 1.1.2 Buprénorphine

### 1.1.2.1 Histoire de la molécule

En 1971 alors que le laboratoire Reckitt & Colman cherche depuis déjà 10 ans à mettre au point une molécules ayant les propriétés thérapeutiques de la morphine sans ses effets néfastes, ses chercheurs découvrent un prototype de synthèse d'un opioïde qui présente certains avantages.

Cette molécule sera alors commercialisée en 1978 sous le nom de Buprénorphine d'abord comme antalgique.

Son utilisation comme traitement de substitution aux opioïdes est tardive et n'est autorisé qu'à partir de 2002 aux USA et en 2006 en Europe. La France l'utilisait quant à elle déjà de façon importante depuis 1996.

### 1.1.2.2 Pharmacologie

La Buprénorphine est une molécule dont l'action pharmacologique se porte essentiellement sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  (MOR) comme agoniste partiel et les récepteur opioïdes  $\kappa$  et  $\delta$  comme antagoniste. On retrouve aussi une faible affinité aux nocicepteurs nociceptin/orphalin peptide (NOP) et opioïd receptor-like (ORL-1) en tant qu'agoniste.

L'activité sur les MOR en fait sa spécificité, la buprénorphine est un agoniste partiel de ces récepteurs avec une forte affinité, une faible activation et une longue durée d'action. Cette propriété pharmacologique produit un effet de plateau concernant les effets, la prise supplémentaire de buprénorphine n'est plus efficace passé un certain seuil de concentration sanguine. Cet effet explique aussi l'apparition d'effet de sevrage des patients consommateurs d'opiacés avec la mise sous buprénorphine, la haute affinité de la buprénorphine pour le récepteur opioïde  $\mu$  bloquant de plus la fixation d'un autre opioïde à sa place (5).

### 1.1.2.3 Prescription et précaution

La primo-prescription peut être faite par tout médecin sur ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours, délivrance pour 7 jours (jusqu'à 28 jours à titre dérogatoire). La buprénorphine fait l'objet d'une inscription sur la liste des stupéfiants. Pas de renouvellement d'ordonnance.(4)

La dose initiale de 4 à 8 mg/j recommandée avec des augmentations par paliers de 1 à 2 mg sur 1 à 3 jours. La première prise doit impérativement être réalisée à plus de 24h de la dernière prise d'opioïdes en raison de l'effet agoniste partiel de la buprénorphine. La posologie d'entretien sera comprise entre 8 et 24 mg/j.

Le pharmacien délivrant la molécule doit être informé de toute modification de dosage, son nom doit être noté sur l'ordonnance.

## 1.1.3 Buprénorphine et Naloxone

### 1.1.3.1 Histoire du duo buprénorphine-naloxone

L'association entre ces deux molécules vient de l'idée de contrer les mésusage et détournement de la buprénorphine seule en usage oral par une forme injectable. Elle reçoit l'AMM en France en 2006. Les comprimés sont pilés, puis dilués avant d'être injectés.

La naloxone est l'antidote des opioïdes, c'est un antagoniste fort des récepteurs opioïdes  $\mu$ . La molécule prise par voie orale ou sublinguale n'a qu'une biodisponibilité de moins de 3% à cause du premier passage hépatique et n'interfère alors pas avec la buprénorphine. Mais si le comprimé est pilé, dilué et injecté alors la naloxone prend la place de la buprénorphine, ou tout autre opioïde, sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  provoquant alors un sevrage.

L'association a la même pharmacodynamique et pharmacocinétique que la buprénorphine en prise orale ainsi sa prescription et sa surveillance ont les mêmes modalités que la buprénorphine haut dosage seule, nous ne reviendrons pas dessus.

A noter que la naloxone bloque quand même les récepteurs opioïdes intestinaux ce qui permet de palier à la constipation lié à la prise orale d'opioïdes.

## 1.2 Les troubles respiratoires du sommeil

### 1.2.1 Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil

#### 1.2.1.1 Diagnostic

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructif (SAHOS) du sommeil est un trouble respiratoire du sommeil qui atteint en France 2% des femmes et 4% des hommes de 30 à 60 ans, près de 2 millions de français seraient atteints. La définition du syndrome d'apnées-hypopnées obstructif du sommeil comporte deux critères l'un clinique et l'autre paraclinique, la concurrence des deux est nécessaire. (6)

Les critères cliniques ne doivent pas pouvoir être expliqués par d'autres facteurs et regroupent, un ronflement sévère et quotidien, une sensation d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, des éveils répétés pendant le sommeil, un sommeil non réparateur, fatigue diurne, les difficultés de concentration et la nycturie. Deux de ces facteurs associés au critère paraclinique permet le diagnostic. Si une somnolence diurne est retrouvée à l'échelle d'Epworth son association avec le critère paraclinique suffit au diagnostic.

Une hypopnée est définie comme la baisse du flux d'air de plus de 80% avec la présence d'un effort respiratoire.

Le critère polygraphique ou polysomnographique est défini par un index d'apnées/hypopnées du sommeil  $\geq 5/h$  (nombre d'événement sur le temps de sommeil total). (7) La sévérité d'un syndrome d'apnée-hypopnée du sommeil est ensuite évalué par le nombre d'événement au-delà de 5 par heure. A partir de 15 le syndrome est léger, de 15 à 30 apnées-hypopnées par heure le syndrome est modéré et à partir de 30 il est sévère. C'est en fonction de cette sévérité qu'une thérapeutique est proposée, la plupart du temps lorsque le syndrome est sévère, mais parfois, dans le cadre de comorbidités associées à ce syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil la prise en charge peut être proposée avant le seuil de sévérité.

Le tracé schématique typique d'une polysomnographie dans un SAOS est proposé dans l'annexe 1.

### 1.2.1.2 Physiopathologie

Lors d'une inspiration normale les voies aériennes supérieures (VAS) se rigidifient pour permettre de lutter contre la pression négative produite par le diaphragme et permettant l'aspiration de l'air. Ce mécanisme implique une propriété des muscles dilatateurs pharyngés à se contracter quelques millisecondes avant le diaphragme.

L'apnée ou l'hypopnée du sommeil survient lors d'une obstruction intermittente et répétée des voies aériennes supérieures. Les mécanismes de cette obstruction sont divers et un grand nombre de facteurs sont impliqués, quelques-uns sont repris dans la figure 1. On retrouve ainsi comme facteurs les caractéristiques anatomiques comme la rétrognathie ou la micrognathie, la macroglossie, l'hypertrophie amygdalienne ou du voile du palais, une infiltration graisseuse pharyngée. Et les caractéristiques fonctionnelles comme l'hypotonie des muscles dilatateurs ou la collapsibilité augmentée des VAS. (6)

L'apnée est accompagnée d'efforts respiratoires et souvent d'une désaturation, la reprise ventilatoire est l'œuvre d'un micro éveil dont le patient ne prend pas conscience mais qui fragmente et déstructure le sommeil.



Figure 1 - Physiopathologie de l'augmentation des Résistances de Voies Aériennes Supérieures (RSVA) d'après le collège des enseignants de pneumologie 2017 (CRF pour Capacité Résiduelle Fonctionnelle)

## 1.2.2 Le syndrome d'apnée centrale du sommeil

### 1.2.2.1 Diagnostic

Le syndrome d'apnées-hypopnées centrale (SAHCS) du sommeil est bien moins fréquent en population générale que le syndrome d'apnée obstructive, moins de 10% de l'incidence du SAOS. L'apnée centrale du sommeil est définie par une absence d'effort respiratoire associé à une absence de flux ventilatoire durant un phase de sommeil. Une hypopnée centrale se définit par une réduction de l'effort respiratoire qui conduit à une réduction proportionnelle du débit ventilatoire.

Elle se diagnostique comme un trouble du sommeil de préférence par une polysomnographie. Le seuil diagnostique se situe à 5 apnées par heure de sommeil,  $IAH \geq 5/h$ .

On retrouve les apnées avec compensations ou respirations périodiques comme dans la respiration de Cheynes Stokes (annexe 2) présentant une alternance d'apnées et d'hyperpnées avec augmentation et réduction graduelle de l'amplitude respiratoire. La respiration est dite de Biot (annexe 11) lorsque les périodes d'apnées et de tachypnée sont régulières et la respiration est dite ataxique lorsque les périodes d'apnées et d'hyperpnées sont irrégulières et anarchiques. (8)

La méthode de référence pour la caractérisation de ce type d'apnée est la pression œsophagienne au cours de la polysomnographie. Les capteurs diaphragmatiques et thoraciques n'étant pas forcément assez performants pour détecter un mouvement respiratoire atténué. Ce type d'enregistrement n'est que rarement réalisé car trop contraignant pour le patient.

### 1.2.2.2 Physiopathologie

#### *1.2.2.2.1 Le SAHCS hypercapnique*

Ce trouble respiratoire est causé par une diminution de la commande ventilatoire. La réponse à l'augmentation de la capnie est diminuée, le plus souvent par une maladie centrale, une atteinte neurologique ou une maladie neuromusculaire. La commande centro-pontine peut être lésée lors d'un traumatisme, un accident vasculaire cérébral ou par une lésion évolutive. A noter aussi les myopathies avec atteinte diaphragmatique.

On retiendra la syringobulbie et la syringomyélie, la sclérose en plaques avec atteinte du tronc cérébral et les lésions infectieuses suite à une encéphalite.

Une pathologie congénitale rare, le syndrome d'Ondine, qui présente une absence de contrôle central de la respiration.

#### *1.2.2.2.2 Le SAHCS hypocapnique*

Ce trouble respiratoire est causé par une instabilité de la commande ventilatoire, une hypocapnie provoquée par une hyperventilation souvent d'origine réactionnelle à une hypoxie fait passer le sujet en dessous du seuil apnéique de capnie

et induit une apnée ou hypopnée centrale plus ou moins hypoxémiante. Deux stimuli antagonistes sont présents en même temps, l'hypoxie et l'hypocapnie. Ce mécanisme est principalement observé en sommeil lent profond, car la perte de sensibilité des chémorécepteurs en sommeil paradoxale atténue ce mécanisme. On observe notamment ce type de trouble en altitude, avec les opioïdes, dans l'insuffisance rénale sévère et dans l'insuffisance cardiaque gauche (annexe 3).

C'est dans ce type de trouble respiratoire que vont être observés les mécanismes de compensation périodique. La respiration de Biot et celle de Cheyne-Stokes, participant par l'hyperventilation périodique à faire passer le seuil d'apnée, s'auto-entretenant de cette manière.

Tracé typique d'une polysomnographie d'une apnée centrale du sommeil (annexe 2).

## **1.2.3 L'enregistrement du sommeil**

### **1.2.3.1 La polysomnographie**

La polysomnographie (PSG) est l'examen de référence en matière d'évaluation des troubles du sommeil. Il permet de recueillir différents paramètres du sujet endormi.

Les différents canaux d'enregistrement du sommeil sont les suivants :

- Electro-encéphalogramme (EEG) : recueil de l'activité électrique du cortex cérébral ;
- Electro-oculogramme (EOG) : recueil des mouvements oculaires ;
- Electro-myogramme (EMG) : recueil du tonus musculaire des jambes et du menton, permet le recueil de l'ouverture de bouche ;

Les canaux d'enregistrements des pathologies du sommeil sont les suivants :

- Electro-cardiogramme (ECG) : recueil de l'activité électrique du cœur ;
- Capteur de pression intranasale/buccale : recueil du flux d'air et vibration de la canule pour l'évaluation du ronflement ;

- Capteur de saturation transcutané : recueil de la saturation en oxygène de l'hémoglobine et du pouls ;
- Sangles de pléthysmographie d'inductance thoracique et abdominales : recueil des mouvements thoraciques et abdominaux ;
- Sonomètre : recueil de l'intensité des bruits de ronflement ;
- Capteur de position : recueil de la position de sommeil ;
- Caméra : recueil et appréciation des mouvements des membres pendant les phases du sommeil ;

Cet examen permet de qualifier et quantifier les phases de sommeil en prenant en compte les événements liés au sommeil pathologique qu'ils soient d'ordre respiratoire, neurologique ou musculaire. C'est un examen coûteux et contraignant qui présente un long délai d'attente, il lui sera préféré une polygraphie ventilatoire nocturne pour l'évaluation d'un trouble respiratoire du sommeil sans signe associé. De nouveaux modèles de PSG permettent de la pratiquer en ambulatoire. La personne est appareillée par le praticien et retourne dormir chez elle, cette méthode permet de ne pas hospitaliser pour la nuit. (Annexe 12)

### 1.2.3.2 La polygraphie ventilatoire nocturne

La polygraphie ventilatoire nocturne est un examen moins coûteux et plus accessible que la polysomnographie. Il regroupe les mêmes canaux que cette dernière sans l'électroencéphalogramme, les électromyogramme, l'enregistrement vidéo et l'électro-oculogramme. Cet examen est à privilégier en première intention devant une suspicion de trouble respiratoire simple, syndrome d'apnée obstructive du sommeil dans la plupart des cas. Tout comme la polysomnographie, il peut être pratiqué en hospitalier ou en ambulatoire mais avec un accès facilité et donc des délais plus courts.

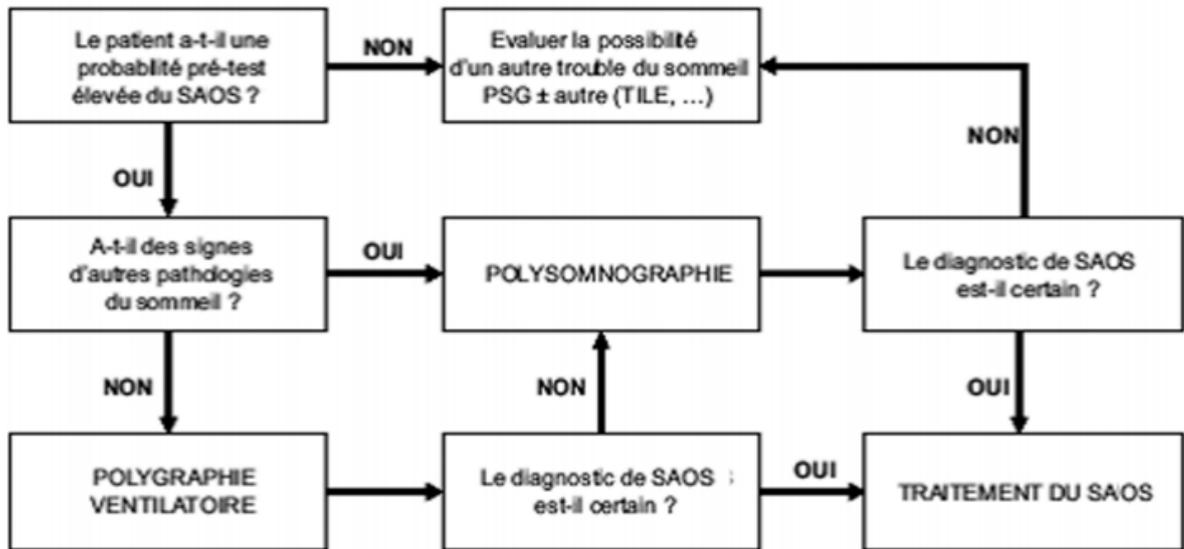


Figure 2 - Stratégie diagnostique chez un patient adulte adressé en consultation pour une suspicion de SAOS d'après le collège des enseignants de pneumologie

## 1.3 L'effet des opioïdes sur la respiration et le sommeil

### 1.3.1 Action sur le sommeil

Une action conjuguée des opioïdes à la neurohormone vasopressine dans le noyau supra chiasmatique semble impliquée dans le rôle d'altération du cycle circadien. (9) L'usage d'opioïdes entraîne la plupart du temps une somnolence diurne, une altération du sommeil avec notamment une diminution du stade REM au profit du NREM.

Le mécanisme exact de l'action des opioïdes sur le contrôle de la respiration reste peu clair chez l'homme. L'effet des opioïdes sur la respiration passe avant tout par leur effet sur les récepteurs  $\mu$  opioïdes mais aussi  $\kappa$  et  $\delta$  dans une moindre mesure. La fixation sur les récepteurs active une protéine G entraînant une cascade d'inhibition dans les neurones du contrôle de la respiration et de la douleur. (10) Il n'existe pas aujourd'hui d'agoniste  $\mu$ -opioïde qui ne provoque de trouble respiratoire, et cet effet est dose dépendant.

### **1.3.2 L'effet dépresseur respiratoire**

L'effet dépresseur du système respiratoire des opioïdes est connu de longue date, il a été décrit dès les premiers usages récréatifs de l'opium. On retrouve notamment une littérature abondante sur le sujet en anesthésiologie où les opioïdes sont utilisés pour prévenir de la douleur per et post opératoire. (11)

Les agonistes  $\mu$ -opioïde provoquent un ralentissement du rythme respiratoire par une action dose dépendante sur les neurones rythmogènes du complexe PreBötzing. (12) Cette propriété rendrait la membrane de ces neurones moins prompte à la repolarisation de repos, concevant une hyperpolarisation plus longtemps que les neurones sans ligand.

### **1.3.3 L'action sur l'adaptation ventilatoire**

#### 1.3.3.1 Altération des chémorécepteurs centraux et périphériques

Les chémorécepteurs centraux permettent l'adaptation de la fréquence respiratoire en détectant un changement de potentiel-hydrogène (pH) artériel. Trois zones sensibles à ces changements dans la médulla ventrale du tronc cérébral. Certaines de ces zones sont liées directement au complexe de PreBötzing. Cette sensibilité est donc liée à la capnie et non à l'hypoxie. C'est le blocage du retro contrôle au dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) qui entraîne la réponse erratique ou l'absence de réponse à l'hypercapnie et qui provoque une hypoventilation pouvant aller jusqu'à l'apnée centrale du sommeil. (11)

Les chémorécepteurs périphériques se situent dans les cellules de type I des glomus carotidiens. (10) Ces cellules sont sensibles à la fois à l'hypoxie, la capnie, envoyant l'information à la zone du complexe de PreBötzing par le nerf glossopharyngien.

#### 1.3.3.2 Altération du système périphérique

Chez un sujet normal une augmentation des pressions expiratoire pendant les premières 100ms de l'expiration entraîne une compensation musculaire, avec

augmentation des mouvements respiratoires et de la puissance des contractions. Le mécanisme par lequel le rétrocontrôle est altéré par les agonistes  $\mu$ -opioïdes est incertain. Cela pourrait venir du blocage d'un récepteur à l'étirement des fibres musculaire dans le thorax. Ou bien à l'effet antalgique des opioïdes qui tendrait à affecter la perception de la gêne respiratoire potentiellement médié par le même système. (11)

Un autre mécanisme périphérique est le relâchement du tonus musculaire, notamment des muscles pharyngés et glossiques, entraînant un collapsus et une glossoptose à l'origine d'apnée obstructive du sommeil, la préactivation des muscles sous-glottiques dans les 50 millisecondes précédant l'inspiration semble faire défaut. Dans le même temps la compliance thoracique est altérée, et une certaine rigidité intercostale et abdominale ne permet pas une réponse optimale à l'obstruction.

#### 1.3.3.3 La physiopathologie possible du SAHCS chez le consommateur d'opioïdes

La cause probable de l'apparition d'un SAHCS chez les patients sous opioïdes et le suivant. En sommeil la ventilation et l'hématose sont moins efficaces, la saturation chute de quelques points, 2% à 4%. Une baisse suffisante pourrait provoquer une hyperventilation et ainsi faire chuter la capnie. Cette chute pourrait faire passer le dormeur en dessous du seuil apnéique de capnie et provoquer alors une apnée ou une hypopnée du sommeil. Lorsque l'hypoxie se majore et que la capnie remonte du fait de cette absence de ventilation le dormeur aurait un micro-éveil, reprendrait sa respiration sur un mode hyperventilatoire et passerait à nouveau sous ce seuil apnéique. Ce système s'auto entretiendrait de la sorte, suivant un modèle de respiration de Biot ou de respiration ataxique.

## 2 – Deuxième partie : Revue de la littérature

### 2.1 Sélection des articles

#### 2.1.1 Méthode

Les articles ont été sélectionnés dans les bases de données internet regroupant les articles de langue anglaise et française.

##### 2.1.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion dans cette bibliographie sont :

- une publication originale ;
- une évaluation par polysomnographie ou polygraphie ventilatoire nocturne ;
- des sujets adultes ;
- une puissance suffisante (évalué à  $\geq 20$  sujets) ;
- la présence d'une prévalence (SAHS ou SAHCS) ou des index d'apnées hypopnées ;
- les index d'apnée-hypopnée sont considérés significatifs si  $\geq 5/h$  ;
- les études sur des syndromes d'apnées obstructives ;
- les études portant sur d'autres maladies (cancer, maladies génétiques).

##### 2.1.1.2 La recherche d'articles

La recherche d'article s'est portée sur PubMed, Cochrane Database of Systematic Review, Cochrane Central Registry of Controlled Trial. Avec les mots clés suivant : « sleep apnea syndrome », « sleep disordered breathing » et les termes associés. Ainsi que « central sleep apnea », « sleep apnea » (aussi en changeant apnea pour apnoea), « opioids », « methadone maintenance treatment », « opiate » « buprenorphine », « buprenorphine-naloxone ».

Des études ont aussi été consultées depuis les bibliographies et références des articles étudiés en texte intégral.

### 2.1.1.3 Tri et sélection des articles

Sur les 588 articles non redondants trouvés, seuls 63 sont conservés pour leur titre. La lecture de l'abstract permet d'exclure 37 autres articles avant lecture complète. Ne seront conservés au final que 9 articles pouvant nous aider à répondre à nos questions. (voir flow chart annexe 8)

Le total des patients étudiés est de 584, 201 pour les TSO et 383 pour les douleurs chroniques.

## **2.2 Etude d'un lien entre opioïdes prescrits pour la douleur chronique et les apnées-hypopnées du sommeil**

Un faible nombre d'études correspondent aux critères de sélection dans cette catégorie. Pour une puissance significative concernant ce trouble un nombre de sujet dans le groupe opioïde de plus de 20 personne est requis.(13) On en retiendra cinq, une étude de Walker et al, une étude de Webster et al, une étude de Mogri al, Jungquist et al et une étude de Rose et al.

### **2.2.1 Sévérité des apnées-hypopnées du sommeil chez les patients sous traitement opioïde pour la gestion de la douleur chronique.**

#### 2.2.1.1 Etude de Walker et al.

Dans cette étude observationnelle rétrospective centralisée (exposé vs non exposé) les auteurs ont cherché à démontrer la haute prévalence de troubles respiratoire du sommeil dans une population de patient traitée par opioïdes pour des douleurs chroniques. (14)

#### *2.2.1.1.1 Méthode*

Cette étude portait sur une population de patient nécessitant un enregistrement du sommeil. L'étude était menée au centre spécialisé du sommeil de Salt Lake City qui se trouve à 1500m d'altitude. Etaient inclus dans cette étude tous les patients sous traitement opioïdes au long cours entre 2002 et 2005 et respectant les critères d'inclusions. Au total 60 patients ont été inclus sur les 104 enregistrés. A ces patients étaient appariés sur l'âge, l'IMC et le sexe 60 autres patients exempts de traitement opioïde inclus selon les mêmes critères dans le même centre sur la même période. Les différentes thérapies reçues sont rationalisées en un équivalent de dose de morphine.

Il n'y a pas d'évaluation des SAHS, les auteurs n'ont fait que comptabiliser les événements en IAH. Une apnée était comptabilisée lorsqu'était observé une pause ventilatoire 10 secondes ou plus. Une hypopnée était comptabilisée lorsqu'était observée une diminution de la ventilation d'au moins 10 seconde associée à une baisse de 3% de la saturation en oxygène transcutané. La présence d'effort inspiratoire classait ensuite ces apnées comme obstructives ou centrales.

Une échelle d'Epworth a aussi été proposée au patient pour l'évaluation subjective de la somnolence.

#### *2.2.1.1.2 Résultats*

Sur les 60 patients sous opioïdes la dose moyenne en équivalence de morphine orale (MEDD) était de 143.9 mg. On remarque aussi une prise plus importante de benzodiazépine (25% vs 7%), de zolpidem (20% vs 3%) et de gabapentine (28% vs 0.5%) dans le groupe opioïde par rapport au groupe contrôle. On retrouvait un IAH pathologique dans les deux groupes avec 43.5/h pour le groupe opioïde et 30.2/h pour le groupe contrôle. L'écart était significatif entre ses deux groupes avec une p value <0.5, après analyse des sous catégories d'IAH on retrouve une différence non significative pour l'index d'apnée obstructive et pour l'indice d'hypopnée. La différence se fait sur l'apnée centrale du sommeil avec un index à 12.8/h contre 2.1/h pour le groupe contrôle, p value < 0.01.

La différence reste significative lorsque sont exclus de la comparaison les patients des deux groupes sous traitement hypnotique IAH 50.9/h contre 25.6/h.

A noté que dans cette étude 20 patients seulement sont traités par un des trois TSO, la méthadone.

Les deux groupes ne présentaient pas non plus le même temps de sommeil en NREM et REM. Avec un shift du REM vers le NREM dans le groupe opioïde. La saturation à l'oxymètre était plus faible dans le groupe opioïde, uniquement pendant le NREM et lors des éveils.

A noter que l'évaluation subjective par l'échelle d'Epworth revient significativement similaire dans les deux groupes.

Une corrélation est aussi observée entre l'équivalent de dose orale de morphine et l'apparition d'un syndrome d'apnée du sommeil. Une dose supérieure à 200 mg jour d'équivalent morphine semble associée de façon forte à l'apparition d'une respiration de Biot, 97% des sujets au-delà de 200mg présentait un tel trouble. Toute augmentation de 100 mg de MEDD augmente de 14,4% l'IAH et de 29,2% l'IAHC.

#### *2.2.1.1.3 Discussion*

Cette étude semble donc nous montrer une sévérité plus importante du syndrome d'apnée centrale du sommeil chez les patients traités par opioïdes. Les auteurs proposent une recherche systématique de trouble respiratoire du sommeil chez tout patient traité par un équivalent de dose orale de morphine de 200 mg. Il n'y a finalement pas d'étude de la prévalence du syndrome d'apnée-hypopnée du sommeil dans la population étudiée mais l'intérêt de l'étude repose sur l'évaluation d'un seuil de MEDD pour la présence systématique d'une respiration de Biot, ainsi qu'une liaison positive entre l'augmentation des IAH et IAHC et la MEDD.

Le groupe traité par opioïdes présente plus d'apnées obstructives que d'apnées centrales, mais la prévalence des apnées centrales dans le groupe opioïde est très supérieure à la population contrôle. Le traitement et les conséquences ne seront donc pas les mêmes. Prise en charge par CPAP insuffisante, nécessité d'une machine CPAP servo VNI, oxygénothérapie.

Le groupe contrôle n'est pas représentatif de la population générale, mais de la population des patients nécessitant enregistrement du sommeil.

Il est important de noter que les deux groupes évaluent leur degré de somnolence de façon similaire malgré l'importance de la différence. Y a-t-il une certaine tolérance des symptômes de somnolence diurne par les sujets sous opioïdes ?

Nous pouvons tout de même retenir des limites à cette étude. D'une part l'étude est faite dans un centre du sommeil en altitude, à 1500 m ce qui correspond à une pression atmosphérique moyenne de 845 hPa environ, il est reconnu qu'une respiration de Biot

peut être provoqué par une baisse de la pression atmosphérique, habituellement au-delà de 2500 m d'altitude. (8)

Les patients présentaient déjà une suspicion de trouble respiratoire du sommeil et ont donc été envoyés dans le centre pour une recherche d'apnée du sommeil, l'étude n'étudie pas une population de patient traitée par opiacés comparable à la population ambulatoire.

Les patients pour beaucoup recevaient aussi d'autres des traitements hypnotiques et il n'y a pas de screening des drogues urinaires pouvant être un facteur confondant.

L'équivalent de dose orale de morphine est basé sur l'efficacité analgésique de la molécule comparativement à la morphine, mais ne prend pas en compte le profil pharmacologique de la molécule comparée.

#### 2.2.1.2 Etude de Webster et al.

Les auteurs de cette étude transversale prospective et centralisée voulaient trouver une explication à l'augmentation de la mortalité des patients traités par opioïdes. (15) Ils ont émis l'hypothèse d'un lien avec les troubles respiratoires du sommeil dont une étude faisait déjà cas en 2005 Teichtahl et al. (16)

##### 2.2.1.2.1 Méthode

Les patients inclus dans ces études provenaient d'un seul centre de douleur chronique. Tous les patients se présentant à la clinique Lifetree Pain et ayant un traitement sur 24h « around the clock » (ce qui inclut les opioïdes à courte durée d'action pris tout au long de la journée, les opioïdes à libération prolongée et les opioïdes à longue durée d'action) se sont vus proposer un enregistrement du sommeil. Sur les 392 patients consécutifs interrogés entre 2004 et 2005 pour participer à l'étude seulement 147 auront une polysomnographie dans le laboratoire associé à l'étude et 140 seront étudiés. Pas de critère d'exclusion de l'étude.

Les variables moyennes étudiées étaient l'âge, le sexe, l'IMC et les coprescriptions de traitement du système nerveux central.

Les résultats seront évalués par polysomnographie, sans la prise de la pression intra thoracique. Un évènement d'apnée comptabilisé était défini par l'arrêt du flux d'air de plus de 10 secondes, un évènement d'hypopnée comptabilisé était défini par une réduction de la ventilation de plus de 10 secondes associée à une chute de 3% de la saturation artérielle. Un patient était classé SACS s'il était observé un IAH > 5/h pour les apnées centrales et < 5/h pour les apnées obstructives. Un patient était classé SAOS s'il est observé un IAH > 5/h pour les apnées obstructives et < 5/h pour les apnées centrales. Le patient est classé syndrome d'apnées-hypopnées mixte du sommeil (SAMS) s'il est observé un IAH > 5h tant pour les apnées centrales qu'obstructives. La sévérité du SAHS était aussi classée en trois catégories, de légère, modérée à sévère. (Voir annexe 4 et 5)

#### *2.2.1.2.2 Résultats*

Pour les 140 patients inclus dans l'études la dose moyenne d'équivalence de dose orale de morphine était de 266 mg. On notera que 36% des patients étaient aussi traités par benzodiazépine, pour un équivalent de dose orale de diazépam de 15mg/j. Le diagnostic de SAHS était donné pour 75% des patients, 39% d'entre eux avaient un SAOS pur, 24% avaient un SACS pur, 8% avaient un SAMS et 4% un SAHS indéterminé.

Il n'a pas été observé dans cette étude de motif de respiration de Cheynes-Stokes, et les autres motifs n'ont pas été recherchés.

La méthadone était étudiée de façon différenciée comme un facteur de risque d'apparition de SAOS ou de SACS, dans les deux cas la corrélation est significative entre la prise de méthadone et la survenu d'un SAHS. La prise de méthadone augmentait l'IAHC d'un facteur 0.130 pour chaque milligramme de MEDD d'augmentation.

Un lien est fait entre la méthadone, les benzodiazépines et la sévérité du SAHS. La prise de benzodiazépines augmentait l'IAHC d'un facteur 0.247.

L'IMC n'était relié qu'à l'IAH global, mais n'avait pas d'impact sur les événements centraux.

### 2.2.1.2.3 Discussion

Dans cette étude la prévalence des troubles du sommeil dans la population étudiée était importante, 75% des patients évalués contre moins de 10% dans la population générale. (17) Si avaient été retenus les 252 autres patients non étudiés, en émettant l'hypothèse qu'ils n'auraient pas présenté de SAHS, la prévalence de SAHS dans cette population aurait tout de même été de 27%.

On retrouve un lien significatif entre la prise de méthadone, le SACS et le SAOS. Cependant l'étude ne peut conclure à un lien avec les autres opioïdes. L'étude manquait elle de puissance ? Comme pour la précédente études l'équivalent de dose orale de morphine était-il un bon moyen de comparer les opioïdes entre eux ?

L'étude nous montre aussi une corrélation entre la dose de méthadone et le risque de SACS, mais ne retient pas de dose seuil comme chez Walker et al. Une hypothèse, selon laquelle l'effet spécifique de la méthadone pourrait être médié par sa propriété antagoniste des N-méthyl D-aspartate (NMDA) réduisant l'accès à la tolérance chimique de la molécule autant sur plan addictologique que sur le sommeil, semble intéressante.

Les limitations de cette étude sont similaires à la précédente, l'étude était elle aussi menée à Salt Lake City, donc en altitude.

La possible relation entre le mésusage plus important des opioïdes autres que la méthadone pourrait amener à une plus grande tolérance pour les autres opioïdes à doses prescrites contrôlées pendant l'étude.

Il n'y avait pas de screening urinaire d'autres drogues et toujours une forte co-prescription d'hypnotiques comme possible facteur confondant.

### 2.2.1.3 Etude de Jungquist et al.

Dans cette étude transversale prospective multicentrique les auteurs voulaient montrer un lien entre la sévérité des syndromes d'apnées-hypopnées du sommeil et la prise d'opioïdes au long cours. Mais aussi un effet de dose ou de classe d'opioïde sur la sévérité des SAHS, ainsi qu'un contrôle de l'effet de la douleur sans traitement opioïde comme possible facteur de confusion. (18)

#### *2.2.1.3.1 Méthode*

Les patients consécutifs entre février et juin 2008 et consentant à l'étude ont été inclus depuis trois centres d'enregistrement du sommeil aux USA (deux dans l'état de New York et un dans le Midwest). Sur les 1635 patients enregistrés 419 ont été inclus dans l'étude, dont 61 patients sous opioïdes, 171 contrôles sans douleur chronique ni opioïde et 187 avec des douleurs chroniques sans traitement opioïde. Les patients sous méthadone comme traitement de substitution ont été exclus de l'étude.

Une échelle d'Epworth était remplie avant l'enregistrement par chaque participant.

Les données étaient recueillies par polysomnographie standard. Comme pour les autres études une apnée était définie soit par une réduction de plus de 80% de la ventilation pendant au moins 10 secondes accompagnée soit d'une réduction de la saturation en O<sub>2</sub> de plus de 3% soit d'une micro éveil à l'EEG. (Annexe 4)

Était aussi évaluer le nadir d'hypoxie par oxymètre de pouls, rapporté en pourcentage.

Les quatre variables étudiées étaient l'IMC, l'âge, le score de l'échelle d'Epworth et l'intensité de la douleur.

#### *2.2.1.3.2 Résultats*

L'étude retrouvait un syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil chez 77% des patients du groupe opioïde. On retrouvait comme pour les autres études une augmentation importante du nombre de SAHCS par rapport au groupe contrôle. 18% des patients sous opioïdes présentaient un tel syndrome, contre moins de 5% chez les sujets contrôles. L'étude ne faisait par ailleurs pas part du nombre de SAHOS, ni du nombre de SAHMS. Une nouvelle fois comme pour l'étude de Walker et al.(14) les scores de l'échelle d'Epworth étaient comparables, et n'étaient donc pas un bon indicateur de la sévérité du trouble ou de la spécificité du SAHS vers le SAHCS.

L'évaluation de la relation dose-apnée et de la relation douleur-apnée était significative dans les deux cas. Toute augmentation de 100mg de MEDD augmentait l'IAHC de 2.8. Et une MEDD de 200mg provoquerait l'apparition d'un trouble cliniquement significatif. L'intensité douloureuse était aussi un facteur favorisant l'apparition et la sévérité des apnées centrales. Et chaque point d'augmentation d'intensité de la douleur augmentait l'IAHC de 0.288 contrairement à l'IAHO qui réduisait de 0.599.

Des corrélations significatives non chiffrées entre l'augmentation de l'âge ainsi que le sexe masculin et l'augmentation de la valeur des IAHC et IHAO étaient retrouvées. Tout comme une corrélation entre l'IMC et l'augmentation de l'IAHO. L'étude ne retrouve pas de différence inter groupes pour ce qui est de l'hypoxie.

#### *2.2.1.3.3 Discussion*

Les auteurs confirment donc avec cette études les observations faites précédemment. La prévalence plus forte des troubles respiratoire du sommeil chez les patients traités par opioïdes et la tendance forte à l'augmentation de la prévalence de syndrome d'apnées-hypopnées centrale. Dans cette étude plus un patient est douloureux, plus il est sujet au SAHCS et moins il l'est au SAHOS, surtout en ce qui concerne sa sévérité.

Les limitations de cette étude sont encore une fois le recrutement de patients se présentant pour un trouble du sommeil. L'absence de screening des toxiques et pas de mesure de la pression intrathoracique œsophagienne.

L'absence de contrôle de la concordance inter-juges entre les différents centres. Une utilisation de la MEDD, surement hors propos dans le contexte. Les patients sous TSO ont été exclus, et si ces résultats sont extrapolables à un groupe de patients d'addictologie ils ne le sont que dans une moindre mesure.

Pas de contrôle des autres traitements psychiatrique, de la douleur ou des hypnotiques, simple recensement.

#### *2.2.1.4 Etude de Rose et al.*

Le but des auteurs de cette étude observationnelle prospective centralisée était d'évaluer la prévalence des troubles respiratoires du sommeil et leur type chez les consommateurs d'opioïdes pour des douleurs chroniques. Était aussi recherché l'impact de ces troubles sur les gaz du sang et la mesure de la vigilance psychomotrice (PVT). (19)

#### *2.2.1.4.1 Méthode*

Les patients du groupe opioïde étaient sélectionnés au Flinders Medical Centre de la Pain Management Unit, tous les patients consécutifs de 18 à 75 ans ayant une prescription orale d'opioïde à longue durée d'action dans une fourchette de dose de 40-500mg/j pour la morphine, 30-350mg/j pour l'oxycodone et 20-100mg/j pour la méthadone, étaient invités à participer à cette étude. La dose d'opioïde devait être stable depuis 4 semaines et la mise sous opioïdes devait remonter à plus de 6 mois.

Deux groupes contrôles ont été formés. Un pour les troubles respiratoires du sommeil, une population appariée par âge, sexe et IMC au groupe opioïdes qui était venu dans le même centre de dépistage des troubles du sommeil. Et un groupe contrôle sain pour la PVT qui était recruté depuis une autre étude. Ils étaient comparables en âge et sexe mais pas en IMC qui est plus faible dans ce groupe.

Les sujets du groupe opioïde venaient pour la prise des gaz du sang entre 14h et 16h, passaient une spirométrie, la PVT, les échelles de sommeil et d'humeur puis retournaient chez eux avec l'appareil de polysomnographie qu'ils rendaient le lendemain. Pour les auteurs une apnée était définie soit par une réduction de plus de 80% de la ventilation pendant au moins 10 secondes accompagnée soit d'une réduction de la saturation en O<sub>2</sub> de plus de 3% soit d'une micro éveil à l'EEG.

#### *2.2.1.4.2 Résultats*

Sur les 56 patients éligibles, seulement 24 ont participé à l'étude. Les patients du groupe opioïde avaient un IMC élevé en moyenne > 35kg/m<sup>2</sup> (plus de 40 pour 25% d'entre eux), l'âge moyen est de 52,4 ans. On ne retrouvait pas de différence significative sur les échelles d'Epworth entre le groupe contrôle trouble du sommeil et le groupe opioïde, et pas de différence entre les patients présentant un syndrome d'apnées-hypopnées sévère et ceux présentant un SAHS léger ou modéré. Pas de différence non plus entre l'IAHO et l'IAH, mais une différence significative sur l'IAHC.

92% des participants du groupe opioïde étaient aussi sous un autre traitement du système nerveux, antidépresseurs et gabaergiques, 50% en avaient deux ou plus.

La prévalence dans le groupe opioïde d'un SAHS était de 71% et la prévalence de SAHCS est de 17%. A noter que les micro-éveils étaient significativement moins fréquents dans le groupe opioïde que dans le groupe contrôle. La prévalence de SAHS sévère était de 46% dans le groupe opioïde. Dans cette étude l'augmentation de la

MEDD était corrélée à l'augmentation de l'IAH par un facteur 0.251, chaque augmentation de 100mg de MEDD augmente l'IAH de 25/h.

Concernant la PVT, un problème technique a fait perdre des données, n'empêchant tout de même pas l'analyse du temps de réaction. Ce temps était positivement corrélé avec le temps de sommeil en hypoxie c'est-à-dire avec une hypoxie moyenne < 90%.

Pour les gaz du sang, 20 patients du groupe opioïde ont accepté la prise de sang. 45% des patients prélevés avaient une hypercapnie. Les spirométries quant à elles étaient revenues normales.

#### *2.2.1.4.3 Discussion*

Cette étude nous aide pour répondre à la question du lien entre les opioïdes et le syndrome d'apnée centrale du sommeil, démontrant une nouvelle fois sa forte prévalence dans la population traitée par opioïdes au long cours. Le lien entre dose et SAHCS est encore une fois retrouvé, ce qui semble pouvoir aller dans le sens de nos hypothèses. On ne retrouve pas dans cette étude de seuil de MEDD d'apparition du SAHCS, mais une MEDD de 119.5mg semble être le seuil d'apparition d'un SAHS sévère.

Le retentissement sur la gazométrie sanguine diurne semble être un paramètre important, car près de la moitié des patients traités par opioïde dans cette étude présentaient une hypercapnie dans l'après-midi.

Le retentissement aussi sur le score de vigilance psychomotrice était important, un bon prédicteur de trouble de concentration pour des tâches plus complexes et donc d'un retentissement socio-professionnel.

Une nouvelle fois, le score d'Epworth ne différait pas des sujets contrôle, il semblerait donc que l'évaluation subjective ne soit pas un bon critère d'évaluation de la sévérité du trouble du sommeil. Ceci pourrait être expliqué par le plus faible nombre de micro-éveils dans le groupe opioïde, étant moins destructurant pour le sommeil.

Les limitations de l'étude sont évidemment nombreuses, le nombre de sujets inclus dans l'étude était faible, à la limite de ce qui est acceptable en termes de puissance. La prise d'opioïde n'était pas contrôlée car la polysomnographie était réalisée en ambulatoire au domicile du patient. Il n'y avait pas de contrôle de la validité inter-juges. Pas de screening des toxiques. Encore une fois, les autres traitements du système nerveux central n'étaient que recensés et non contrôlés.

## 2.2.2 Prévalence et physiopathologie du SAHS chez les utilisateurs d'opioïdes

### 2.2.2.1 Etude de Mogri et al.

Les auteurs de cette étude analytique rétrospective centralisée proposaient l'hypothèse, basée sur le modèle animal, que l'hypoventilation induite par la prise chronique d'opioïdes est plus à même de produire une apnée centrale du sommeil qu'une hypoventilation seule. (20)

#### 2.2.2.1.1 Méthode

Les sujets de cette étude étaient recrutés dans la clinique Lifetree Pain de Salt Lake City. L'étude portait sur 98 patients consécutifs se présentant à la clinique Lifetree Pain entre juin et octobre 2005 et ayant un traitement sur 24h « around the clock » (ce qui inclus les opioïdes à courte durée d'action pris tout au long de la journée, les opioïdes à libération prolongée et les opioïdes à longue durée d'action). Les patients devront avoir reçu des opioïdes depuis au moins 6 mois, sans changement de dose pendant au moins les 4 semaines précédentes.

Les enregistrements étaient recueillis par polysomnographie standard dans le même laboratoire, sans capteur œsophagien de pression intrathoracique.

Une apnée était définie par l'occurrence d'un arrêt de la ventilation pendant plus de 10 secondes, une hypopnée comme une réduction de la ventilation pendant plus de 10 secondes. La présence ou non d'un effort respiratoire classait ces apnées respectivement comme obstructives ou centrales.

Un IAHO > 5/h avec un IAHC < 5/h était comptabilisé comme un SAHOS si la différence entre l'IAHO et l'IAHC était supérieur ou égale à 5/h, si cette différence était inférieure ou égale à 5 le syndrome était indéterminé. Un IAHC > 5/h associé à un IAHO < 5h/h était comptabilisé comme un SAHCS si la différence entre IAHC et IAHO était > 5. Un syndrome d'apnées-hypopnées était dit mixte si l'IAHC et l'IAHO revenaient tous deux  $\geq 5$ . La sévérité était aussi prise en compte. (Voir annexe 4 et 5) Les auteurs établissaient l'hypoxie par une oxymétrie inférieure à 90% sur 5 min avec un nadir  $\leq 85\%$  ou 30% du temps de sommeil < 90% de saturation.

### *2.2.2.1.2 Résultats*

Sur les 98 patients étudiés, 83 présentaient un syndrome d'apnée et 15 n'en présentaient pas. (Annexe 6)

La moyenne d'équivalent de dose orale de morphine était de 180mg, il n'y avait pas d'analyse de chaque molécule prescrite. Etaient prises en compte les autres prescriptions telles que les benzodiazépines, avec une moyenne d'un équivalent de dose orale de diazépam de 20mg par jour pour 34 des patients de l'étude.

Des corrélations faibles mais significatives entre la MEDD et le temps total en hypoxie, ainsi qu'entre l'IMC et ce même critère étaient retrouvées. Mais pas de corrélation significative pourtant entre le nadir de saturation et la dose d'opioïde, alors qu'il en existait une entre celle-ci et l'IMC.

Une hypoxie était aussi retrouvée chez les patients ne présentant pas d'apnée, ce qui pourrait aller dans le sens de l'hypothèse des auteurs.

### *2.2.2.1.3 Discussion*

Cette étude montrait encore une fois la forte prévalence des syndromes d'apnées chez les patients traités par opioïdes, 85% des patients de cette étude contre < 10% en population générale. Dans cette étude, les SAHCS représentent à eux seuls 24% des SAHS et 45% des SAHS si on y ajoute les SAHMS, contre < 2% en population générale chez les 45-64 ans. Le SAHOS était lui aussi élevé avec 36% des patients présentant un SAHOS et 47% si on y ajoute les SAHMS.

Une nouvelle fois cette étude était menée en altitude, la critique reprend le rationnel de deux des précédentes études.

Cette étude ne nous permet pas de répondre à la question de ce travail, et n'apporte comme indice qu'une corrélation entre la sévérité de l'hypoxie et la MEDD. Cette étude ne semble pas suffisante pour montrer la physiopathologie des apnées du sommeil chez les utilisateurs d'opioïdes.

Seule la moitié des patients étaient allés à leur polysomnographie, ce biais de sélection peut provenir du fait que seuls se sont présentés les patients avec une plainte de sommeil, d'autres facteurs comme la distance de trajet, le planning de travail et les prises en charge par l'assurance.

Cette étude ne comprenait pas de screening toxicologique, pas de groupe contrôle et le facteur confondant des benzodiazépines était déclaré mais non contrôlé.

### **2.2.3 Discussion préliminaire**

Dans ces études, la prévalence des syndromes d'apnées-hypopnées du sommeil dans une population cible de consommateurs d'opioïdes est extrêmement élevée par rapport à la population générale, et lorsque la prévalence n'est pas évaluée la présence d'apnées-hypopnées du sommeil est plus importante que dans le groupe contrôle. La prévalence moyenne dans ces études est de 78% pour le SAHS et de 22.6% pour le SAHCS.

On retrouvait un retentissement diurne de ces troubles du sommeil, prédictif de troubles socio-professionnels. La dose de MEDD moyenne d'apparition des apnées du sommeil n'est pas retrouvée, mais des corrélations fortes entre une apparition d'une respiration de Biot et une MEDD de 200mg ainsi que la dose de 119.5mg pour l'apparition d'un SAHS sévère.

La coprescription de benzodiazépine et de méthadone augmenterait l'IAHC d'un facteur 0.247 pour chaque mg de MEDD de méthadone. Et cette dernière seule augmenterait l'IAHC d'un facteur de 0.130.

## **2.3 Les études centrées sur les traitements de substitutions aux opioïdes**

Les études précédentes étaient axées sur les opioïdes au long cours de manière générale, mais pas sur les TSO.

Avec les mêmes critères de sélection que pour les articles précédents je retiens trois articles avec la puissance nécessaire et le design adapté pour répondre aux questions de l'introduction. Nous incluons aussi une étude pilote, la première à s'intéresser uniquement à la méthadone.

## 2.3.1 Une étude pilote

### 2.3.1.1 Etude de Teichtal et al.

Etude pilote, la première à évaluer spécifiquement le lien entre la méthadone et les troubles respiratoire du sommeil. Cette étude figure ici car elle est le point de départ des autres études qui vont suivre et qui s'y réfèrent, quand bien même son effectif est faible et donc peu significatif. C'est une étude transversale prospective et centralisée dans laquelle les auteurs imaginaient une forte prévalence et sévérité de syndrome d'apnées-hypopnées centrales du sommeil chez les patients sous TSO, ce qui selon eux expliquerait la mortalité et morbidité dans cette population de patient.

#### 2.3.1.1.1 Méthode

L'inclusion des patients dans l'étude s'était faite sur annonce ou par approche directe, les patients n'étaient pas recrutés pour des troubles du sommeil et il n'était pas fait mention d'enregistrement du sommeil. Les patients devaient avoir une dose stable de méthadone depuis au moins deux mois et arrêté l'héroïne. Le groupe contrôle était apparié par âge, sexe et IMC et devaient être indemne de cannabis, d'alcool, de benzodiazépine et d'opioïde. Tous les participants devaient passer un questionnaire de santé générale (General Health Questionnaire), un Mini-Mental Status Examination, une échelle de dépression de Beck et une échelle d'Epworth. Les enregistrements étaient réalisés par polysomnographie standard sur deux nuits consécutives.

Une apnée était définie par l'absence de ventilation pendant au moins 10 secondes, obstructive en présence de mouvements respiratoires, centrale en leur absence. Une hypopnée était définie par une réduction d'au moins 50% de la ventilation ou d'une réduction des mouvements respiratoires de 50% pendant au moins 10 seconde accompagnée d'une réduction de la saturation en oxygène de 3% ou d'un micro éveil à l'EEG.

Dans cette étude un trouble respiratoire du sommeil était diagnostiqué à partir d'un IAH > 10/h.

#### *2.3.1.1.2 Résultats*

Sur les 22 patients ayant accepté de participer seulement 10 seront enregistrés, y seront appariés 9 sujets contrôle.

Les sujets du groupe méthadone rapportaient significativement une somnolence diurne avec un score moyen d'Epworth à 11 contre 3, un score de dépression plus important à 16 contre 2 à la BDI et un score de santé générale de 9 contre 1 au GHQ.

La dose moyenne de méthadone était de 86.5mg/j, de 50 à 120mg/j. Six patients du groupe méthadone avaient un IAHC supérieur à 5 et cinq un IAH > 10/h. L'IAH était supérieur à 5/h pour sept patients de ces patients mais seulement un avait un syndrome obstructif. Une respiration de Biot était retrouvée chez trois patients du groupe méthadone.

La consommation de benzodiazépines entre 20-30 mg d'équivalent de dose orale de diazépam par jour pour cinq des patients méthadone. Une consommation de cannabis fréquente déclarative pour huit d'entre eux et de cigarettes pour chaque sujet étudié (de 20 à 50 cigarettes jour).

Aucun lien significatif d'aucune sorte entre les différents paramètres étudiés et l'apparition ou la sévérité des SAHS. On notera toute de même que l'on retrouvait dans cette étude une différence significative dans la structure du sommeil, avec encore une fois un shift du REM vers le NREM.

#### *2.3.1.1.3 Discussion*

Cette étude manque de puissance pour retrouver un lien significatif entre les paramètres étudiés et la survenue de SAHCS. Il semble tout de même y avoir une différence entre les deux groupes et la présence forte de SAHCS va dans le sens de l'hypothèse des auteurs.

Douze sujets n'ont pas été enregistrés après avoir signé le consentement, sans que les raisons de ce refus ne soient exposées. Les sujets ont-ils refusé après avoir vu le protocole, pensaient il ne pas avoir de trouble du sommeil ?

Il n'y avait pas de screening des toxiques, une simple déclaration des consommations de THC, alcool, antidépresseur et benzodiazépine.

## 2.3.2 Les études Significatives

### 2.3.2.1 Etude de Sharkey en al.

Dans cette étude multicentrique transversale prospective centralisée, les auteurs voulaient évaluer la prévalence et caractériser les troubles ventilatoires du sommeil dans une population de patients sous méthadone pour un maintien de l'abstinence. Etaient aussi examinés les facteurs de risques associés dans cette population et évaluée le lien entre la sévérité subjective du trouble du sommeil et les données de l'enregistrement. (21)

#### 2.3.2.1.1 Méthode

Tous les patients de huit centres de sevrage de l'héroïne, substitués par méthadone entre 2006 et 2008 étaient inclus si leur score à la Pittsburg Sleep Quality Index était supérieur à 5, ne comptaient par arrêter le traitement dans les 6 mois, l'avaient depuis plus de 3 mois, et ne présentaient pas de critère d'exclusion. (Annexe 13)

L'enregistrement du sommeil était réalisé par polysomnographie au domicile, et la variabilité inter-juges a été contrôlée. Les variables de sexe, d'âge, d'IMC, d'ethnie, du nombre de cigarette par jour et d'un screening des toxiques urinaires étaient recueillies. Une échelle de dépression de Beck était aussi réalisée. (Annexe 14)

Une apnée était définie par l'absence de ventilation pendant au moins 10 secondes. Une hypopnée était définie si la pression nasale diminuait de 50% par rapport à la pression basale pendant au moins 10 secondes avec la présence d'un micro-éveil à l'EEG ou d'une baisse de la saturation de 3%.

#### 2.3.2.1.2 Résultats

Sur les 156 patients éligibles seulement 101 ont accepté et 71 ont eu une polysomnographie. Ces patients avaient reçu de la méthadone depuis plus de 3 mois. Sur les 71 sujets restant 42 étaient des femmes et 29 des hommes, l'âge moyen était de 37.7 ans, et l'IMC moyen entre 28 et 28kg/m<sup>2</sup> tant pour les hommes que pour les femmes.

La dose moyenne de méthadone était de 108mg des doses allant de 25 à 310mg, pas de différence entre homme et femme (28 patients < 100mg et 12 patients >20mg).

Le screening des toxiques urinaires retrouvait 17 patients positifs à la cocaïne, 22 patients positif au THC et 22 aux benzodiazépines. Un seul patient avait une alcoolémie négative. Et 4 ne fumaient pas.

Sur les 71 patients, 30 (42,2%) présentaient un trouble respiratoire du sommeil, 20 un SAHOS (35,2%), 5 un SAHCS (14,1%) et 5 un SAHMS (14,1%).

L'étude ne retrouvait pas de corrélation significative entre le syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil et les différents paramètres étudiés (PSQI, nombre de cigarette, dose de méthadone, sexe, âge, usage de benzodiazépines, THC et cocaïne). Seuls l'IMC, l'ethnie hispanique et la durée du traitement par méthadone semblait augmenter l'IAHO.

Le sommeil était déstructuré avec une diminution du REM au profit du NREM de stade 2.

#### *2.3.2.1.3 Discussion*

Cette étude semble retrouver certaines des caractéristiques soulevées par les études précédemment analysées. La forte prévalence de troubles respiratoire du sommeil, de SAHOS et surtout de SAHCS dans la population traitée par méthadone, comparable donc à la population précédemment étudiée. La prévalence de syndrome d'apnées-hypopnées centrales du sommeil semble ici plus faible que dans les autres études sur le sujet. Les auteurs attribuaient cette différence à des différences méthodologique. En effet seuls les patients avec une PSQI > 5 étaient inclus, ce qui pourrait biaiser l'étude. Il est aussi surprenant que l'usage concomitant de benzodiazépines ne soient pas associé à une augmentation des événements centraux.

Il n'est pas retrouvé encore une fois une corrélation entre la présence d'apnées du sommeil et l'évaluation subjective de la qualité du sommeil, celle-ci semble donc être un très mauvais marqueur dans cette population.

Cette étude ne retrouve pas d'effet de seuil ni même d'effet de dose, la corrélation semble significative seulement avec le temps de traitement par méthadone. Face à ces résultats l'hypothèse selon laquelle les opioïdes, et donc la méthadone, auraient une toxicité centro-pontine au long cours est peut-être à envisager.

### 2.3.2.2 Etude de Wang et al.

Dans cette étude transversale prospective centralisée (13), dont l'échantillon sera analysé avec d'autres critères par les équipes de Teichtahl (22) puis de Nguyen (23), les auteurs voulaient montrer la prévalence supposé élevé de SAHCS dans un groupe plus important que leur précédente étude pilote de 2001 (24). Le but de l'étude était aussi de proposer un modèle physiopathologique cohérent de l'apparition de ce trouble du sommeil. (25)

#### 2.3.2.2.1 Méthode

Les 70 participants à cette étude étaient des volontaires qui ont répondu à une annonce placée dans des pharmacies de Melbourne possédant la licence pour la délivrance de Méthadone. L'étude recrutait un groupe contrôle sans consommation de méthadone apparié par âge, sexe et IMC avec un ratio de 2.5 cas pour 1 contrôle. Les cas inclus devaient recevoir la méthadone depuis au moins 2 mois avec une dose stable. Ils avaient tous des antécédents de toxicomanie à l'héroïne, polytoxicomanie pour beaucoup.

Les sujets contrôle, quant à eux, n'avaient aucune histoire d'addiction toxicologique ou pharmacologique et aucun ne recevait de traitement opioïde pendant la durée de l'étude.

Les critères d'exclusion étaient les pathologies cardiorespiratoires, neurologiques ou hépatiques sévères, des troubles psychiatriques et la grossesse. Un médecin spécialisé dans les troubles respiratoires et du sommeil réalisait un examen de dépistage à tous les participants de l'étude. Les antécédents médicaux détaillés étaient alors demandés notamment les maladies respiratoires, la consommation de tabac, les abus de substances, les traitements actuels, le sommeil, les ronflements. Chaque sujet devait remplir le questionnaire d'Epworth. Les patients passaient tous une échocardiographie, un électrocardiogramme et une radio thoracique avant de réaliser une première polysomnographie afin de s'y familiariser. Le matin suivant, les patients du groupe méthadone passaient une spirométrie et une gazométrie sanguine.

Les réponses à l'hypoxie et à l'hypercapnie (HVR et HCVR) ont été testés séparément dans l'après-midi. Ensuite, les tests sanguins toxicologiques (alcool,

amphétamines, benzodiazépines, cocaïne, cannabis et opioïdes, ecstasy, mépiridine, antidépresseurs) étaient réalisés. La concentration sanguine en méthadone mesurée 30 min avant les tests et au moins 6 heures suivant la prise.

Enfin, la polysomnographie était réalisée sur tous les sujets : stades du sommeil, éveils, troubles du sommeil ; la PacO<sub>2</sub> transcutanée était uniquement pour les patients sous Méthadone.

Une apnée est définie par l'absence de ventilation pendant au moins 10 secondes. Une hypopnée est définie si la pression nasale diminue de 50% par rapport à la pression basale pendant au moins 10 secondes avec la présence d'un micro éveil à l'EEG ou d'une baisse de la saturation de 3%.

#### *2.3.2.2.2 Résultats*

Sur les 70 patients recrutés seulement 50 ont pu être enregistré, les 20 sujets contrôle ont tous réalisé l'étude complète. 10 des patients sous méthadone ont un diagnostic de SAHMS et 5 un SAHCS pur, ce qui fait une prévalence de 30%, contre 0% dans le groupe contrôle. La plus grande valeur d'apnée par heure était mesurée à 93. Concernant l'index apnée-hypopnée obstructive, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

Il y avait une tendance à un nadir de SpO<sub>2</sub> plus bas chez les patients sous Méthadone (91.5% +/- 3.3% vs 93% +/- 2.5%). La valeur moyenne de PCO<sub>2</sub> transcutanée est à 46.6 +/- 5.3mmHg chez les patients sous Méthadone, pas de mesure dans le groupe contrôle.

Seulement 4 patients du groupe Méthadone avaient un Epworth > 11 contre aucun dans le groupe contrôle.

Les patients du groupes méthadone avaient un temps de sommeil en REM bien plus faible que les sujets contrôle.

Les patients du groupe méthadone avaient une consommation associée élevée d'autres substances, benzodiazépine pour 19 d'entre eux, antidépresseurs chez 7 d'entre eux, et THC chez 19 d'entre eux.

#### *2.3.2.2.3 Discussion*

Cette étude confirme avec un groupe méthadone ayant la puissance nécessaire les conclusions de Teichtahl (24) sur la forte prévalence des SAHCS chez ces patients.

Ces conclusions recourent aussi les observations faites sur des patients sous opioïdes pour des douleurs chroniques. Néanmoins cette étude ne retrouve pas de seuil d'apparition.

L'évaluation subjective était encore une fois un mauvais moyen prédictif des troubles respiratoires du sommeil.

Le lien est fait entre la concentration plasmatique de méthadone et un IAHC plus élevé (seulement pour 12% de l'IAHC), ainsi qu'une PCO<sub>2</sub> plus élevée et un IAHC plus élevé. De manière concomitante, une hypoxie plus importante augmente l'IAHC. Il demeure des limitations à cette étude, notamment le faible nombre de sujets contrôles.

L'utilisation concomitante d'autres médicaments du système nerveux central et de drogues psychoactives. Encore une fois un screening urinaire est présent mais la consommation n'est pas contrôlée. On ne peut exclure l'effet aiguë ou même au long cours d'une polytoxicomanie. L'effet d'une consommation chronique tant d'héroïne, de méthadone, de cocaïne ou d'amphétamine peut provoquer des lésions cérébrales et notamment au niveau des centres du contrôle de la respiration qui pourraient causer des syndromes d'apnées-hypopnées centrales.

### 2.3.2.3 Etude de Farney et al.

C'est la première étude à tenter de faire le lien entre les troubles respiratoires du sommeil et la buprénorphine. Un seul « case report » avait proposé la comparaison avant cette étude (26), et un autre depuis sur deux patientes (27). Dans cette étude transversale prospective centralisée les auteurs veulent pallier au manque d'information concernant cet opioïde aux caractéristiques pharmacologiques spécifiques qu'est la buprénorphine lorsqu'il s'agit de trouble respiratoire du sommeil (28). Les case reports semblent permettre l'hypothèse d'un lien entre l'apparition de syndrome d'apnées-hypopnées centrales et la prise de buprénorphine.

#### *2.3.2.3.1 Méthode*

Les sujets étaient recrutés dans l'hôpital LDS de Salt Lake City, entre 2010 et 2011, tous les patients consécutifs admis pour sevrage par buprénorphine-naloxone étaient admis peu importe la présence de symptômes de SAHS ou non.

Les patients remplissaient d'abord le questionnaire STOP-Bang avant de passer une polysomnographie 19 canaux dans le service hospitalier. Le score de STOP-Bang est prédictif d'un IAH > 5/h s'il est supérieur à 3 avec une sensibilité de 83.6%. (29) (Annexe 10) Cette étude ne recrutait pas de groupe contrôle.

Les patients étaient aussi traités par ventilation auto asservie pour le compte d'une autre étude de Farney/Walker et al. (30) Ces données ne sont pas dans l'étude.

Une apnée était définie par l'absence de ventilation pendant au moins 10 secondes. L'absence ou la présence d'un mouvement respiratoire les caractérisaient comme centrales ou obstructives. Une hypopnée était définie par la diminution du volume ventilatoire d'au moins 50% pendant au moins 10 secondes associée à une baisse de la saturation à l'oxymètre de 3% ou un éveil à l'EEG.

#### *2.3.2.3.2 Résultats*

L'effectif de l'étude était de 70 participants, dont 42 femmes et 28 hommes, d'âge moyen 31.8 ans, et d'IMC moyen à 24.9. Le score de STOP-Bang était en moyenne supérieur à 3 chez les hommes et à 2.3 chez les femmes pour une moyenne de 2.7 sur l'effectif.

La dose moyenne de buprénorphine-naloxone était de 18.5mg, mais les doses variaient de 2mg à 76mg. Les auteurs ne retrouvaient pas de lien significatif entre les autres médications (benzodiazépines, et neuroleptiques) et l'apparition des événements respiratoire.

Un SAHS était présent chez 63% des sujets, et était modéré pour 16% et sévère pour 17% d'entre eux. Les apnées centrales étaient plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes.

Une hypoxie < 90% à l'oxymètre de pouls était retrouvé sur plus de 10% du sommeil chez 38.6% des patients.

Les auteurs ne retrouvent pas d'après leur modèle d'analyse de lien entre la sévérité ou l'apparition d'un SAHS et les différents facteurs communément incriminés (IMC, dose de buprénorphine, sexe).

#### *2.3.2.3.3 Discussion*

Cette étude retrouve tout de même une prévalence extrêmement élevée de syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil chez les patients traités par buprénorphine-naloxone. La naloxone n'entrant pas en ligne de compte en prise orale, ces résultats sont extrapolables dans une population traitée par buprénorphine seule.

La spécificité pharmacologique de la buprénorphine, son aspect agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  opioïde, et cet effet plafond ne semble pas changer l'effet pathogène sur la respiration et le sommeil. On retrouve d'ailleurs dans les apnées centrales du sommeil des motifs de respiration de Biot.

Les facteurs confondants habituels ont été évalués hormis le screening des toxiques urinaires. Pas de contrôle de la dose de benzodiazépines. Il est d'ailleurs étonnant que la coprescription de benzodiazépine et de buprénorphine n'ai pas pu être liée à une augmentation de l'IAH. Un comportement déjà rapporté par une précédente étude, mais avec une autre opioïde.

L'étude était une nouvelle fois menée en altitude, à 1500m, ce qui peut être un facteur aggravant dans le cadre d'un trouble dont la physiopathologie impliquerait l'hypoxie et l'hypocapnie. Cette étude n'a recruté que des patients venus pour un sevrage et n'ayant reçu la buprénorphine que depuis 48h, contrairement aux autres études qui incluaient des patients sous traitement au long cours.

## 2.4 Discussion

Cette bibliographie montre l'importance de l'étude du sommeil chez les patients traités par opioïdes, qu'ils soient traités pour des douleurs chroniques ou bien pour une substitution aux opioïdes.

La prévalence des troubles respiratoire du sommeil avec les opioïdes varie de 42 à 85%, les troubles obstructifs de 35% à 39% et les troubles centraux de 14.1% à 24%. En prenant la somme des effectifs on retrouve un SAHS pour 70% de la population étudié, un SAHOS pur pour 36% et un SAHCS pur dans 18.5% des cas. Ces chiffres sont un ordre d'idée de la prévalence réel mais donnent une appréciation globale de la sévérité du problème. (Annexe 7)

Nous n'avons pas trouvé les chiffres du nombre de patients sous TSO ayant eu un enregistrement du sommeil. Mais il n'existe pas, malgré les données que nous avons pu extraire de la littérature, de systématisation du dépistage.

### 2.4.1 Inconsistance des marqueurs habituels

L'examen clinique du patient sous opioïde est complexe, les signes d'alertes sont masqués par les effets secondaires des traitements ou des consommations illicites. La somnolence diurne qui est fortement corrélé au syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil n'est que difficilement identifiable devant l'effet même de l'opioïde provoquant une somnolence.

L'échelle de somnolence d'Epworth n'est pas différente des groupes contrôles de pourtant bien moins impactés par les SAHS et SAHCS. (14) Le score ne diffère que des groupes contrôles sains.

### 2.4.2 Evaluation de nouveaux marqueurs

Les différentes études tentent de trouver d'autre facteurs prédictifs tant de l'apparition de troubles respiratoires du sommeil que de leur sévérité. Les études se sont portées sur la physiopathologie connue des apnées centrales, en recherchant l'hypercapnie, l'hypoxie, ou le score de STOP-Bang.

Aucun ne semble parfaitement concluant si ce n'est dans une étude où la prévalence de respiration de Biot chez des patients ayant une MEDD > 200mg était de 94%. Cette dose équivaut à une prise quotidienne de 25mg de méthadone en équianalgésie et cette respiration est associée aux syndromes d'apnées-hypopnées centrales du sommeil bien qu'elle ne soit pas systématiquement associée à un événement de plus de 10 secondes et donc comptabilisée comme telle.

### 2.4.3 Propositions

Face à ces manques, l'évaluation d'autres critères comme la fixation d'un seuil clinique de dose de TSO pour prescrire un enregistrement du sommeil semble essentiel. C'est ce que l'étude du Dr Guillet tentera de mettre en évidence. Le but étant de pouvoir faciliter la prise en charge de ces troubles sans pour autant multiplier les examens paracliniques comme des dosages sanguins des TSO, les oxymétries nocturnes... Une évaluation clinique pour une pratique clinique.

## **3 - Troisième partie : l'étude**

### **3.1 Description de l'étude**

Le lien entre les troubles respiratoires et les opioïdes n'est plus à prouver pourtant il demeure une sous-évaluation de ses retentissements de la part du monde médical et des patients eux-mêmes. Le rationnel de cette étude est sous tendu par la relative pauvreté des études internationales sur le sujet comme nous avons pu le voir dans la bibliographie. La méthadone et la buprénorphine en tant que TSO et malgré son utilisation dans la lutte contre la douleur chronique souffrent sûrement de leur réputation, ou du moins de celle de leurs utilisateurs.

Il n'existe pas à ce jour de recommandation concernant les enregistrements systématiques du sommeil que ce soit pour la population traitée par opioïdes pour des douleurs chroniques ou par opioïdes pour une substitution. Ces traitements sont au contraire actuellement considérés, notamment par le collège de pneumologie, comme des facteurs confondant des syndromes d'apnées-hypopnées du sommeil puisqu'ils augmentent la somnolence diurne. A cela s'ajoute la difficulté, pour des patients toxicomanes et souvent polytoxicomanes, à être pris au sérieux concernant les plaintes de somnolence, de troubles de concentration ou de troubles du sommeil. Ces facteurs ont tendance à provoquer la prescription d'hypnotiques qui seraient alors plus en faveur d'une augmentation des syndromes d'apnées-hypopnées du sommeil aggravant sur un schéma de cercle vicieux

### **3.2 Méthodologie de l'étude**

Le design de l'étude sera analytique et rétrospectif, l'étude sera multicentrique bi-centrique. L'objectif principal sera de fixer une dose seuil cliniquement significative de méthadone et de buprénorphine et l'apparition d'un syndrome d'apnée centrale du sommeil pour prescrire un enregistrement du sommeil. Ainsi que d'évaluer la fluctuation de cette dose seuil d'apparition lorsque le TSO est en association avec des benzodiazépines et à quelle dose ainsi que l'indice de masse corporelle. Le but étant

de se rapprocher le plus possible des conditions de dépistage et de prescription d'un praticien de ville ou hospitalier dans sa pratique quotidienne.

Tous les patients consécutifs traités par un traitement de substitution aux opioïdes étant hospitalisés à Eole, l'unité d'addictologie du CHS de la Chartreuse à Dijon et du centre Marceau à Dijon seront invités à un enregistrement du sommeil dans le centre spécialisé du sommeil du secteur 6. Le but étant d'enregistrer une population la plus proche possible de la population réelle. Un design en intention de prescrire.

L'enregistrement est fait par polygraphie ventilatoire nocturne et non par polysomnographie. Le coût supérieur et le délai d'attente de la polysomnographie aurait réduit l'effectif et rendu difficile la transposition des résultats sur la population ambulatoire. Cette étude doit, pour avoir un intérêt clinique, pouvoir retrouver le trouble et l'évaluer avec les mêmes moyens que ceux auxquels les praticiens en France ont accès, c'est-à-dire les doses de prescriptions et la polygraphie ventilatoire nocturne.

### **3.2.1 Erreurs et biais à éviter**

Nous avons pu remarquer dans ces études la présence de nombreux biais et facteurs confondants. Parmi ceux-ci les co-prescriptions de benzodiazépine et autres traitements du système nerveux central. Qui étaient souvent recensés mais peu étudiés. Il en était de même pour les toxiques urinaires et le screening des autres drogues. Cette population étant pourtant à risque de polytoxicomanie ou d'usage abusif de médicaments à tropisme cérébral.

Il faudra aussi faire attention à proposer une puissance suffisante. Les troubles du sommeil dans cette population semblent de forte prévalence, et donc leur présence facile à démontrer. Il demeure que les études, bien qu'élevée, ne retrouvaient pas des prévalences de SAHS toutes comparables. Une des études proposait une puissance de l'effectif traité de plus de 20 sujets pour pouvoir prétendre à une étude significative.

### **3.2.2 Avancée de l'étude**

Actuellement le recueil des données est encore en cours. Et il est impossible de se prononcer sur des résultats préliminaires. Cette étude devrait tout de même comporter un effectif important, être suffisamment puissante, au-delà de ce que la littérature comporte pour le moment. Cette étude pour avoir la puissance suffisante devra comporter au moins 20 patients dans chaque groupes, méthadone et buprénorphine. Le nombre de cas enregistré est déjà au-delà de ce plancher.

**THESE SOUTENUE PAR M. HERLEMONT Valentin**

## **CONCLUSION**

Les patients recevant un traitement de substitution aux opioïdes forment une population à haut risque, leur mortalité et leurs comorbidités sont plus élevées que dans la population générale. La prévalence élevée de troubles respiratoires du sommeil chez ces patients pourrait être à même d'expliquer, en partie, ces différences.

L'objectif de ce travail était d'analyser les connaissances actuelles de la recherche clinique concernant le lien entre les troubles respiratoires du sommeil et les traitements de substitution aux opioïdes.

Ce travail a permis de mettre en lumière les lacunes sur le sujet. On peut déplorer qu'il y ait aussi peu d'études et que parmi elles, aucune ne permet réellement de produire une nouvelle recommandation quant à la prise en charge des patients sous traitements de substitution aux opioïdes. Cette analyse justifie donc d'autant plus la nécessaire production d'un travail de recherche visant à établir des recommandations sur le diagnostic et la prise en charge du syndrome apnée-hypopnée du sommeil chez les patients substitués.

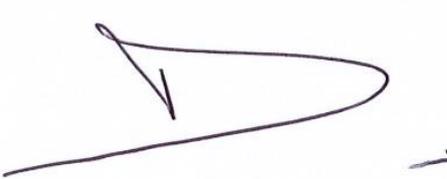
Dans ce travail, nous avons montré la forte prévalence de syndrome d'apnée-hypopnée du sommeil ainsi qu'une plainte de somnolence diurne tant dans une population traitée par opioïdes pour des douleurs chroniques que dans une population substituée par traitements de substitution aux opioïdes. Cette prévalence s'élève jusqu'à 70% du total des effectifs. Pourtant cette plainte concernant le sommeil n'est pas plus importante dans la population étudiée que dans la population habituellement enregistrée pour une suspicion de trouble du sommeil.

Mais nous n'avons cependant pas trouvé beaucoup d'études proposant une dose seuil d'apparition des syndromes d'apnées-hypopnées du sommeil. En effet une seule étude propose une dose seuil de 200 milligrammes d'équivalent morphinique orale comme un marqueur d'apparition, pour 94% des patients, d'une respiration de Biot, respiration associée au syndrome d'apnée centrale du sommeil. Le retentissement de ces troubles a été évalué dans une seule étude mais semble prédictif de troubles cognitifs diurnes, pouvant être un frein à la réinsertion sociale et augmenter le risque de rechute.

Ces données semblent légitimer la nécessaire étude du Dr Guillet et de son équipe pour la détermination d'un critère clinique qui pourrait être de fixer une dose seuil pour réaliser un enregistrement polysomnographie ou la polygraphie. Ce seuil pouvant être pondéré par l'indice de masse corporel et l'utilisation concomitante de benzodiazépines. L'espoir étant de pouvoir proposer une meilleure prise en charge de cette population déjà suffisamment fragilisée.

Le Président du jury,

Pr. B. Trochu

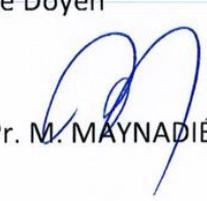


Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 23 Octobre 2020

Le Doyen

Pr. M. MAYNADIÉ



## Bibliographie

1. Brisacier A-C. Tableau de bord « Traitements de substitution aux opioïdes » Mise à jour septembre 2020. OFDT. sept 2020;21.
2. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Haute Autorité de Santé.
3. Vatter T, Klumpp L, Ganser K, Stransky N, Zips D, Eckert F, et al. Against Repurposing Methadone for Glioblastoma Therapy. *Biomolecules* [Internet]. 17 juin 2020;10(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356722/>
4. 2004 - Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépen.pdf [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO\\_court.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf)
5. Khroyan TV, Wu J, Polgar WE, Cami-Kobeci G, Fotaki N, Husbands SM, et al. BU08073 a buprenorphine analogue with partial agonist activity at  $\mu$ -receptors *in vitro* but long-lasting opioid antagonist activity *in vivo* in mice: BU08073 a long-lasting opiate antagonist. *Br J Pharmacol.* janv 2015;172(2):668-80.
6. item-108\_SOMMEIL\_2017-cor2018.pdf Disponible sur: [http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2018/09/item-108\\_SOMMEIL\\_2017-cor2018.pdf](http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2018/09/item-108_SOMMEIL_2017-cor2018.pdf)
7. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 17 déc 2015;1(1):15015.
8. Orr JE, Malhotra A, Sands SA. Pathogenesis of Central and Complex Sleep Apnoea. *Respirology.* janv 2017;22(1):43-52.
9. Wang D, Teichtahl H. Opioids, sleep architecture and sleep-disordered breathing. *Sleep Medicine Reviews.* févr 2007;11(1):35-46.
10. Pattinson KTS. Opioids and the control of respiration. *British Journal of Anaesthesia.* juin 2008;100(6):747-58.

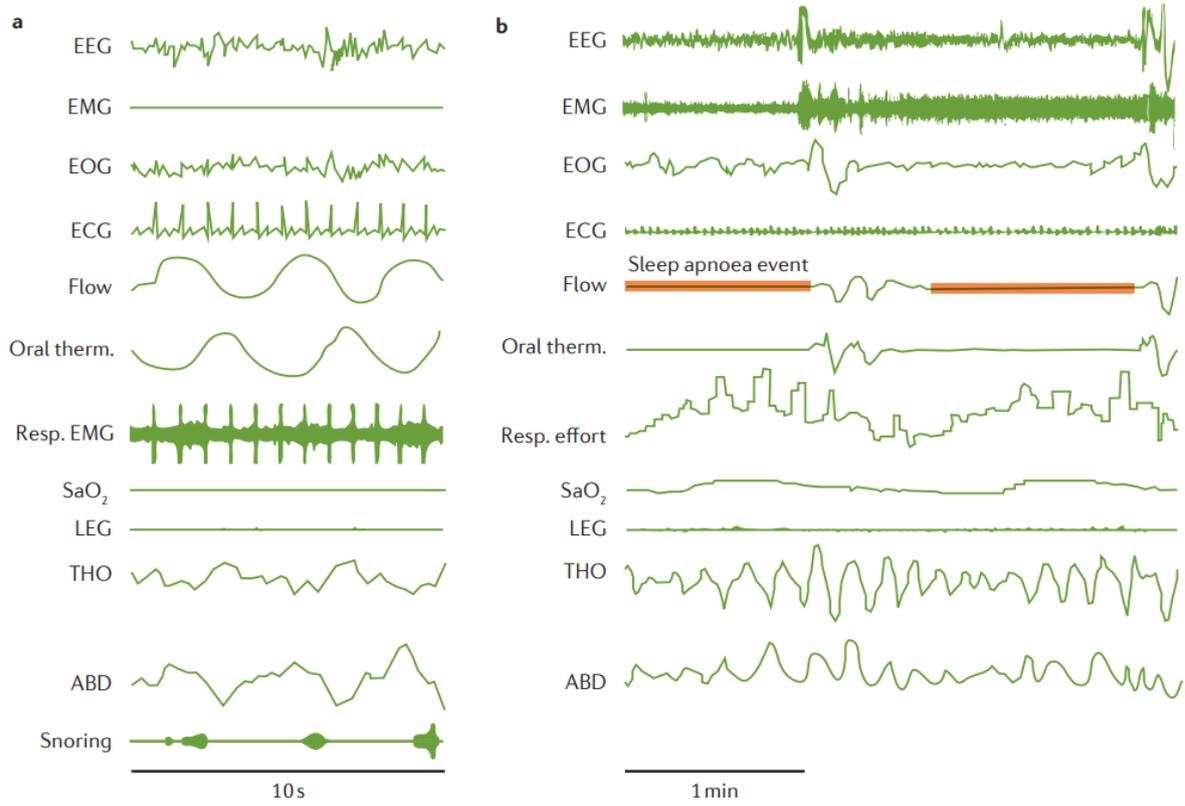
11. Santiago TV. Respiratory Consequences of Methadone: the Response to Added Resistance to Breathing. 1980;
12. Gray PA. Modulation of Respiratory Frequency by Peptidergic Input to Rhythmogenic Neurons in the PreBötzing Complex. *Science*. 19 nov 1999;286(5444):1566-8.
13. Wang D, Teichtahl H, Drummer O, Goodman C, Cherry G, Cunningham D, et al. Central Sleep Apnea in Stable Methadone Maintenance Treatment Patients. *Chest*. sept 2005;128(3):1348-56.
14. Walker JM, Farney RJ, Rhondeau SM, Boyle KM, Valentine K, Cloward TV, et al. Chronic Opioid Use is a Risk Factor for the Development of Central Sleep Apnea and Ataxic Breathing. *J Clin Sleep Med*. 15 août 2007;3(5):455-61.
15. Webster LR, Choi Y, Desai H, Webster L, Grant BJB. Sleep-Disordered Breathing and Chronic Opioid Therapy. *Pain Med*. mai 2008;9(4):425-32.
16. Teichtahl H, Prodromidis A, Miller B, Cherry G, Kronborg I. Sleep-disordered breathing in stable methadone programme patients: a pilot study. *Addiction*. mars 2001;96(3):395-403.
17. Haute Autorité de santé. Évaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour la prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). 2014;198.
18. Jungquist CR, Flannery M, Perlis ML, Grace JT. Relationship of Chronic Pain and Opioid Use with Respiratory Disturbance during Sleep. *Pain Management Nursing*. juin 2012;13(2):70-9.
19. Rose AR, Catcheside PG, McEvoy RD, Paul D, Kapur D, Peak E, et al. Sleep Disordered Breathing and Chronic Respiratory Failure in Patients with Chronic Pain on Long Term Opioid Therapy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 15 août 2014;10(08):847-52.

20. Mogri M, Desai H, Webster L, Grant BJB, Mador MJ. Hypoxemia in patients on chronic opiate therapy with and without sleep apnea. *Sleep Breath.* févr 2009;13(1):49-57.
21. Sharkey KM, Kurth ME, Anderson BJ, Corso RP, Millman RP, Stein MD. Obstructive sleep apnea is more common than central sleep apnea in methadone maintenance patients with subjective sleep complaints. *Drug and Alcohol Dependence.* avr 2010;108(1-2):77-83.
22. Teichtahl H, Wang D, Cunningham D, Quinnell T, Tran H, Kronborg I, et al. Ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in stable methadone maintenance treatment patients. *Chest.* sept 2005;128(3):1339-47.
23. Nguyen CD, Kim JW, Grunstein RR, Thamrin C, Wang D. Respiratory Variability during Sleep in Methadone Maintenance Treatment Patients. *J Clin Sleep Med.* 15 avr 2016;12(4):607-16.
24. Teichtahl H, Prodromidis A, Miller B, Cherry G, Kronborg I. Sleep-disordered breathing in stable methadone programme patients: a pilot study. *Addiction.* mars 2001;96(3):395-403.
25. Wang D, Teichtahl H, Drummer O, Goodman C, Cherry G, Cunningham D, et al. Central Sleep Apnea in Stable Methadone Maintenance Treatment Patients. *Chest.* sept 2005;128(3):1348-56.
26. Wang D, Lintzeris N, Leung S, Haber PS, Yee BJ, Grunstein RR. Reversal of central sleep apnoea with change from methadone to buprenorphine-naloxone: a case report. *Eur Respir J.* oct 2015;46(4):1202-5.
27. DeVido J, Connery H, Hill KP. Sleep-Disordered Breathing in Patients with Opioid Use Disorders In Long-Term Maintenance on Buprenorphine-Naloxone: A Case Series. *J Opioid Manag.* 2015;11(4):363-6.
28. Farney RJ, McDonald AM, Boyle KM, Snow GL, Nuttall RT, Coudreaut MF, et al. Sleep disordered breathing in patients receiving therapy with buprenorphine/naloxone. *Eur Respir J.* août 2013;42(2):394-403.

29. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP Questionnaire. *Anesthesiology*. 1 mai 2008;108(5):812-21.
  
30. Farney RJ, Walker JM, Boyle KM, Cloward TV, Shilling KC. Adaptive Servoventilation (ASV) in Patients with Sleep Disordered Breathing Associated with Chronic Opioid Medications for Non-Malignant Pain. *J Clin Sleep Med*. 15 août 2008;4(4):311-9.

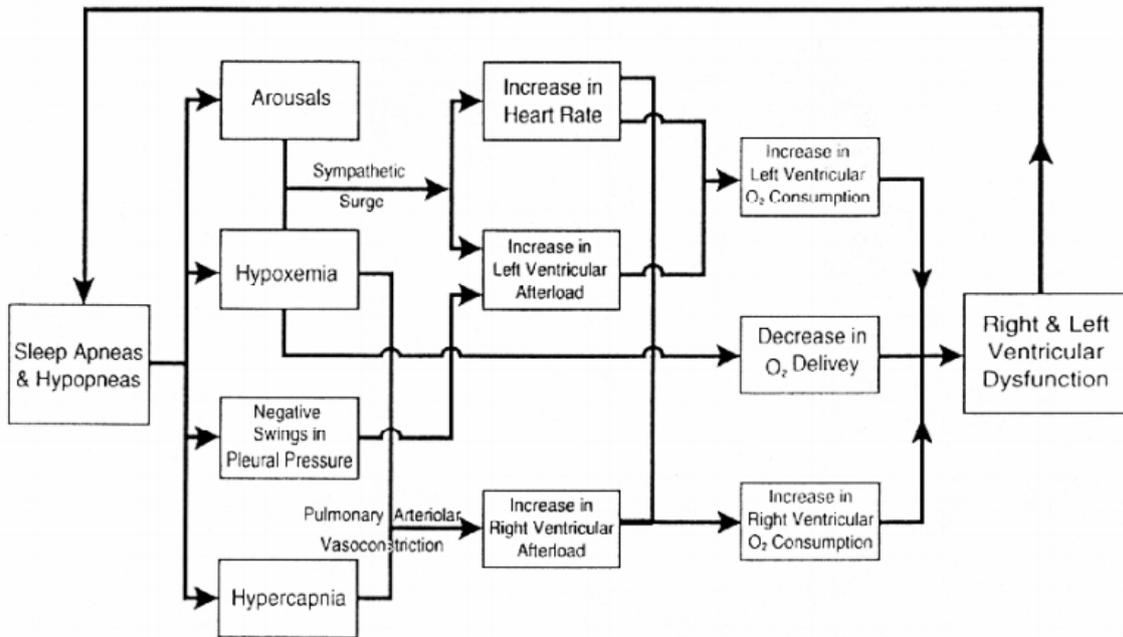
# Annexes

Annexe 1 - Figure 1- Tracés de Polysomnographie typique de SAOS. (7)





## Cercle vicieux entre anomalies respiratoires nocturnes et dysfonction cardiaque



Javaheri, Sleep 1996; 19:S229-S231

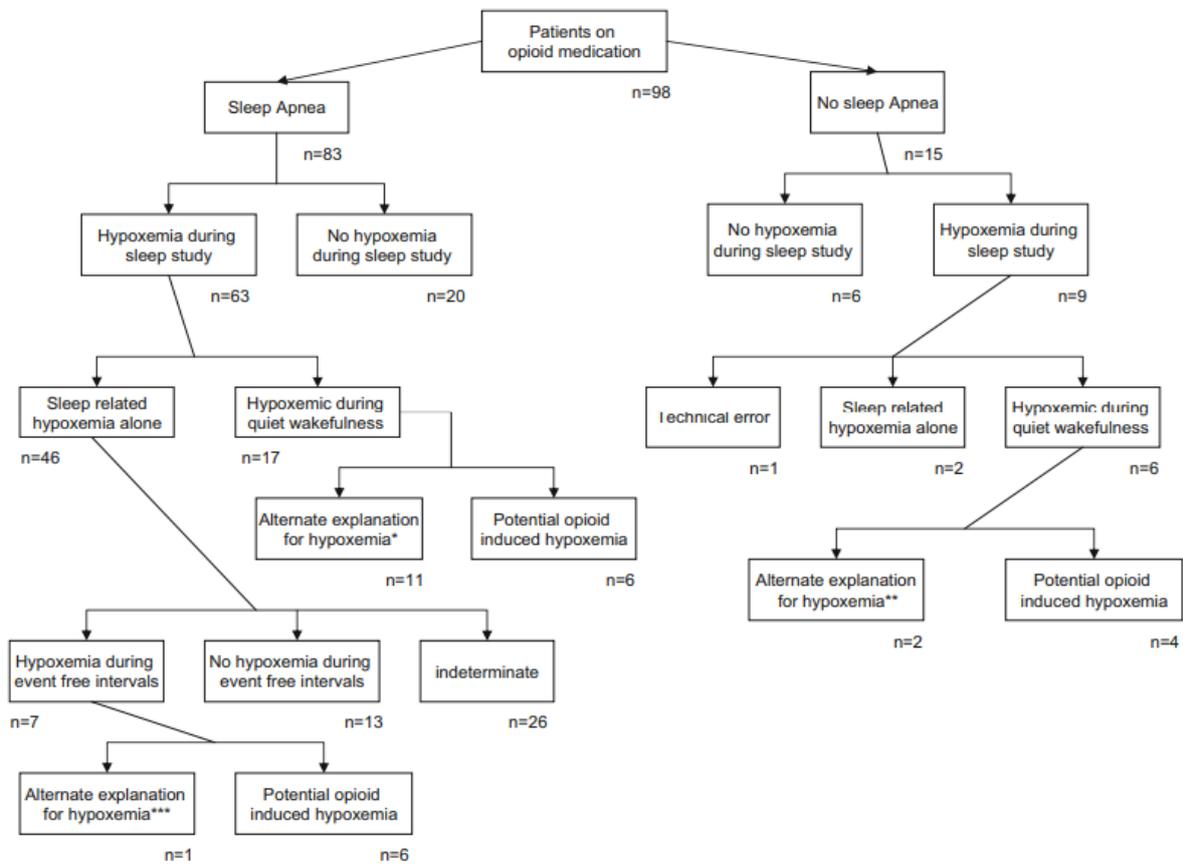
Annexe 4 - Tableau de classification standardisé des SAHS dans les études

SAHCS	IAHC $\geq 5$	IAHO $< 5$	IAHC - IAHO $\geq 5$
SAHOS	IAHC $< 5$	IAHO $\geq 5$	IAHC - IAHO $\geq 5$
SAHMS	IAHC $\geq 5$	IAHO $\geq 5$	
SAHIS	IAHC $\geq 5$ (ou $< 5$ )	IAHO $< 5$ (ou $\geq 5$ )	IAHC - IAHO $\leq 5$

Annexe 5 – Tableau du classement de sévérité des SAHS dans les études de Salt Lake city \*

Sévérité du SAHS	Légère	Modéré	Sévère
IAH	5 – 15 $<$ IAH	15 – 30 $<$ IAH	$\geq 30$ IAH

Annexe 6 – Résultats de l'étude de Mogri et al (20) sous forme de diagramme



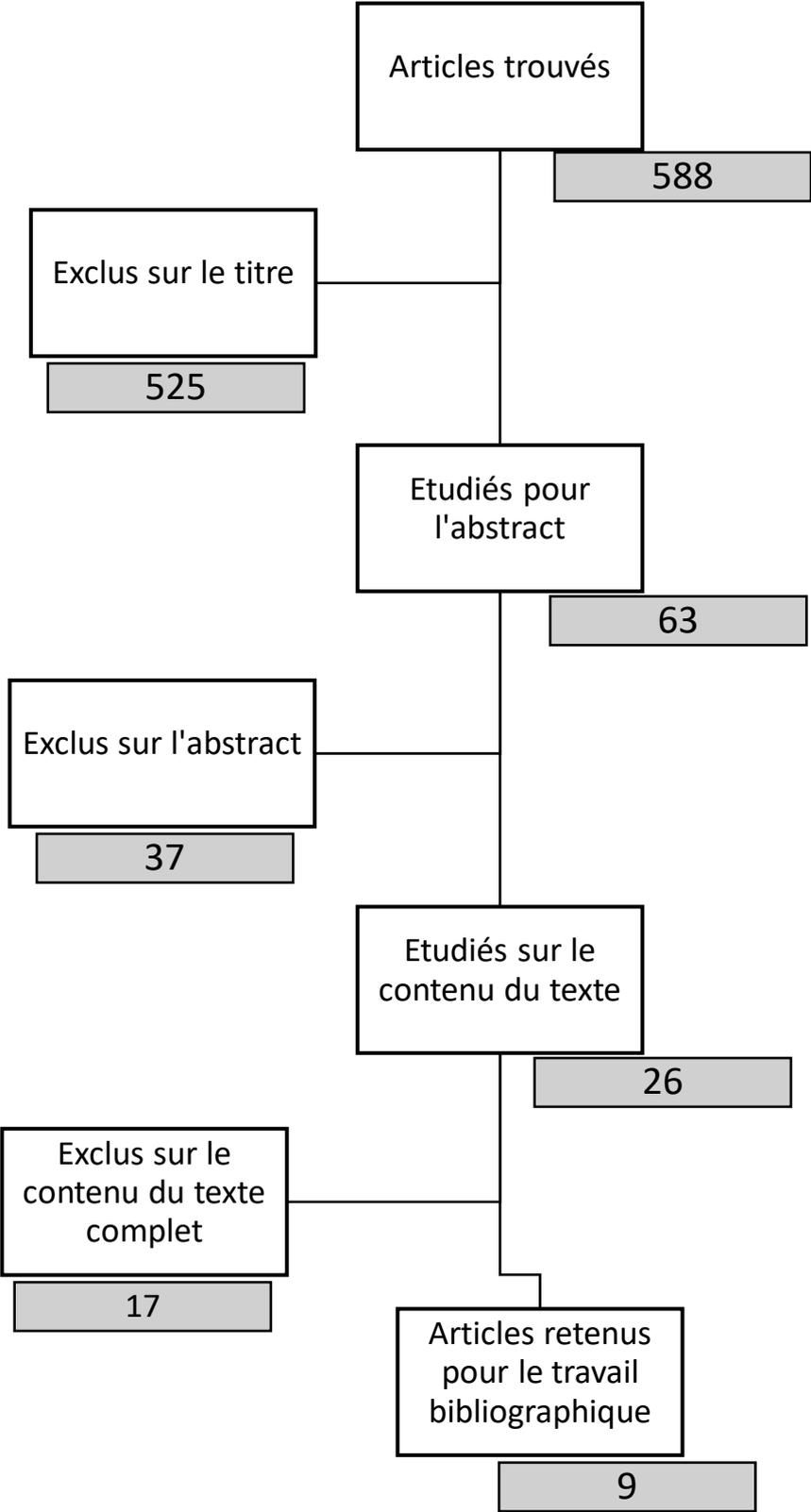
**Fig. 1** Flow chart outlining the presence or absence of sleep apnea and hypoventilation/hypoxemia during sleep and wakefulness amongst the study population. Footnote: \*Alternate causes of hypoxemia: five with BMI >35 kg/m<sup>2</sup>, three with asthma, one with

congestive heart failure, one with chronic bronchitis, and one with multiple sclerosis. \*\*Alternate causes of hypoxemia: one with asthma and one with chronic bronchitis. \*\*\*Alternate cause of hypoxemia: asthma

## Annexe 7 –Tableau récapitulatif

	Etude et auteurs	Type d'étude	Effectifs	Prévalence des SAHS	Paramètre des PSG
Opioides et douleurs chroniques	Walker et al. 2008	Rétrospective exposé/non exposé	60 patients sous opioïdes	60 contrôles	IAH 43,5 ± 35,2 IAHO 16,8 ± 24,0 IHC 12,8 ± 22,4
	Webster et al. 2008	Transversale prospective	140 patients opioïdes	aucun	SAHS : 75% SAHOS : 39% SAHCS : 24% ND
	Jungquist et al. 2010	Transversale prospective	61 patients opioïdes	187 contrôles avec douleurs chroniques 171 contrôles sains	SAHS : 77% SAHOS : ND SAHCS : 18% IAH 22,7 ± 25 IAHO 4,4 ± 9 IHC 5,0 ± 13
	Rose et al. 2014	Prospective	24 patients opioïdes	20 contrôles avec troubles du sommeil	SAHS : 71% SAHOS : ND SAHCS : 17% IAH 32,7 ± 25,6 IAHO 3,0 ± 6 IHC 3,9 ± 8,3
	Mogri et al. 2009	Analyse rétrospective	98 patients opioïdes	aucun	SAHS : 85% SAHOS : 36% SAHCS : 24% ND
Méthadone	Teichtal et al. 2001	Transversale prospective	10 patients méthadone	9 contrôles	SAHS : 70% SAHOS : 10% SAHCS : 60% IAH 20,4 ± 20,7 IAHO 0,7 ± 2,1 IHC 12,4 ± 15,5
	Sharkey et al. 2010	Transversale prospective	71 patients méthadone	aucun	SAHS : 42,3% SAHOS : 35,2% SAHCS : 14,1% ND
	Wang et al. 2005	Transversale prospective	50 patients méthadone	20 contrôles	SAHS : ND SAHOS : ND SAHCS : 30% IAH 17,5 ± 17,3 IAHO 10,8 ± 10,3 IHC 6,7 ± 14,2
Buprénorphine-naloxone	Famey et al. 2012	Transversale prospective	70 patients buprénorphine	aucun	SAHS : 63% SAHOS : 39% SAHCS : 24% IAH 20,4 ± 32 IAHO 2,3 ± 3,9 IHC 11,4 ± 28,1

Annexe 8 – Diagramme de recherche bibliographique



## Annexe 9 – Echelle de somnolence d'Epworth

Nom : ..... Prénom : .....

Date : .....

### ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

**Consigne de passation :**

Afin de pouvoir mesurer chez vous une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant **le chiffre le plus 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

Situation	Chance de s'endormir			
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

**TOTAL :**

### Questionnaire STOP-Bang mis à jour

---

Oui Non **Ronflements ?**

- 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 Non **Fatigue ?**

- Vous sentez-vous souvent **fatigué(e)**, **épuisé(e)** ou **somnolent(e)** pendant la journée (comme par exemple s'endormir au volant) ?

Oui Non **Observation ?**

- Quelqu'un a-t-il **observé** que vous **arrêtiez de respirer** ou que vous **vous étouffiez/suffoquiez** pendant votre sommeil ?

Oui Non **Tension ?**

- Êtes-vous atteint(e) d'**hypertension artérielle** ou êtes-vous traité(e) pour ce problème ?

Oui Non

- Indice de Masse Corporelle supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup> ?**

Oui Non

- Âge supérieur à 50 ans ?**

**Tour de cou important ? (mesuré au niveau de la pomme d'Adam)**

Oui Non  
  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

- Sexe = Masculin ?**

#### Critères de cotation :

##### Pour la population générale

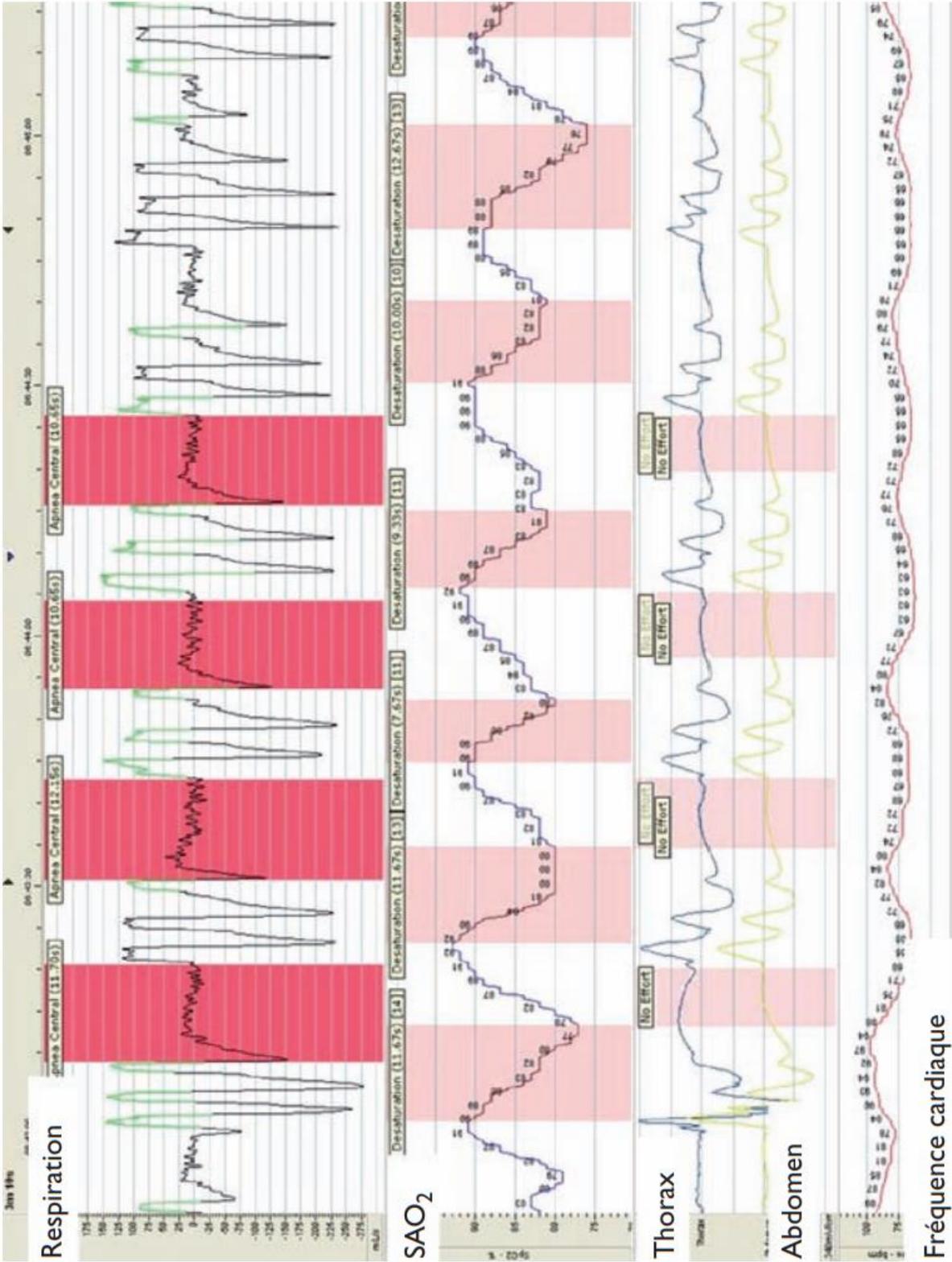
**Faible risque d'AOS (apnée obstructive du sommeil) :** Réponse « oui » à 0-2 questions

**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/m<sup>2</sup>
- ou Oui à au moins 2 des 4 premières questions + tour de cou (43 cm chez l'homme, 41 cm chez la femme)

Annexe 11 – Enregistrement d’une respiration de Biot (dans Revue Médicale Suisse – www.revmed.ch – 18 novembre 2009)



Annexe 12 – Patient équipé d'un appareil de polysomnographie ambulatoire (GAlegre CC)



# Annexe 13 – PSQI

Name: \_\_\_\_\_

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

## Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Instructions: The following questions relate to your usual sleep habits during the past month only. Your answers should indicate the most accurate reply for the majority of days and nights in the past month. **Please answer all questions.**

1. During the past month, what time have you usually gone to bed at night? \_\_\_\_\_
2. During the past month, how long (in minutes) has it usually taken you to fall asleep each night? \_\_\_\_\_
3. During the past month, what time have you usually gotten up in the morning? \_\_\_\_\_
4. During the past month, how many hours of actual sleep did you get at night? (This may be different than the number of hours you spent in bed.) \_\_\_\_\_

5. During the <u>past month</u> , how often have you had trouble sleeping because you...	Not during the past month	Less than once a week	Once or twice a week	Three or more times a week
a. Cannot get to sleep within 30 minutes				
b. Wake up in the middle of the night or early morning				
c. Have to get up to use the bathroom				
d. Cannot breathe comfortably				
e. Cough or snore loudly				
f. Feel too cold				
g. Feel too hot				
h. Have bad dreams				
i. Have pain				
j. Other reason(s), please describe:				
6. During the past month, how often have you taken medicine to help you sleep (prescribed or "over the counter")?				
7. During the past month, how often have you had trouble staying awake while driving, eating meals, or engaging in social activity?				
	No problem at all	Only a very slight problem	Somewhat of a problem	A very big problem
8. During the past month, how much of a problem has it been for you to keep up enough enthusiasm to get things done?				
	Very good	Fairly good	Fairly bad	Very bad
9. During the past month, how would you rate your sleep quality overall?				

	No bed partner or room mate	Partner/room mate in other room	Partner in same room but not same bed	Partner in same bed
10. Do you have a bed partner or room mate?				
	Not during the past month	Less than once a week	Once or twice a week	Three or more times a week
If you have a room mate or bed partner, ask him/her how often in the past month you have had:				
a. Loud snoring				
b. Long pauses between breaths while asleep				
c. Legs twitching or jerking while you sleep				
d. Episodes of disorientation or confusion during sleep				
e. Other restlessness while you sleep, please describe:				

## Scoring the PSQI

The order of the PSQI items has been modified from the original order in order to fit the first 9 items (which are the only items that contribute to the total score) on a single page. Item 10, which is the second page of the scale, does not contribute to the PSQI score.

In scoring the PSQI, seven component scores are derived, each scored 0 (no difficulty) to 3 (severe difficulty). The component scores are summed to produce a global score (range 0 to 21). Higher scores indicate worse sleep quality.

### Component 1: Subjective sleep quality—question 9

Response to Q9	Component 1 score
Very good	0
Fairly good	1
Fairly bad	2
Very bad	3

Component 1 score: \_\_\_\_\_

### Component 2: Sleep latency—questions 2 and 5a

Response to Q2	Component 2/Q2 subscore
< 15 minutes	0
16-30 minutes	1
31-60 minutes	2
> 60 minutes	3

### Response to Q5a

Component 2/Q5a subscore	
Not during past month	0
Less than once a week	1
Once or twice a week	2
Three or more times a week	3

### Sum of Q2 and Q5a subscores

Component 2 score
0
1-2
3-4
5-6

Component 2 score: \_\_\_\_\_

### Component 3: Sleep duration—question 4

Response to Q4	Component 3 score
> 7 hours	0
6-7 hours	1
5-6 hours	2
< 5 hours	3

Component 3 score: \_\_\_\_\_

### Component 4: Sleep efficiency—questions 1, 3, and 4

Sleep efficiency = (# hours slept/# hours in bed) X 100%

# hours slept—question 4

# hours in bed—calculated from responses to questions 1 and 3

Sleep efficiency	Component 4 score
> 85%	0
75-84%	1
65-74%	2
< 65%	3

Component 4 score: \_\_\_\_\_

### Component 5: Sleep disturbance—questions 5b-5j

Questions 5b to 5j should be scored as follows:

Not during past month	0
Less than once a week	1
Once or twice a week	2
Three or more times a week	3

### Sum of 5b to 5j scores

Component 5 score
0
1-9
10-18
19-27

Component 5 score: \_\_\_\_\_

### Component 6: Use of sleep medication—question 6

Response to Q6	Component 6 score
Not during past month	0
Less than once a week	1
Once or twice a week	2
Three or more times a week	3

Component 6 score: \_\_\_\_\_

### Component 7: Daytime dysfunction—questions 7 and 8

Response to Q7	Component 7/Q7 subscore
Not during past month	0
Less than once a week	1
Once or twice a week	2
Three or more times a week	3

### Response to Q8

Component 7/Q8 subscore	
No problem at all	0
Only a very slight problem	1
Somewhat of a problem	2
A very big problem	3

### Sum of Q7 and Q8 subscores

Component 7 score
0
1-2
3-4
5-6

Component 7 score: \_\_\_\_\_

### Global PSQI Score: Sum of seven component scores: \_\_\_\_\_

Copyright notice: The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) is copyrighted by Daniel J. Buysse, M.D. Permission has been granted to reproduce the scale on this website for clinicians to use in their practice and for researchers to use in non-industry studies. For other uses of the scale, the owner of the copyright should be contacted.

Citation: Buysse, D.J., Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ: The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Research* 28:193-213, 1989

# Annexe 14 – Beck Dépression Index

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

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

## BDI-II

*Ce questionnaire comporte 21 groupes d'énoncés. Veuillez lire avec soin chacun de ces groupes puis, dans chaque groupe, choisissez l'énoncé qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) au cours des deux dernières semaines, incluant aujourd'hui. Encerclez alors le chiffre placé devant l'énoncé que vous avez choisi. Si, dans un groupe d'énoncés, vous en trouvez plusieurs qui semblent décrire également bien ce que vous ressentez, choisissez celui qui a le chiffre le plus élevé et encerclez ce chiffre. Assurez-vous bien de ne choisir qu'un seul énoncé dans chaque groupe, y compris le groupe #16 et #18.*

- 6 Sentiment d'être puni(e)**
- 0 Je n'ai pas le sentiment d'être puni(e).
  - 1 Je sens que je pourrais être puni(e).
  - 2 Je m'attends à être puni(e).
  - 3 J'ai le sentiment d'être puni(e).
- 7 Sentiments négatifs envers soi-même**
- 0 Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé.
  - 1 J'ai perdu confiance en moi.
  - 2 Je suis déçu(e) par moi-même.
  - 3 Je ne m'aime pas du tout.
- 8 Attitude critique envers soi**
- 0 Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude.
  - 1 Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais.
  - 2 Je me reproche tous mes défauts.
  - 3 Je me reproche tous les malheurs qui arrivent.
- 9 Pensées ou désirs de suicide**
- 0 Je ne pense pas du tout à me suicider.
  - 1 Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferais pas.
  - 2 J'aimerais me suicider.
  - 3 Je me suiciderais si l'occasion se présentait.
- 10 Pleurs**
- 0 Je ne pleure pas plus qu'avant.
  - 1 Je pleure plus qu'avant.
  - 2 Je pleure pour la moindre petite chose.
  - 3 Je voudrais pleurer mais je ne suis pas capable.
- 11 Agitation**
- 0 Je ne suis pas plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
  - 1 Je me sens plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
  - 2 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que j'ai du mal à rester tranquille.
  - 3 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que je dois continuellement bouger ou faire quelque chose.
- 12 Perte d'intérêt**
- 0 Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les gens ou pour les activités.
  - 1 Je m'intéresse moins qu'avant aux gens et aux choses.
  - 2 Je ne m'intéresse presque plus aux gens et aux choses.
  - 3 J'ai du mal à m'intéresser à quoique ce soit.

### 1 Tristesse

- 0 Je ne me sens pas triste.
- 1 Je me sens très souvent triste.
- 2 Je suis tout le temps triste.
- 3 Je suis si triste ou si malheureux(se) que ce n'est pas supportable.

### 2 Pessimisme

- 0 Je ne suis pas découragé(e) face à mon avenir.
- 1 Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à mon avenir.
- 2 Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi.
- 3 J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer.

### 3 Échecs dans le passé

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie, d'être un(e) raté(e).
- 1 J'ai échoué plus souvent que je n'aurais dû.
- 2 Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs.
- 3 J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie.

### 4 Perte de plaisir

- 0 J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant aux choses qui me plaisent.
- 1 Je n'éprouve pas autant de plaisir aux choses qu'avant.
- 2 J'éprouve très peu de plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.
- 3 Je n'éprouve aucun plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.

### 5 Sentiments de culpabilité

- 0 Je ne me sens pas particulièrement coupable.
- 1 Je me sens coupable pour bien des choses que j'ai faites ou que j'aurais dû faire.
- 2 Je me sens coupable la plupart du temps.
- 3 Je me sens tout le temps coupable.

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

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

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

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

### 13 Indécision

- 0 Je prends des décisions toujours aussi bien qu'avant.
- 1 Il m'est plus difficile que d'habitude de prendre des décisions.
- 2 J'ai beaucoup plus de mal qu'avant à prendre des décisions.
- 3 J'ai du mal à prendre n'importe quelle décision.

### 14 Dévalorisation

- 0 Je pense être quelqu'un de valable.
- 1 Je ne crois pas avoir autant de valeur ni être aussi utile qu'avant.
- 2 Je me sens moins valable que les autres.
- 3 Je sens que je ne vauds absolument rien.

### 15 Perte d'énergie

- 0 J'ai toujours autant d'énergie qu'avant.
- 1 J'ai moins d'énergie qu'avant.
- 2 Je n'ai pas assez d'énergie pour pouvoir faire grand-chose.
- 3 J'ai trop peu d'énergie pour faire quoi que ce soit.

### 16 Modifications dans les habitudes de sommeil

- 0 Mes habitudes de sommeil n'ont pas changé.
- 1a Je dors un peu plus que d'habitude.
- 1b Je dors un peu moins que d'habitude.
- 2b Je dors beaucoup plus que d'habitude.
- 2b Je dors beaucoup moins que d'habitude.
- 3c Je dors presque toute la journée.
- 3c Je me réveille une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir.

### 17 Irritabilité

- 0 Je ne suis pas plus irritable que d'habitude.
- 1 Je suis plus irritable que d'habitude.
- 2 Je suis beaucoup plus irritable que d'habitude.
- 3 Je suis constamment irritable.

### 18 Modifications de l'appétit

- 0 Mon appétit n'a pas changé.
- 1a J'ai un peu moins d'appétit que d'habitude.
- 1b J'ai un peu plus d'appétit que d'habitude.
- 2a J'ai beaucoup moins d'appétit que d'habitude.
- 2b J'ai beaucoup plus d'appétit que d'habitude.
- 3a Je n'ai pas d'appétit du tout.
- 3b J'ai constamment envie de manger.

### 19 Difficulté à se concentrer

- 0 Je parviens à me concentrer toujours aussi bien qu'avant.
- 1 Je ne parviens pas à me concentrer aussi bien que d'habitude.
- 2 J'ai du mal à me concentrer longtemps sur quoi que ce soit.
- 3 Je me trouve incapable de me concentrer sur quoi que ce soit.

### 20 Fatigue

- 0 Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.
- 1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
- 2 Je suis trop fatigué(e) pour faire un grand nombre de choses que je faisais avant.
- 3 Je suis trop fatigué(e) pour faire la plupart des choses que je faisais avant.

### 21 Perte d'intérêt pour le sexe

- 0 Je n'ai pas noté de changement récent dans mon intérêt pour le sexe.
- 1 Le sexe m'intéresse moins qu'avant.
- 2 Le sexe m'intéresse beaucoup moins maintenant.
- 3 J'ai perdu tout intérêt pour le sexe.

TITRE DE LA THESE : Les traitements de substitution aux opioïdes et les troubles respiratoires du sommeil : une revue de la littérature

AUTEUR : HERLEMONT Valentin

#### RESUME :

Le traitement de substitution aux opioïdes concerne près de 200 000 personnes en France. Cette thérapeutique courante, tant en psychiatrie qu'en médecine générale, a permis de grandes avancées en termes de santé publique depuis son introduction en 1995. Mais la population traitée reste plus fragile que la population générale, présentant plus de comorbidités et celles-ci ne sont pas encore toutes établies. La mortalité des patients substitués reste supérieure à la moyenne nationale et la qualité de vie moindre.

Pour essayer d'éclaircir un aspect de cette différence des chercheurs ont émis l'hypothèse d'un lien entre les traitements de substitutions aux opioïdes et les troubles respiratoires du sommeil. Ce travail est le fruit de cette réflexion et tente de montrer la forte prévalence, la sévérité et la spécificité de ces troubles dans la population substituée.

Nous avons pu montrer une prévalence forte de l'ordre de 70% de syndrome d'apnée du sommeil chez les patients traités par opioïdes. Parmi ces troubles les apnées centrales du sommeil et le syndrome d'apnée centrale du sommeil était surreprésenté par rapport à la population générale. Le lien semble donc établi entre les opioïdes et les troubles respiratoires du sommeil.

Reste à l'avenir à définir de nouvelles recommandations pour l'évaluation de ces troubles en recherchant des critères de prescription d'un examen du sommeil, qui aujourd'hui n'existent pas. Ce sera le sujet de l'étude du Dr Guillet et de son équipe dont les prémisses sont décrites dans ce travail de thèse.

MOTS-CLES: opioid maintenance therapy, opioid maintenance treatment, opiate, methadone maintenance treatment, methadone, buprenorphine, buprenorphine-naloxone, sleep-disordered breathing, central sleep apnea, obstructive sleep apnea, sleep apnea syndrome