

Prise en charge du syndrome d'apnées obstructives du sommeil chez la personne vivant avec un diabète : contexte, dépistage, indications et modalités de traitement. Position de la Société Francophone du Diabète (SFD), de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS) et de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)

Management of obstructive sleep apnea syndrome in people living with diabetes: context, screening, indications and treatment modalities: a French position statement

A.-L. Borel^{1,2,*}, R. Tamisier^{2,3},
P. Böhme^{4,5}, P. Priou^{6,7}, A. Avignon^{8,9},
P.-Y. Benhamou¹, H. Hanaire¹⁰,
J.-L. Pépin^{2,3}, L. Kessler¹¹, P. Valensi¹²,
P. Darmon¹³, F. Gagnadoux^{6,7}

¹Hôpital universitaire Grenoble Alpes, département d'endocrinologie, diabétologie, nutrition, 38043 Grenoble, Cedex 9, France.

²Université Grenoble Alpes, laboratoire « Hypoxie physiopathologie », INSERM U1042, Grenoble, France.

³Hôpital universitaire Grenoble Alpes, pôle « Thorax et vaisseaux », clinique de physiologie, sommeil et exercice, Grenoble, France.

⁴Hôpital universitaire de Nancy, département d'endocrinologie, diabétologie, nutrition, Nancy, France.

⁵Université de Lorraine, EA4360 APEMAC, Nancy, France.

⁶Hôpital universitaire d'Angers, département des maladies respiratoires, Angers, France.

⁷Université d'Angers, INSERM UMR 1063, Angers, France.

⁸PhyMedExp, université de Montpellier, INSERM, CNRS, Montpellier, France.

⁹Hôpital universitaire de Montpellier, département de nutrition, Montpellier, France.

¹⁰Hôpital universitaire de Toulouse, université de Toulouse, Toulouse, France.

¹¹Hôpital universitaire de Strasbourg, département de diabétologie, INSERM UMR 1260, Strasbourg, France.

¹²Département d'endocrinologie, diabétologie, nutrition, AP-HP, hôpital Jean-Verdier, université Paris-Nord, CRNH-IdF, CINFO, Bondy, France.

¹³Hôpital universitaire de Marseille, département d'endocrinologie, Marseille, France. Université de France et Aix-Marseille, INSERM, INRA, C2VN, Marseille, France.

Abréviations

- AVC : Accidents vasculaires cérébraux
- HbA_{1c} : Hémoglobine glyquée
- HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
- HOMA-IR : *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*
- HTA : hypertension artérielle
- IAH : Index d'apnées-hypopnées

- IDM : Infarctus du myocarde
- IMC : Indice de masse corporelle
- OAM : Orthèses d'avancée mandibulaire
- OR : *Odds Ratio*
- PPC : Pression positive continue
- SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
- SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène
- TRS : Troubles respiratoires du sommeil

Introduction

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) correspond à des collapsus du pharynx, complets ou partiels, survenant de manière répétée au cours du sommeil. Ces collapsus répétés du pharynx ont quatre conséquences principales : survenue de séquences désaturation/réoxygénation, épisodes transitoires d'hypercapnie, efforts respiratoires augmentés, et survenue de micro-éveils terminant les événements respiratoires. Ce syndrome se

Correspondance

Anne-Laure Borel
Hôpital universitaire Grenoble Alpes,
Département d'Endocrinologie, Diabétologie,
Nutrition
38043 Grenoble Cedex 9
alaborel@chu-grenoble.fr

différencie le syndrome d'apnées du sommeil central, observé par exemple en cas d'insuffisance cardiaque, qui correspond à des pauses respiratoires au cours du sommeil par instabilité de la commande respiratoire. Il n'y a alors aucun effort respiratoire. Le SAOS est favorisé, en dehors d'anomalies constituées réduisant le diamètre des voies aériennes supérieures (rétrognathisme, micrognathisme, etc.), par l'excès de poids (surpoids/obésité) qui réduit les volumes thoraciques et le calibre des voies aériennes supérieures [1].

En raison du facteur de risque commun que représente l'obésité, notamment l'obésité abdominale, SAOS et diabète de type 2 sont fréquemment associés. Il apparaît toutefois que l'association entre SAOS et diabète n'est pas simplement liée à ce facteur étiologique commun et dépasse le seul cadre du diabète de type 2. Le SAOS est ainsi fréquent chez les personnes avec un diabète de type 1 et pourrait également favoriser le diabète gestationnel.

Ce référentiel, réalisé à la demande de la Société Francophone du Diabète (SFD) et avec la participation de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS) et de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), résume les éléments de preuves scientifiques sur l'association épidémiologique de ces maladies. Il rappelle les connaissances actuelles des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent ces associations. Les enjeux du dépistage et du traitement du SAOS chez les personnes vivant avec un diabète sont précisés dans ce texte. Nous proposons ensuite un référentiel qui précise quel patient doit être dépisté et selon quelles modalités, les traitements possibles, leurs indications, leurs modalités de surveillance. Enfin, ce texte décrit les bénéfices qui peuvent être attendus de la prise en charge du SAOS et ses limites.

Ce référentiel ne couvre pas le syndrome d'apnées du sommeil central ni le syndrome obésité-hypoventilation. De même, concernant le diabète de type 1, seules les données de prévalence seront abordées en l'absence d'étude d'impact du traitement dans cette population.

Définitions

Troubles respiratoires du sommeil (TRS) : présence d'apnées (interruption des débits de 10 secondes) et/ou d'hypopnées (baisse du débit respiratoire d'au moins 30 % associée à une désaturation en oxygène de plus de 3 % et/ou un micro-éveil). Les TRS sont considérés comme légers si la somme des apnées et hypopnées qui définit l'index d'apnées-hypopnées (IAH) en événements/h est comprise entre 5 et 14,9 événements/h. Ils sont modérés entre 15 et 29,9 événements/h, sévères au-delà de 30 événements/h.

SAOS : il se définit par la présence de TRS associés à des signes cliniques parmi somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensation d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne, nycturie et céphalées matinales. Le SAOS est considéré comme léger, modéré ou sévère selon le niveau d'IAH. La somnolence diurne peut s'apprécier par une échelle de somnolence d'Epworth (score > 10/24) et par un interrogatoire clinique.

Diabète : hyperglycémie chronique définie par une glycémie veineuse à jeun > 1,26 g/L ou 7 mmol/L sur deux prélèvements

différents OU par une glycémie veineuse ≥ 2 g/L 2 heures après une charge de 75 g en glucose OU par une glycémie ≥ 2 g/L à n'importe quel moment de la journée en présence de signes cliniques évocateurs (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement spontané). Pour certaines sociétés savantes comme l'American Diabetes Association (ADA), le diabète peut également être défini par une hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) $\geq 6,5$ %.

Diabète de type 1 : diabète ayant pour origine une destruction irréversible des cellules bêta de Langerhans et une carence profonde en insuline, en général d'origine auto-immune.

Diabète de type 2 : diabète ayant pour origine l'association d'une résistance à l'insuline avec une carence relative en insuline d'installation et d'évolution progressive, sans mécanisme auto-immun.

Prédiabète : une glycémie à jeun entre 1,10 et 1,25 g/L définit une hyperglycémie modérée à jeun. Une glycémie entre 1,40 et 1,99 g/L, 2 heures après une charge orale de 75 g en glucose, définit une intolérance au glucose. Ces deux anomalies isolément, et *a fortiori* associées, augmentent le risque de développer ultérieurement un diabète de type 2. Pour les experts de l'ADA, une HbA_{1c} comprise entre 5,7 et 6,4 % correspond également à une situation de prédiabète.

Diabète gestationnel : hyperglycémie survenant au cours de la grossesse, en l'absence de diabète antérieur, et régressant après la fin de la grossesse. Il est diagnostiqué sur :

- une glycémie à jeun au 1^{er} trimestre $\geq 0,92$ g/L ;
- une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) avec 75 g de glucose entre 24 et 28 semaines avec 3 valeurs dont une seule pathologique permet de retenir le diagnostic de diabète gestationnel parmi T 0 $\geq 0,92$ g/L, T 1 heure $\geq 1,80$ g/L, T 2 heures $\geq 1,53$ g/L.

Méthodes d'enregistrement des troubles respiratoires nocturnes

Ces systèmes d'enregistrement durant le sommeil sont classés en quatre types en fonction du nombre de signaux recueillis et des conditions d'enregistrement (Tableau 1). La

Tableau 1. Classification des systèmes d'enregistrement au cours du sommeil en fonction du nombre de signaux recueillis et des conditions d'enregistrement d'après Escourrou *et al.* [2].

Type 1	Polysomnographie au laboratoire surveillée par du personnel formé avec au moins 7 signaux (EEG, EOG, EMG mentonnier, débits aériens naso-buccaux, efforts respiratoires, ECG, oxymétrie \pm EMG jambiers, position, ronflement)
Type 2	Polysomnographie en condition non surveillée avec au moins 7 signaux
Type 3	Polygraphie ventilatoire avec au moins 4 signaux : (1) débits aériens nasobuccaux + (2) 1 ou 2 signaux de mouvements respiratoires + (3) oxymétrie + (4) fréquence cardiaque ou ECG
Type 4	1 ou 2 signaux respiratoires le plus souvent oxymétrie et/ou débits aériens

Abréviations : EEG : électroencéphalogramme ; EOG : électro-oculogramme ; EMG : électromyogramme ; ECG : électrocardiogramme.

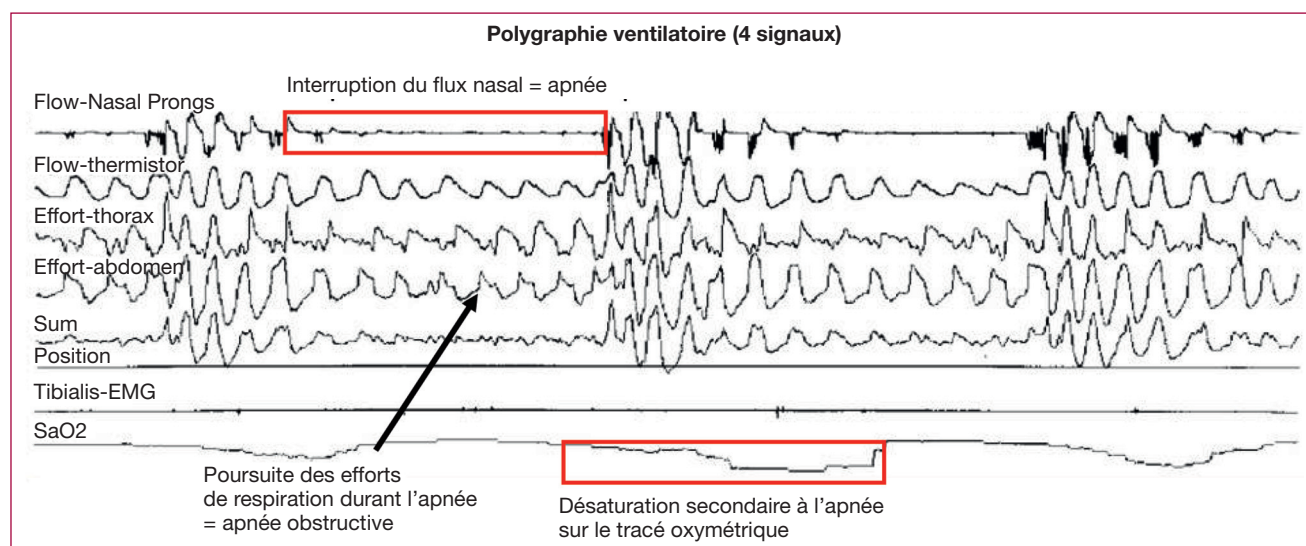


Figure 1. Enregistrement du sommeil de type 3 : polygraphie ventilatoire.

polysomnographie (en laboratoire de sommeil, type 1 ou en ambulatoire, type 2) constitue l'examen de référence pour le diagnostic des apnées du sommeil. Elle permet de détecter les événements respiratoires, d'en préciser le mécanisme obstructif ou central et d'en évaluer les conséquences en termes d'oxygénation, de structure et de fragmentation du sommeil. Le nombre d'événements respiratoires de type apnées ou IAH y est rapporté à la durée réelle de sommeil. Cependant, il s'agit d'un examen coûteux et consommateur de temps. La polygraphie ventilatoire (type 3), enregistrement limité aux signaux respiratoires (Figure 1), est recommandée en première intention et en l'absence d'argument clinique pour une autre pathologie du sommeil et de la vigilance [2].

L'oxymétrie nocturne éventuellement couplée à un capteur de pression nasale (type 4) présente plusieurs atouts. Il s'agit d'un examen simple, réalisable en ambulatoire ou en milieu non spécialisé. À condition d'utiliser un appareil ayant des performances technologiques adaptées, l'oxymétrie permet de détecter l'hypoxémie intermittente, conséquence directe des apnées et hypopnées au cours du sommeil [3]. Un index de désaturation en oxygène est calculé automatiquement par l'appareil. Plusieurs études ont validé un dépistage du SAOS par oxymétrie (éventuellement couplée à un questionnaire) en médecine générale [4,5], en post-accident vasculaire cérébral (AVC) [6], chez les personnes ayant une insuffisance cardiaque [7] ou un diabète [8]. Au sein d'une population de 124 personnes avec un diabète de type 2 à haut risque de SAOS selon le questionnaire de Berlin, 38 (31 %) avaient des apnées du sommeil dépistées par oxymétrie. Celles-ci étaient confirmées par la polygraphie dans 92 % des cas [8]. L'oxymétrie nocturne expose à un risque de faux négatifs en méconnaissant des TRS éveillants, mais non ou peu désaturants. Toutefois en l'absence d'algorithme décisionnel validé basé sur l'oxymétrie nocturne, ou de méthode standardisée d'analyse des tracés, on ne peut recommander

à ce jour l'oxymétrie comme méthode de dépistage du SAOS (recommandations pour la pratique clinique 2010 [2]).

Le contexte

Épidémiologie

Épidémiologie du SAOS en population générale

La prévalence du SAOS en population générale a été initialement évaluée à partir de trois cohortes américaines datant des années 1980 : la *Wisconsin Sleep Cohort Study*, la *Sleep Heart Health Study* et la *Penn State Cohort*. Ces études ont toutes retrouvé le sexe masculin, l'âge et l'obésité comme facteurs associés au SAOS. La prévalence de l'obésité ayant considérablement augmenté depuis, la fréquence du SAOS observée alors n'est pas extrapolable à la population d'aujourd'hui. Sur la base des données antérieures de la *Wisconsin Sleep Cohort Study*, la prévalence du SAOS aux États-Unis a été réestimée à partir des données de répartition d'indice de masse corporelle (IMC) de la population, telle que mesurée par la *National Health And Nutrition Examination Survey III* entre 2007 et 2010. Le dépistage initial avait été réalisé par polysomnographie dans une population de fonctionnaires américains âgés de 30 à 70 ans. La prévalence estimée des TRS modérés à sévères aux États-Unis, tenant compte de l'évolution du poids corporel dans la population, serait donc aujourd'hui de 13,0 % pour les hommes adultes et 5,6 % pour les femmes adultes. La prévalence du SAOS modéré à sévère défini par un IAH > 15 événements/h et une somnolence diurne (score d'Epworth > 10) serait respectivement de 5,8 % pour les hommes et 1,9 % pour les femmes [9].

En Europe, une étude suisse récente a évalué la prévalence du SAOS à partir d'une cohorte en population générale. Dans cette

cohorte appelée HypnoLaus, 48 % des participants étaient des hommes, d'âge médian 57 ans et d'IMC moyen 25,6 kg/m². La prévalence de TRS modérés à sévères, dépistés par polysomnographie, était de 49,7 % chez les hommes et 23,4 % chez les femmes. La prévalence du SAOS modéré à sévère était environ de 7 % pour les hommes et 2 % pour les femmes de moins de 60 ans. Les facteurs associés aux TRS étaient l'âge, le sexe masculin, l'IMC, le tour de cou, le rapport taille sur hanches, le ronflement mais pas la somnolence diurne (score d'Epworth). Les comorbidités associées, dans des modèles ajustés, étaient l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, le syndrome métabolique et la dépression [10].

Prévalence du SAOS chez les sujets qui ont un diabète

Plusieurs études ont permis d'évaluer la prévalence des TRS chez les patients ayant un diabète (Tableau 2). Celle-ci est élevée chez les patients qui présentent un diabète de type 2, elle varie selon les populations étudiées, de 58 à 86 % pour un IAH > 5 événements/h, et de 18 à 53,1 % pour les formes modérées et sévères. Dans la cohorte française ENTRED, la présence d'un SAOS a été évaluée à l'aide d'autoquestionnaires chez 3 894 personnes porteuses d'un diabète de type 2 sélectionnées au hasard à partir des bases de données de l'assurance maladie. Le SAOS était déjà connu chez 8,5 % de ces patients, mais 16 % supplémentaires des sujets de la cohorte présentaient des signes cliniques évocateurs de SAOS : ronflements fréquents associés à une somnolence excessive et/ou des apnées constatées par l'entourage [11].

La prévalence des TRS modérés à sévères est également élevée chez les personnes avec un diabète de type 1, variant de 10,3 à 40 % selon les études (Tableau 2) ; elle est évaluée en moyenne à 16,7 % par une méta-analyse récente [12].

Prévalence du diabète chez les sujets qui ont un SAOS

En 2014, l'étude paneuropéenne *European Sleep Apnea Cohort* (ESADA) (24 laboratoires du sommeil) a retrouvé, sur 6 616 adultes, une prévalence du diabète de type 2 de 6,6 % parmi les sujets non apnéiques, et de 14,1, 21,0 et 28,9 % chez les sujets présentant respectivement un SAOS léger, modéré et sévère [21]. Après ajustement sur l'ethnie, l'âge, le sexe, la durée de sommeil, le tabagisme, la consommation d'alcool, le score d'Epworth pour la somnolence, les comorbidités et les médicaments, l'IMC et le tour de cou, les *Odds Ratio* (OR) pour la présence d'un diabète (connu, traité ou diagnostiqué par une HbA_{1c} > 6,5 %) étaient respectivement de 1,33 (IC 95 % : 1,04-1,72), 1,73 (IC 95 % : 1,33-2,25) et 1,87 (IC 95 % : 1,45-2,42) pour le SAOS léger, modéré et sévère.

Incidence du diabète chez les sujets qui ont un SAOS

Une méta-analyse publiée en 2016 a rassemblé les résultats de huit études qui ont analysé le risque de diabète incident chez des patients apnéiques comparés à des sujets non apnéiques. Le type de diabète n'était pas toujours renseigné. Le diabète pouvait être diagnostiqué à partir de dossiers médicaux, de tests sanguins ou rapporté par les participants. Le diagnostic de

SAOS était porté de manière variable selon les études : IAH > 5, IAH > 8, index de désaturation à 3 % > 5, index de désaturation à 4 % > 30 événements/h, *respiratory disturbance index* > 5 (cet index correspond à l'IAH + les micro-éveils liés à des événements respiratoires), ou encore rapporté par le patient. La méta-analyse retrouvait un risque significatif de diabète incident avec une hétérogénéité modérée entre les études (I² : 47,9 %). Le risque relatif (RR) était de 2,02 (IC 95 % : 1,57-2,61) avec un risque similaire sur les deux études utilisant le seuil d'IAH > 5 événements/h actuellement utilisé pour définir un SAOS léger. Après ajustement sur l'âge, le sexe et l'IMC, le RR était atténué à 1,49 (IC 95 % : 1,27-1,75) pour les huit études et 1,42 (IC 95 % : 1,02-1,99) pour les deux études utilisant le critère d'IAH à 5 événements/h [22]. Depuis, dans la cohorte *Men Androgen Inflammation Lifestyle Environment and Stress* (MAILES), 736 hommes de plus de 40 ans, indemnes de diabète, ont été suivis durant 4 à 6 années. Ces sujets ont bénéficié d'une polysomnographie à la fin du suivi, ce qui a permis d'identifier des sujets apnéiques non traités sur la période d'étude. Le risque de développer un diabète incident était associé à l'index de désaturation en oxygène et à la présence d'un SAOS sévère, avec un OR à 2,6 (IC 95 % : 1,1-6,1) (modèle ajusté) [23].

Troubles du métabolisme des hydrates de carbone chez le patient atteint d'un SAOS

Des études transversales européenne [24], asiatique [25] et américaine [26] sur de larges effectifs ont montré un effet-dose de la sévérité du SAOS (IAH) et de l'hypoxémie nocturne (saturation pulsée en oxygène [SpO₂] minimale nocturne) sur la diminution de la sensibilité à l'insuline. Ces résultats étaient significatifs chez les patients obèses et non obèses, après ajustement sur les facteurs confondants comme l'âge, le tour de cou, l'alcool, l'IMC. Punjabi *et al.*, dans une étude sur 118 patients sans diabète bénéficiant d'une polysomnographie, montrent également un effet-dose de la sévérité du SAOS sur la diminution de la sensibilité à l'insuline et sur l'altération du fonctionnement des cellules bêta du pancréas (mesurés par le *Minimal Model* de Bergman), indépendamment de l'âge, du sexe et du pourcentage de graisse corporelle (absorptiométrie) [27]. Polotsky *et al.* se sont intéressés à une population composée uniquement de patients obèses et ont fait les mêmes constats [28]. Bien que ces études transversales aient été contrôlées pour plusieurs marqueurs de composition corporelle, l'adiposité viscérale restait un facteur de confusion important pour une analyse du lien entre SAOS et troubles du métabolisme glucidique. Depuis, deux études portant sur des sujets minces ont permis de montrer que les apnées étaient une fois encore significativement associées à l'insulinorésistance [29,30]. Il apparaît donc que le SAOS est bien associé à une dégradation de l'insulinosensibilité, indépendamment du facteur confondant que représente l'excès de tissu adipeux, notamment viscéral, chez ces patients.

Plusieurs études ont montré que les paramètres d'hypoxémie nocturne (SpO₂ moyenne, temps passé en dessous de 90 % de SpO₂) sont plus fortement associés aux altérations du métabolisme glucidique que la sévérité de l'IAH [25,31-34]. Les événements respiratoires survenant spécifiquement en

Tableau 2. Prévalence des TRS nocturnes chez les personnes qui ont un diabète.

Auteurs	Population	n	Méthodes de diagnostic	IMC moyen (kg/m ²)	Facteurs indépendamment associés à l'IAH*	Prévalence IAH > 15 événements/h	Prévalence IAH > 30 événements/h
Diabète de type 2							
Foster 2009 [13]	<i>Sleep AHEAD</i> 4 centres Sujets en surpoids ou obèses H (40 %) et F (60 %) États-Unis	306	PSG	36,1 (5,6) pour les H 36,7 (5,9) pour les F	Tour de taille	53,1 %	22,6 %
Resnick 2003 [14]	<i>Sleep Heart Health Study</i> Multiethnique, multicentrique, H (54 %) et F (46 %) États-Unis	470	PSG	31,3 (6,0)	NR	23,8 %	NR
Schober 2011 [15]	14 centres de soins primaires H (52 %) et F (48 %) Allemagne	498	Oxymétries + débits aériens naso-buccaux	32,6 (6,7)	NR	37,4 %	NR
West 2006 [8]	Monocentrique, H (100 %) Grande-Bretagne	240	Oxymétrie et si > 10 événements/h → PG	28,8 (4,9)	NR	18 %	NR
Zhang 2016 [16]	Multicentrique 12 hôpitaux, Chine	880	ApneaLink®		IMC, tour de taille	25,6 %	10,3 %
Vale 2013 [17]	Monocentrique Portugal	23	PG	29,2 (3,8)	NR	34,8 %	NR
Laaban 2009 [18]	Monocentrique, patients hospitalisés France	303	PG	NR	IMC, tour de taille, tour de cou	19 %	10 %
Diabète de type 1							
Schober 2011 [15]	14 centres de soins primaires H (53 %) et F (47 %) Allemagne	58	ApneaLink®	25,4 (5,1)	NR	10,3 %	NR
Vale 2013 [17]	Monocentrique, Portugal	23	PG	28,0 (5,1)	NR	26,1 %	NR
Manin 2015 [19]	Monocentrique H (60 %) et F (40 %) France	67	PSG	25,8 (4,7)	Ancienneté du diabète, rétinopathie, neuropathie, maladies cardiovasculaires et hypertension	38 %	19 %
Borel 2010 [20]	Monocentrique H (68 %) et F (32 %) France	37	Oxymétrie puis PSG si oxymétrie pathologique	24,7 (3,0)	NR	NR	40 %
Reutrakul 2016 [12]	Méta-analyse 4 études France, Brésil, Allemagne	186			NR	16,7 %	

*Facteurs associés avec la présence ou la sévérité de l'apnée du sommeil, hors symptômes cliniques de SAOS. Abréviations : IAH : index d'apnées-hypopnées ; IMC : indice de masse corporelle, H : homme ; F : femmes ; PSG : polysomnographie ; PG : polygraphie respiratoire ; NR : non rapporté.

Tableau 3. Études du métabolisme glucidique dans des populations de patients explorés pour un SAOS et qui ne présentent pas de diabète.

Auteurs	Population	Schéma d'étude	Méthodes de mesure	Résultats
Meslier 2003 [35]	578	Prospective transversale	HGPO	Association entre la sévérité de l'IAH et l'altération de la sensibilité à l'insuline
Punjabi 2004 [26]	2 656	Prospective transversale	HGPO, HOMA-IR	Intolérance au glucose si IAH > 15 (OR = 1,46), HOMA-IR plus élevé si IAH > 15 ou hypoxémie nocturne plus sévère
Theorell-Haglow 2008 [24]	400 femmes	Prospective transversale	Index de sensibilité à l'insuline/HGPO	Association entre sévérité de l'IAH ou la SpO ₂ min et la diminution de la sensibilité à l'insuline
Ip 2002 [25]	270	Prospective transversale	Glycémie à jeun, HOMA-IR	SAOS (IAH et SpO ₂ min) associé à l'insulinorésistance chez les obèses et non obèses
Priou 2012 [32]	1 599	Prospective transversale	Prédiabète : HbA _{1c} entre 6 et 6,49 %	Augmentation du risque de prédiabète si SAOS sévère (IAH et temps < 90 % de saturation)
Kent 2014 [21]	5 294	Prospective transversale	HbA _{1c} , Prédiabète	Association entre l'IAH et l'HbA _{1c} . Risque de diabète augmenté dans le dernier quartile d'IAH (OR = 2,12)

Abréviations : HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; HOMA-IR : *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* ; SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil ; IAH : index d'apnées-hypopnées ; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée ; SpO₂ : saturation pulsée en oxygène ; OR : *Odds Ratio*.

sommeil paradoxal semblent aussi avoir un impact majeur sur le contrôle glycémique [33].

Enfin, deux larges études de cohorte transversales chez des sujets explorés à la recherche de SAOS ont montré une augmentation du risque de prédiabète (défini par une HbA_{1c} entre 6 et 6,49 %) chez les patients ayant un SAOS (OR > 2) [21,32] avec un effet-dose vis-à-vis de l'IAH ou du temps passé sous 90 % de saturation en oxygène [32]. Ces résultats sont résumés dans le tableau 3.

Mécanismes physiopathologiques associés au SAOS

Conséquences immédiates : fragmentation du sommeil, hypoxie intermittente et modification de pression intrathoracique

Les conséquences immédiates des événements respiratoires survenant au cours du sommeil sont représentées par une hypoxie intermittente (survenue séquentielle de phénomènes cycliques de désaturation/réoxygénation), une augmentation transitoire de la capnie durant le collapsus pharyngé, des variations considérables des pressions intrathoraciques du fait des efforts respiratoires du patient pour lutter contre le collapsus, la survenue de micro-éveils terminant les événements respiratoires et entraînant une fragmentation du sommeil. Parmi ces stimuli, la sévérité de l'hypoxémie intermittente nocturne est le principal déterminant et prédicteur des complications cardiovasculaires et métaboliques.

Mécanismes intermédiaires : altération de la balance sympatho-vagale, stress oxydant, inflammation de bas grade, modifications hormonales et des flux métaboliques

Les stimuli contemporains de chaque événement respiratoire vont engendrer des mécanismes chroniques d'adaptation à l'hypoxie intermittente. Des études sur cultures cellulaires, sur modèles animaux et chez l'homme ont permis de montrer

que l'hypoxie intermittente entraîne une hyperactivité sympathique [36,37], une inflammation systémique et vasculaire *via* la *Nuclear Factor-Kappa B* (NF-κB) [38-41], un stress oxydant [42] et une stimulation pro-inflammatoire du tissu adipeux *via* l'hypoxie et l'*Hypoxia-Inducible Factor-1* (HIF-1) (diminution des adiponectines, infiltration macrophagique *via* une augmentation de *Monocyte Chemoattractant Protein-1* [MCP-1]) [43,44]. La fragmentation du sommeil entraîne également des perturbations du cycle nyctéméral de la sécrétion de cortisol et de l'axe somatotrope résultant en une baisse de l'*Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) [45-48].

Conséquences de ces mécanismes intermédiaires : dysfonction endothéliale, modification tensionnelle, rigidité artérielle

L'hyperactivité sympathique, l'inflammation et le stress oxydant conduisent à une dysfonction endothéliale, un remodelage vasculaire caractérisé par une augmentation de la rigidité artérielle et de l'athérosclérose [49,50]. La dysfonction endothéliale se traduit par une réduction de la production de monoxyde d'azote (NO) entraînant une moindre vasodilatation lors de l'augmentation du flux vasculaire (*shear stress*) et une vasoconstriction augmentée. L'hypoxie intermittente est également à l'origine d'une activation du chémoréflexe qui participe à l'hyperactivité sympathique et à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ces deux mécanismes renforcent le tonus vasoconstricteur en l'absence de contre-régulation par le baroréflexe artériel (sa sensibilité est diminuée par l'hypoxie intermittente). Ces mécanismes sont à l'origine de l'association dose-réponse très forte entre SAOS et HTA.

La dysfonction endothéliale et par conséquent l'altération microcirculatoire pourraient contribuer aux complications microvasculaires du diabète en favorisant également l'augmentation des produits avancés de la glycation et des altérations de la signalisation de la protéine kinase C [51,52].

Au plan rénal, l'HTA et les anomalies de régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone pourraient expliquer le lien entre le SAOS et la maladie rénale diabétique [53].

Insulinorésistance, insulinosécrétion, dyslipidémie

L'hyperactivité sympathique augmente la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatique. Les flux d'acides gras libres vers le foie et le muscle sont également augmentés par activation de la lipolyse, ce qui favorise l'insulinorésistance mais aussi l'aggravation des hépatopathies non alcooliques dysmétaboliques [54]. Des études fondamentales ont montré un effet apoptotique de l'hypoxie intermittente sur des cellules bêta pancréatiques lié au stress oxydant [55,56]. L'hypoxie intermittente induit une inflammation du tissu adipeux et favorise la lipolyse [57]. La sévérité du SAOS est liée de manière dose-dépendante avec la dyslipidémie combinée ou dyslipidémie d'insulinorésistance (élévation des triglycérides et baisse du *High Density Lipoprotein-Cholesterol* [HDL-c]) après ajustement sur les facteurs confondants [58].

En outre, les micro-éveils caractéristiques du SAOS perturbent les différentes phases de sommeil. Les phases de sommeil profond sont notamment moins nombreuses et/ou raccourcies. Tasali *et al.* ont mené une expérience consistant à supprimer spécifiquement la phase de sommeil lent profond au cours de 3 nuits consécutives chez 9 jeunes adultes sans facteur de risque de diabète [59]. Ces perturbations entraînaient une augmentation du poids et une diminution de la sensibilité à l'insuline. Au-delà des mécanismes communs avec l'hypoxie intermittente, la fragmentation de sommeil pourrait avoir un rôle défavorable sur les conduites alimentaires (augmentation de la faim et réduction de la satiété) *via* la diminution de la leptine mais surtout l'augmentation de la ghréline (Figure 2) [60].

Les enjeux

Conséquences du SAOS sur le risque d'accidents et la qualité de vie

La somnolence diurne doit être prise en compte dans l'évaluation de la sévérité du syndrome d'apnées du sommeil comme principal symptôme en lien avec la détérioration de la qualité de vie. Elle est évaluée cliniquement par l'échelle de somnolence d'Epworth. Les tests de laboratoire (test de latence d'endormissement, tests de maintien de l'éveil ou d'Osler) dans le contexte d'une aptitude professionnelle ou d'un risque d'accidentologie particulier permettent une évaluation plus objective de la somnolence. Elle sera considérée comme sévère si elle perturbe de façon importante la vie sociale ou professionnelle et apparaît pendant des activités de la vie quotidienne (repas, conduite, vie relationnelle). L'hypovigilance diurne induite par la répétition des micro-éveils nocturnes qui fragmentent le sommeil peut être à l'origine de situations dangereuses liées au risque d'endormissement dans des circonstances telles que la conduite de véhicules ou le travail [61,62]. Des troubles cognitifs (troubles de l'attention, de la mémoire et de la concentration) sont également au premier plan de l'altération de la qualité de vie des patients qui présentent un SAOS [63]. De plus, elle est associée à une augmentation du risque d'accidents routiers évités et réels [61]. Dans la problématique spécifique de la personne vivant avec un diabète, ce risque d'accident routier lié au SAOS s'ajoute au risque lié à celui de possibles hypoglycémies iatrogènes. Face à un événement aigu, les deux hypothèses doivent être évoquées. Plusieurs essais randomisés ont montré l'efficacité du traitement par pression positive continue (PPC) dans la normalisation de la somnolence [64-66].

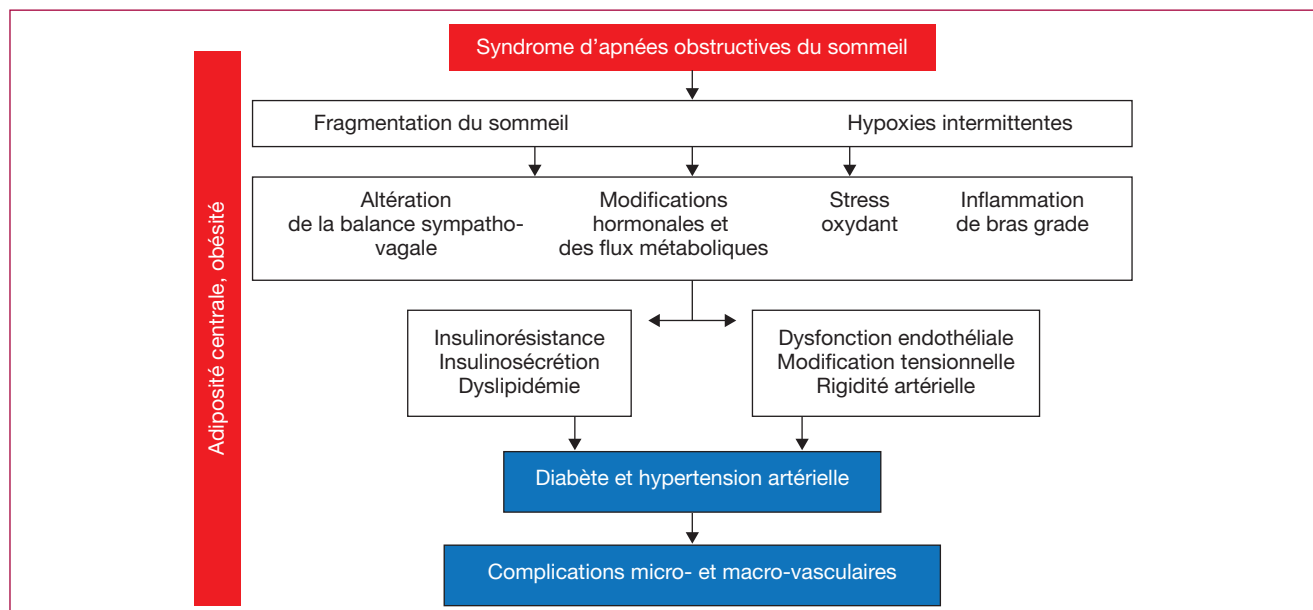


Figure 2. Synthèse des conséquences cardiométaboliques du SAOS.

Conséquences du SAOS sur le risque d'HTA

Il existe une forte relation entre HTA et SAOS. La prévalence de l'hypertension augmente de manière dose-dépendante avec la sévérité du TRS [67-69]. La prévalence du SAOS est de 83 % chez des patients ayant une HTA résistante, définie par une pression artérielle non contrôlée malgré les mesures hygiéno-diététiques et une trithérapie comportant un diurétique thiazidique à dose optimale [70]. Plusieurs cohortes ont retrouvé que les TRS modérés à sévères (IAH > 15 événements/h) sont associés à un risque de développer une hypertension. En effet, dans la *Wisconsin Sleep Cohort Study*, l'incidence de l'hypertension était 3,2 fois plus élevée chez ces patients [67]. Les mêmes constatations ont été rapportées dans une cohorte espagnole, chez des sujets présentant un SAOS sévère non traité [71]. Toutefois cette association n'a pas été retrouvée dans la *Sleep Heart Health Study* après ajustement sur l'IMC [72]. L'ensemble de la littérature sur ce sujet suggère un lien avéré entre SAOS et HTA incidente. Ce lien pourrait être plus marqué chez des sujets de moins de 60 ans, chez les hommes, et notamment en présence d'une somnolence. Le rôle de l'hypoxie, comme pour l'insulinorésistance, paraît tout aussi déterminant dans cette association que l'IAH [73]. Le SAOS semble altérer la régulation circadienne de la pression artérielle qui est caractérisée par une baisse de la pression artérielle nocturne de 10 à 20 % par rapport à la pression artérielle diurne. On note une altération de cette baisse tensionnelle nocturne physiologique chez les personnes ayant un SAOS, qu'ils présentent ou non une HTA (profil *non-dipper* ou *reverse dipper*) [74-76]. Cette altération du cycle circadien de la pression artérielle a été associée, y compris en l'absence d'HTA, à des événements cardiovasculaires et des AVC [77,78].

Au total, il semble exister un lien fort entre SAOS et hypertension au travers de l'altération de la baisse nocturne de pression artérielle, de l'HTA incidente ou de l'hypertension résistante. Le SAOS peut être considéré comme une cause fréquente d'hypertension secondaire et l'effet du SAOS sur la pression artérielle semble jouer un rôle important dans le lien entre SAOS et morbi-mortalité cardiovasculaire, notamment les AVC [79] et l'hypertrophie ventriculaire gauche [80,81].

Conséquences du SAOS sur le risque cardiovasculaire

Le pronostic cardiovasculaire du SAOS est dépendant des symptômes, de la quantité de désaturations nocturnes et surtout des comorbidités cardiométaboliques qui constituent le principal facteur pronostique de la maladie [82-84]. Plusieurs études de cohorte ont montré que le SAOS est lui-même associé à une augmentation de la mortalité et de l'incidence des événements cardiovasculaires. Yaggi *et al.* ont réalisé une polysomnographie chez 1 022 patients [85]. Un TRS défini comme un IAH > 5 événements/h était associé à une incidence significative d'un critère composite associant AVC et décès quelle qu'en soit la cause, après ajustement sur l'âge, le sexe, l'ethnie, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'IMC, la présence d'un diabète, d'une dyslipidémie, d'une fibrillation auriculaire, d'une hypertension. Le RR était de 1,97 (IC 95 % : 1,12-3,48 ; $p = 0,01$). Marin *et al.* ont

comparé, sur 10 années de suivi, la survenue d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals chez des patients présentant un SAOS sévère, non traité avec celui d'une cohorte d'hommes sains, appariés sur l'âge et l'IMC [86]. Le RR de présenter un événement cardiovasculaire fatal était de 2,87 (IC 95 % : 1,17-7,51 ; $p = 0,025$) dans un modèle ajusté pour les autres facteurs de risque cardiovasculaires. Il était de 3,17 (IC 95 % : 1,12-7,52 ; $p = 0,001$) pour les événements cardiovasculaires non fatals. Le surrisque cardiovasculaire résiduel, lié au SAOS traité, a été évalué récemment dans une cohorte historique de patients évalués et pris en charge si nécessaire dans la clinique du sommeil de l'hôpital St. Michael (Toronto, Canada) entre 1994 et 2010. Leur devenir a été recueilli via les données administratives de santé de l'Ontario jusqu'en 2011. Les événements cardiovasculaires ont été recueillis pour un critère de jugement composite : infarctus du myocarde (IDM), AVC, insuffisance cardiaque, revascularisation, décès de toute cause. Dans un modèle de Cox incluant 10 149 sujets et ajusté pour les autres facteurs de risque cardiovasculaires, l'IAH initial n'était pas un critère associé à la survenue d'événements cardiovasculaires. En revanche, d'autres caractéristiques du sommeil, liées au SAOS, étaient indépendamment associées à ces événements : le temps passé sous 90 % de saturation artérielle en oxygène (SaO₂), la durée de sommeil, les micro-éveils, la somnolence diurne et les mouvements périodiques des jambes. Il faut noter dans cette étude que les patients dépistés pour un SAOS étaient traités selon les modalités de prise en charge habituelles. Cela indique que l'étude a analysé le risque cardiovasculaire résiduel du SAOS traité et non pas le risque lié au SAOS non pris en charge. L'étude n'incluait aucune donnée sur l'observance thérapeutique des patients [82]. Enfin, la cohorte *Sleep and Stent Study*, majoritairement asiatique, a montré que le SAOS était lié à une augmentation de RR d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals après revascularisation coronaire. Une analyse *a posteriori* a montré une interaction significative avec la présence d'un diabète : le surrisque lié au SAOS était significatif chez les personnes porteuses d'un diabète (RR ajusté = 2,03 ; IC 95 % : 1,10-3,74) par rapport aux non-diabétiques (RR ajusté = 1,12 ; IC 95 % : 0,57-2,17), après ajustement sur l'âge, le genre, l'ethnie, l'IMC et l'hypertension [87].

Conséquences du SAOS sur la qualité du contrôle glycémique

Plusieurs études ont mis en évidence une corrélation positive entre la sévérité du SAOS et l'augmentation de l'HbA_{1c} chez des sujets présentant un diabète (essentiellement un diabète de type 2), y compris après ajustement sur les principaux facteurs de confusion et en utilisant plusieurs critères d'évaluation [21,33,88-90]. La cohorte européenne ESADA (6 616 sujets éligibles, suspects de TRS) a permis d'estimer la prévalence du diabète de type 2 chez les sujets apnéiques mais aussi la relation entre sévérité du SAOS et contrôle glycémique [21]. Dans ce travail, le diagnostic de diabète de type 2 était posé sur des éléments d'anamnèse, des traitements hypoglycémisants en cours ou une HbA_{1c} ≥ 6,5 % à l'entrée dans la cohorte. La prévalence du diabète de type 2 était de 17,2 % dans cet échantillon.

Les sujets ayant un diabète et un SAOS sévère étaient plus à risque d'avoir un diabète mal contrôlé ($HbA_{1c} > 7\%$) que ceux sans SAOS (OR = 2,02 ; IC 95 % : 1,11-3,66 ; $p = 0,022$ [test de tendance]). Les données étaient ajustées sur le centre d'étude, l'âge, le sexe, l'ethnie, le tabagisme, la consommation d'alcool, la somnolence diurne, l'IMC, la circonférence du cou, les comorbidités et les traitements hypoglycémisants. Elles étaient en faveur d'un effet-dose entre sévérité du SAOS et mauvais contrôle glycémique puisque les taux moyens ajustés d' HbA_{1c} chez les patients porteurs d'un diabète étaient de 6,76, 6,70, 6,88 et 7,48 % respectivement chez les sujets dont le SAOS était absent, léger, moyen ou sévère, avec un écart absolu de 0,72 % entre le groupe SAOS sévère et le groupe sans SAOS ($p < 0,001$). Toutefois, certaines études, avec des effectifs moindres, n'ont pas retrouvé une telle relation [18,91,92]. Tous les paramètres relatifs à la sévérité du SAOS ne semblent pas avoir la même relation à l' HbA_{1c} . Les variables du SAOS les plus fortement associées au déséquilibre glycémique semblent être les paramètres d'hypoxémie nocturne plus que l'IAH [33,90,93]. Enfin, en termes d'architecture du sommeil, les événements respiratoires en sommeil paradoxal pourraient avoir l'impact négatif le plus important sur le contrôle glycémique [33]. En résumé, sévérité du SAOS et contrôle glycémique semblent bien être corrélés chez les personnes qui ont un diabète de type 2. En fonction des effectifs et biais méthodologiques des différentes études disponibles, comparativement à l'absence de SAOS ou un SAOS de forme modérée, un SAOS sévère est associé à une augmentation d' HbA_{1c} de l'ordre de 0,5 à 0,8 %, après ajustement [94].

Conséquences sur les complications microvasculaires du diabète : rétinopathie, néphropathie et neuropathie diabétiques

Dans une méta-analyse de 7 études chez des personnes avec un diabète de type 2, le SAOS est associé à une augmentation du risque de diminution de la filtration glomérulaire au-dessous de 60 mL/min (OR = 1,59, IC 95 % : 1,16-2,18) [95]. Dans une étude transversale, la sévérité de l'hypoxémie est en relation avec la sévérité de la maladie rénale diabétique dès le stade de microalbuminurie positive [96]. Une étude de cohorte portant sur 196 patients ayant un diabète de type 2 avec un suivi sur 2,5 ans révèle que les patients avec un SAOS ont un déclin plus rapide de leur débit de filtration glomérulaire comparés à ceux qui ne présentent pas de SAOS. Cette association demeure indépendante dans un modèle de régression multivariée incluant le débit de filtration glomérulaire initial, l'ancienneté du diabète, l'ethnie, l'IMC, le sexe, la pression artérielle moyenne, le traitement antihypertenseur, les antidiabétiques oraux ou l'insuline, le traitement hypolipémiant, les antiagrégants plaquettaires, le cholestérol total et les triglycérides, l' HbA_{1c} et le tabagisme [97].

Plusieurs études transversales ont retrouvé des résultats contradictoires sur l'association entre le SAOS, la rétinopathie et la maculopathie diabétiques [98]. Dans la même cohorte que celle ayant étudié le déclin de la fonction rénale, le SAOS apparaît comme facteur prédictif de l'évolution vers une rétinopathie proliférative (168 patients analysés), après ajustement sur

l'ethnie, le sexe, l'ancienneté du diabète, l'âge au diagnostic du diabète, la pression artérielle moyenne, l' HbA_{1c} , l'IMC, le débit de filtration glomérulaire, les médicaments antidiabétiques oraux et l'insuline et les antihypertenseurs. Le SAOS ne semble pas influencer dans cette cohorte la progression de la maculopathie (199 patients analysés) [99].

Une méta-analyse regroupant 868 patients avec un diabète de type 2 (5 études transversales) a comparé la présence d'un SAOS chez des sujets avec neuropathie diabétique (autonome et/ou sensitive) vs sans neuropathie diabétique : l'OR pour la présence d'un SAOS n'était pas significatif (OR = 1,90 ; IC 95 % : 0,97-3,1 ; $p = 0,06$) [100]. Chez les patients ayant un diabète de type 1, les données sont plus rares. Selon une étude transversale portant sur 67 patients, la neuropathie autonome (diagnostiquée cliniquement) était significativement plus fréquente comparée aux patients sans SAOS (37 % vs 21 %) [19].

L'ensemble de ces données suggère que le SAOS pourrait être impliqué dans la progression des complications microangiopathiques du diabète de type 2 mais des études complémentaires paraissent nécessaires pour le confirmer.

Conséquences du SAOS sur le diabète gestationnel

La grossesse provoque des modifications physiologiques et hormonales et de l'architecture du sommeil susceptibles de favoriser le développement de TRS ou l'aggravation d'un SAOS préexistant. La prise de poids et l'ascension du diaphragme peuvent prédisposer au SAOS. La congestion des voies aériennes supérieures liée aux effets des estrogènes et à l'hypervolémie peuvent aussi contribuer aux TRS tandis que l'augmentation de la phase 1 du sommeil avec mouvements oculaires lents et la fragmentation du sommeil en fin de grossesse peuvent augmenter la fréquence des apnées centrales [101].

Le ronflement est nettement augmenté pendant la grossesse surtout chez la femme présentant une obésité et progresse avec l'avancée de la grossesse, mais la prévalence exacte du SAOS n'est pas connue dans la mesure où les études s'appuient sur des symptômes et peu sur la confirmation par polysomnographie [102]. Dans la mesure où la grossesse normale s'accompagne d'un certain degré d'insulinorésistance, la grossesse peut constituer une période de vulnérabilité particulière aux conséquences négatives des TRS sur l'insulinosensibilité. Les TRS sont associés à des altérations cardiométaboliques chez la mère telles que le diabète et l'hypertension gestationnels, la prééclampsie mais aussi à des complications fœtales telles qu'un retard de croissance intra-utérin.

Dans une grande base de données nord-américaine de séjours hospitaliers pour grossesse de 1998 à 2009, la prévalence d'un SAOS pendant la grossesse a été trouvée en augmentation de 0,7 en 1998 à 7,3 pour 10 000 grossesses en 2009. Bien que les résultats doivent être considérés avec précaution du fait d'erreurs possiblement liées au codage et d'une prévalence de l'obésité étonnamment faible, le RR de diabète gestationnel dépassait 3 après ajustements multiples incluant l'obésité maternelle [103].

Trois méta-analyses récentes, qui ont rassemblé des études observationnelles portant au total sur plusieurs milliers de participantes, ont examiné la relation entre TRS et diabète gestationnel. Le RR de diabète gestationnel était entre 2 et 3 et persistait après ajustement sur l'obésité mais semblait plus élevé en cas d'obésité [104-106]. Parmi les limitations de ces études, il faut mentionner que le diagnostic de TRS s'appuyait sur le ronflement, sur des questionnaires et de façon très inconstante sur la confirmation par la polysomnographie. Dans une série de 182 femmes ayant des facteurs de risque (obésité, hypertension, grossesse gémellaire), des TRS ont été recherchés entre 6 et 20 semaines et au troisième trimestre et l'IAH a été déterminé à l'aide d'un dispositif d'oxymétrie [107]. En début de grossesse, l'IAH était ≥ 5 dans un tiers des cas et s'associait à un risque accru de développer un diabète gestationnel : 43 % si SAOS léger et 63 % si SAOS modéré à sévère vs 25 % en l'absence de SAOS. Toutefois cet effet n'était plus significatif après ajustement sur l'âge, l'IMC, l'origine ethnique, la parité, l'hypertension et la gémellarité.

Au total, il semble bien exister une relation entre TRS et diabète gestationnel, probablement indépendante de l'obésité. Toutefois de grandes études observationnelles longitudinales de cohorte avec des critères rigoureux de définition de ces troubles sont nécessaires pour conforter cette relation. La présence de signes évocateurs de TRS doit renforcer la vigilance vis-à-vis de la survenue d'un diabète gestationnel.

Traitement et surveillance

Quels sont les critères de mise en place d'un traitement ?

Chez toutes les personnes ayant un SAOS, quelle qu'en soit la sévérité, les modifications thérapeutiques du mode de vie visant la perte de poids, la réduction de la consommation d'alcool, de tabac, de l'utilisation des hypnotiques et l'augmentation de l'activité physique sont au cœur de la prise en charge. L'amélioration de ces facteurs favorise en effet le contrôle des voies aériennes supérieures et une diminution des apnées.

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS), recommandations 2014, recommande d'initier un traitement chez les patients ayant au moins trois symptômes parmi somnolence diurne (ne pas uniquement prendre en compte l'échelle d'Epworth), ronflements sévères et quotidiens, sensation d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne, nycturie et céphalées et un IAH > 15 événements/h [108].

Cette évaluation doit emporter la conviction que la présentation clinique est en lien avec les événements respiratoires enregistrés pour proposer un traitement. Cette conviction peut être confortée par un test thérapeutique (ex. : essai de PPC et évaluation du bénéfice clinique).

Ces recommandations générales s'appliquent aux personnes avec un diabète.

Quelles sont les différentes modalités de traitement ? PPC

Grâce à un effet d'attelle pneumatique, l'application d'une PPC dans les voies aériennes supérieures au cours du sommeil via un masque nasal ou naso-buccal prévient le collapsus du pharynx [109]. L'effet de la PPC sur les événements respiratoires obstructifs au cours du sommeil et leurs conséquences directes est constant et immédiat. Une observance minimale d'au moins 4 heures/nuit est souhaitable pour atteindre les objectifs thérapeutiques. Environ 60 % des personnes traitées par PPC au long cours atteignent ce niveau d'observance [110].

La PPC est indiquée en priorité chez les patients présentant un SAOS sévère avec IAH ≥ 30 . Dans les formes modérées de SAOS ($15 \leq \text{IAH} < 30$), la PPC est indiquée en cas de somnolence diurne importante sans autre cause et/ou de risque cardiovasculaire élevé (HTA résistante, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère, AVC, maladie coronarienne mal contrôlée). Les effets secondaires sont essentiellement locaux et cutanéomuqueux [111].

Orthèses d'avancée mandibulaire (OAM)

Le traitement par OAM constitue la principale alternative à la PPC. Deux gouttières moulées sur les arcades dentaires et reliées l'une à l'autre permettent de générer une avancée mandibulaire d'amplitude variable pour augmenter le calibre du pharynx et en limiter la collapsibilité. La faisabilité et l'efficacité thérapeutique des orthèses n'ont pas été évaluées spécifiquement chez les personnes ayant un diabète. Les parodontopathies sévères contre-indiquent notamment ce traitement, alors qu'elles sont plus fréquentes chez les personnes avec un diabète. Les nombreuses études randomisées comparatives permettent d'aboutir aux conclusions suivantes [112] :

- 1 – Les OAM sont moins efficaces que la PPC pour la correction des TRS avec une baisse de l'IAH de l'ordre de 60 % en moyenne (vs ≈ 84 % sous PPC) et une grande variabilité inter-individuelle. Les principaux facteurs prédictifs d'efficacité sont l'absence d'obésité, et le caractère léger ou modéré du SAOS.
- 2 – L'évolution des symptômes et de la pression artérielle semble comparable avec les deux traitements probablement du fait d'une meilleure observance thérapeutique sous OAM.
- 3 – Aucune donnée solide ne permet actuellement de statuer quant à un éventuel impact des OAM sur le risque accidentel et les comorbidités cardiométaboliques associées au SAOS.

Le traitement par OAM est indiqué en première intention dans le SAOS modéré ($15 \leq \text{IAH} < 30$) symptomatique en l'absence de risque cardiovasculaire élevé et en deuxième intention dans les indications de la PPC, en cas de refus ou d'intolérance de celle-ci (recommandations HAS 2014). Une fois l'indication retenue, la mise en place et l'adaptation d'un traitement par OAM passent par plusieurs étapes successives. Une consultation dentaire spécialisée permet d'éliminer une contre-indication à l'OAM et de réaliser une prise d'empreintes. Une seule étude a estimé à 34 % le taux de patients avec SAOS présentant une contre-indication au moins temporaire à l'OAM [113]. Le réglage progressif de l'OAM s'effectue sur plusieurs semaines jusqu'à l'avancée mandibulaire réalisant le meilleur compromis

efficacité/tolérance. Un enregistrement nocturne systématique à l'avancée optimale permet de vérifier le niveau d'efficacité du traitement. Un suivi dentaire semestriel est recommandé. Le remboursement est effectif par l'assurance maladie avec un complément par les mutuelles.

Les critères de remboursement des traitements au 1^{er} janvier 2018 sont rapportés dans la Box 1.

Chirurgie des voies aériennes supérieures

Les indications chirurgicales sont relativement restreintes dans le SAOS. La chirurgie vélo-amygdalienne n'est indiquée qu'en cas d'hypertrophie importante des amygdales [112]. En dehors de cette situation relativement rare chez l'adulte, la diminution moyenne de l'IAH après chirurgie vélaire est très modeste ($\approx 30\%$) [114]. Seule la chirurgie d'avancée des maxillaires est suffisamment efficace (baisse moyenne de l'IAH $\approx 87\%$) [114] pour pouvoir être proposée dans le SAOS sévère chez des sujets de moins de 65 ans sans obésité ni comorbidité sévère, après refus ou intolérance de la PPC et de l'OAM [112]. Le recours à la chirurgie peut être également indiqué pour corriger une obstruction nasale sévère compromettant la tolérance et/ou l'efficacité de la PPC ou de l'OAM. L'implantation chirurgicale

d'un dispositif de stimulation pharyngée de type pacemaker est une technique en cours d'évaluation [115].

Prise en charge des facteurs de risque et comorbidités

La prise de médicaments myorelaxants et anxiolytiques et une consommation excessive d'alcool sont susceptibles d'aggraver les apnées du sommeil et donc à éviter. Certains dispositifs « anti-décubitus dorsal » peuvent être utiles en cas d'événements respiratoires prédominant dans la position allongée sur le dos [116]. Réduire la stase veineuse par le port de bas de contention et/ou l'activité physique contribue à diminuer les TRS en limitant le déplacement de fluides vers le cou durant la nuit [117].

Si l'obésité est le principal facteur de risque du SAOS, le traitement de référence, la PPC, n'a aucun effet sur le poids et la répartition du tissu adipeux [118,119]. Par la fréquence de ses comorbidités notamment cardiométaboliques, le SAOS revêt un caractère « systémique » imposant une approche thérapeutique multidisciplinaire. Chez les patients obèses avec SAOS, la PPC seule n'a pas d'effet sur les perturbations métaboliques. En revanche une perte de poids obtenue par une modification

Box 1

Critères de remboursement des traitements par la sécurité sociale au premier janvier 2018 :

Symptômes cliniques

Au moins trois des symptômes suivants :

- somnolence diurne ;
- ronflements sévères et quotidiens ;
- sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil ;
- fatigue diurne ;
- nycturie ;
- céphalées matinales.

Ces signes cliniques ne sont pas expliqués par un autre trouble du sommeil, par l'utilisation de médicaments ou d'autres substances, ou par une pathologie associée.

ET

Indice d'apnées-hypopnées (IAH)

- IAH ≥ 30 événements/h d'enregistrement à l'analyse polygraphique ou par heure de sommeil à l'analyse de la polysomnographie ;

ou

- IAH ≥ 15 et < 30 événements/h de sommeil à l'analyse de la polysomnographie, avec somnolence diurne sévère et/ou risque accidentel pouvant entraîner un dommage corporel direct ou indirect ;

ou

- IAH ≥ 15 et < 30 événements/h d'enregistrement à l'analyse polygraphique ou par heure de sommeil à l'analyse de la polysomnographie chez les patients avec comorbidité cardiovasculaire ou respiratoire grave associée (hypertension artérielle résistante, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance cardiaque symptomatique avec fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée ou conservée, maladie coronaire à haut risque, antécédent d'AVC, BPCO sévère ou asthme mal contrôlé).

du comportement alimentaire et un renforcement de l'activité physique s'accompagne d'une réduction de l'IAH, d'une amélioration du métabolisme glucido-lipidique et d'une réduction de l'inflammation systémique. La combinaison de la PPC et de la réduction pondérale exerce un effet cumulé sur plusieurs paramètres [120]. De même, le traitement d'une hypertension associée au SAOS ne peut se limiter à la PPC dont l'effet anti-hypertenseur est très inférieur à celui des médicaments [121]. Enfin, l'insomnie et les symptômes dépressifs doivent faire l'objet d'une attention particulière puisqu'ils sont fréquents et peuvent compromettre l'efficacité et/ou la tolérance du traitement des apnées du sommeil [122,123].

La chirurgie bariatrique a démontré qu'elle permettait une correction drastique des événements respiratoires en lien avec la perte de poids [124-126]. Dans une méta-analyse regroupant 12 études avec une polysomnographie avant et après la chirurgie de l'obésité, Greenburg *et al.* ont montré que la chirurgie bariatrique permettait une réduction d'IMC de 55,28 (IC 95 % : 53,46-57,09) à 37,74 kg/m² (IC 95 % : 36,56-38,92), associée à une réduction de l'IAH de 54,69 (IC 95 % : 49,04-60,34) à 15,78 événements/h (IC 95 % : 12,58-18,97) [126]. Le SAOS, comme le diabète de type 2, l'HTA et la stéatopathie dysmétabolique, représente une indication pour réaliser une chirurgie de l'obésité à partir d'un IMC de 35 kg/m².

Intérêt de l'éducation thérapeutique

L'adhésion aux traitements ci-dessus peut ne pas être optimale. L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est sans conteste l'un des piliers de la prise en charge des maladies chroniques comme le SAOS. Comme beaucoup d'autres, les personnes vivant avec un SAOS présentent souvent des situations de santé et de vie complexes, ne serait-ce que par la fréquence des maladies associées, les nombreuses compétences techniques et psychosociales à mobiliser ou à acquérir, l'implication du conjoint, la multiplicité des professionnels de santé concernés par la prise en charge du patient, la nécessaire coordination de ces acteurs et des examens de suivi, et l'objectif partagé d'une meilleure qualité de vie [124]. Des programmes d'ETP spécifiques au SAOS existent, mais sont moins développés que pour le diabète et/ou l'obésité [127,128]. En revanche, l'ETP semble avoir un impact positif sur l'adhésion aux différents traitements et notamment la PPC [129].

Quelles sont les modalités de surveillance ?

Quel que soit le traitement mis en place, sa tolérance et son efficacité doivent être surveillées. La surveillance de l'efficacité clinique tient dans la disparition de la somnolence diurne excessive, de l'insomnie, des céphalées matinales, des ronflements, de la nycturie, des troubles cognitifs, etc.

La PPC bénéficie désormais de relevés de données très étayées issues de la machine comprenant l'observance à l'utilisation du dispositif, l'IAH résiduel, parfois le type d'événement respiratoire (hypopnée, apnée, centrale ou obstructive), les fuites au niveau de l'interface [130]. Ces données objectives permettent de s'affranchir d'un contrôle polygraphique dans la plupart des cas. Les effets secondaires doivent être recherchés pour éventuellement améliorer l'observance thérapeutique.

Comment prendre en charge un patient non adhérent à l'appareillage ?

Les principales raisons de non-adhérence à la PPC sont de trois ordres :

- Le manque de motivation qui survient préférentiellement chez des patients avec peu de plaintes fonctionnelles : plus de 50 % des patients porteurs d'un SAOS sont dans cette situation et perçoivent peu les bénéfices cliniques de l'appareillage par PPC [131]. C'est typiquement le cas des patients porteurs d'un diabète et il a été démontré que dans ces situations, l'observance est moins bonne [132]. Ce cluster de patients nécessite une éducation spécifique à l'appareillage et un suivi initial plus vigilant. Le télémonitoring et des outils de coaching avec des objets connectés pourraient être intéressants.

- La survenue d'effets secondaires liés à la PPC : les principaux effets indésirables de la PPC sont l'irritation cutanée en regard du masque et les phénomènes d'intolérance nasale avec rhinorrhée, éternuements et obstruction nasale [133]. Ces effets indésirables sont facilement réversibles par l'ajustement du masque, la mise en place d'un humidificateur et un contrôle de la température de la chambre. S'ils ne sont pas pris en charge correctement dès l'instauration du traitement, ces effets secondaires peuvent diminuer l'adhésion thérapeutique. Le bruit souvent présenté comme une difficulté de traitement est essentiellement lié à l'importance des fuites qui doivent être corrigées avec une démarche raisonnée [134,135].

- Le traitement par PPC est insuffisamment efficace : cette situation survient quand la PPC n'est pas le support ventilatoire adapté. C'est le cas du syndrome obésité-hypoventilation [136] et du syndrome d'apnées du sommeil central émergent en cas de comorbidités cardiovasculaires (SAOS d'origine centrale secondaire au traitement par PPC) [137,138]. Ces situations peuvent être rencontrées en particulier chez des patients présentant un diabète avec obésité et/ou complications cardiaques et relèvent d'une prise en charge spécialisée.

- Enfin, chez environ 10 % des patients SAOS, une somnolence résiduelle peut persister malgré un traitement par PPC bien conduit et déboucher sur la prescription associée d'un stimulant de la vigilance [139].

Impact attendu du traitement

Impact sur la symptomatologie clinique

Les effets bénéfiques de la PPC sur la somnolence diurne et sur la qualité de vie ont été formellement démontrés chez les patients porteurs de formes modérées à sévères de la maladie [140]. Le traitement régulier du SAOS modéré à sévère par PPC est associé à une réduction du risque d'accident de la voie publique [63,141]. Le bénéfice de la PPC sur la somnolence et la qualité de vie a également été démontré dans des populations diabétiques [142-144]. Malik *et al.*, dans une étude sur 182 patients, tempèrent cette efficacité clinique en montrant une diminution moindre (mais qui reste significative) des symptômes (ronflements, nycturie, somnolence, qualité du sommeil) chez

les patients ayant un diabète en comparaison avec des patients sans diabète [145].

Le bénéfice de la PPC est généralement obtenu après quelques semaines avec un retour à la normale de la qualité de vie. Après exclusion des diagnostics différentiels, seuls 6 % des patients correctement traités par PPC présentent une somnolence persistante [146].

Impact sur l'HTA

Les études randomisées ayant testé les effets de la PPC sur la pression artérielle exclusivement chez des patients hypertendus avec SAOS sont peu nombreuses. Comme résumé dans une récente revue, la PPC procure dans la moitié de ces études une baisse tensionnelle modeste [147]. Dans l'HTA résistante, une méta-analyse récente qui a regroupé les résultats de cinq études randomisées a trouvé, sur les enregistrements des 24 heures, une baisse de la pression artérielle systolique et diastolique de 4,78 mmHg (IC 95 % : -7,95 à -1,61) et de 2,95 mmHg (IC 95 % : -5,37 à -0,53), respectivement, dans le groupe traité par PPC [148]. Ces résultats suggèrent que parmi les patients avec SAOS, ceux ayant une HTA résistante sont les meilleurs répondeurs à la PPC en termes de baisse tensionnelle.

Une baisse de pression artérielle a également été observée sous PPC dans des études randomisées en population diabétique [143].

Impact sur le risque cardiovasculaire

Une étude observationnelle a mis en évidence, au terme d'un suivi moyen de 10,1 ans, une plus forte incidence d'événements cardiovasculaires fatals (IDM ou AVC) (1,06 pour 100 personnes-années [p-a]) et non fatals (IDM, AVC, pontages ou angioplastie coronaires) (2,13 pour 100 p-a) chez les patients avec SAOS sévère que chez les patients avec un SAOS minime à modéré (0,55 p-a, $p = 0,02$ et 0,89 p-a, $p < 0,0001$), les ronfleurs simples (0,34 p-a, $p = 0,0006$ et 0,58 p-a, $p < 0,0001$), les patients traités par PPC (0,35 p-a, $p = 0,0008$ et 0,64 p-a, $p < 0,0001$) et les participants sains (0,3 p-a, $p = 0,0012$ et 0,45 p-a, $p < 0,0001$) [86]. Ces données suggéraient un effet préventif de la PPC.

Quatre études randomisées ont testé l'effet de la PPC sur les événements cardiovasculaires chez des patients avec SAOS [149-152]. Une étude multicentrique avait inclus 725 patients sans antécédent cardiovasculaire [149] et une étude monocentrique des patients coronariens qui venaient de bénéficier d'une revascularisation [150]. Dans ces deux études, après plusieurs années de suivi, le critère cardiovasculaire composite ne différait pas entre les patients sous PPC et le groupe contrôle, avec toutefois un pronostic meilleur chez les adhérents au traitement (≥ 4 heures/nuit) que chez les moins adhérents (< 4 heures/nuit). De même dans une étude chez des patients ayant fait un AVC récent, la PPC n'a pas modifié le pronostic cardiovasculaire [151]. L'étude *Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints* (SAVE) est un essai multicentrique international contrôlé de prévention secondaire qui a inclus 2 717 patients ayant un SAOS modéré à sévère et une maladie coronaire ou cérébro-vasculaire, dont 30 % avaient un diabète [152]. Au

terme d'un suivi moyen de 3,7 ans, il n'a pas été constaté d'effet significatif de la PPC sur le critère composite (mortalité cardiovasculaire, infarctus, AVC, hospitalisation pour angor instable, accident ischémique transitoire) ni pour chacun des critères considérés individuellement. Une méta-analyse récente a porté sur 10 études randomisées contrôlées comparant la PPC vs pas de traitement ou PPC placebo [153]. La méta-analyse a inclus 7 266 patients avec SAOS et n'a pas mis en évidence de diminution du risque d'événements cardiovasculaires ni de réduction de la mortalité cardiovasculaire ou totale. L'analyse en sous-groupes selon l'adhérence au traitement (inférieure ou supérieure à 4 heures/nuit) ne met pas en évidence d'interaction significative ($p = 0,09$).

Cependant, il faut souligner les limites de ces essais randomisés qui incluent principalement des patients avec SAOS modéré et peu symptomatiques avec une adhésion faible au traitement (environ 3 heures/nuit). Les patients plus sévères sont exclus pour des raisons éthiques, ne pouvant être privés de traitement efficace sur plusieurs années. Il est donc difficile de tirer une conclusion de ces résultats pour l'ensemble de la population avec SAOS. Enfin, l'effectif initialement prévu dans l'étude SAVE n'a pas été atteint [154].

Impact sur l'équilibre glycémique et la prévention des complications microangiopathiques du diabète

Les effets du traitement par PPC sur la sensibilité à l'insuline et l'équilibre glycémique restent controversés. Les données de la littérature sont discordantes et issues d'études de qualité souvent discutable, de courte durée, et portant sur de faibles effectifs.

Sensibilité à l'insuline

Chez les sujets sans diabète, en dépit de nombreuses études observationnelles négatives, une méta-analyse incluant 12 de ces études « avant-après » retrouve un effet significatif de la PPC sur la sensibilité à l'insuline évaluée par l'index HOMA-IR [155] ; un bénéfice modeste mais significatif est également retrouvé dans une méta-analyse portant sur 244 patients sans diabète inclus dans 5 essais randomisés comparant PPC et placebo pendant 6 semaines à 6 mois [156-159].

Chez les patients avec un diabète de type 2 et un SAOS, un traitement de 12 à 16 semaines par PPC a montré une amélioration de l'insulinosensibilité mesurée par clamp euglycémique hyper-insulinémique [160,161].

Au regard de ces données, la PPC améliore de manière modeste mais significative le degré de sensibilité à l'insuline.

Équilibre glycémique

Chez les personnes porteuses d'un diabète de type 2, les études d'observation ne retrouvent pas de réduction significative de l'HbA_{1c} sous PPC, sauf à considérer les sous-groupes de sujets présentant une HbA_{1c} initiale élevée [162,163]. Une étude basée sur une cohorte de patients suivis en médecine générale au Royaume-Uni a rétrospectivement analysé 150 sujets ayant un diabète de type 2 et un SAOS traités par PPC appariés à 150 patients ayant un diabète de type 2 et un SAOS non traités. Cinq ans après le diagnostic, les patients traités par PPC avaient

une réduction de leur pression artérielle et une HbA_{1c} drastiquement meilleures que les patients non traités par PPC. Toutefois, dans cette étude non randomisée, rien ne permettait de savoir la raison pour laquelle les patients contrôles ne recevaient pas de traitement par PPC. Il est très probable que les patients non traités correspondent à des patients moins observant de leurs traitements en général que les patients traités par PPC dans cette étude [144].

À ce jour, seulement quatre essais randomisés contrôlés ont été publiés avec pour objectif de mesurer l'effet de la PPC sur le contrôle glycémique de personnes ayant un diabète de type 2. Dans l'étude de West *et al.*, 42 hommes avec un diabète de type 2 présentant un SAOS modéré à sévère ont été traités par PPC active ou inactive pendant 3 mois, aucune différence n'a pu être mise en évidence sur l'HbA_{1c} ou la sensibilité à l'insuline mesurée par clamp [142]. Shaw *et al.* ont inclus 298 sujets porteurs d'un diabète de type 2 (HbA_{1c} moyenne initiale 7,3 %) dans un essai randomisé de 6 mois comparant PPC vs « soins courants » : aucune amélioration de l'HbA_{1c} n'a été mise en évidence sous PPC active, y compris quand l'analyse a été restreinte soit aux patients les plus déséquilibrés pour leur diabète, soit aux patients présentant un SAOS sévère, soit aux patients les plus observants [143]. En revanche, dans l'étude de Martinez-Ceron *et al.*, 50 patients avec un diabète de type 2 (HbA_{1c} moyenne 7,6 %) ont été randomisés entre PPC et « soins courants », et une évolution significativement favorable de l'HbA_{1c} est retrouvée dans le groupe PPC vs groupe contrôle (HbA_{1c} -0,4 %, $p < 0,03$) [164]. Mokhlesi *et al.* ont réalisé une étude « preuve de concept » en incluant 22 sujets avec un diabète de type 2 récemment diagnostiqués ou sous traitement oral seulement ; les sujets ont dormi 7 jours dans le laboratoire du sommeil, sous PPC active ou inactive, avec un temps d'utilisation de la PPC contrôlé à 8 heures/nuit [164]. Après 1 semaine, la glycémie moyenne des 24 heures s'est améliorée sous PPC active vs PPC inactive ; le bénéfice était particulièrement net sur le profil glycémique nocturne et d'autant plus marqué chez les patients ayant les glycémies les plus élevées à l'inclusion.

Par ailleurs, deux études ont mesuré les glycémies interstitielles en continu la nuit grâce à des holters glycémiques, et retrouvent, après plus de 1 mois de PPC, une baisse significative de la moyenne glycémique nocturne et une amélioration de la variabilité glycémique [165,166].

Au regard de ces données, il existe peu d'arguments pour penser que la PPC permette d'améliorer l'HbA_{1c} des personnes porteuses d'un diabète de type 2 (sauf peut-être lorsque celle-ci est particulièrement élevée ?). Un traitement par PPC pourrait améliorer la variabilité nocturne des glycémies, mais le niveau de preuves est faible. Aucune étude interventionnelle n'a été conduite à ce jour chez des personnes ayant un diabète de type 1.

Complications microvasculaires du diabète

Très peu d'études se sont intéressées au rôle de la PPC sur les complications microvasculaires du diabète. L'étude de cohorte, rapportée par Altaf *et al.*, a retrouvé 38 patients avec un SAOS modéré à sévère sur 164 patients [99]. Quinze patients sur les 38

ont accepté un traitement par PPC. Avec la prudence qu'impose cet effectif très faible et la non-randomisation de l'allocation du traitement, il a été retrouvé que les patients traités par PPC avaient moins de progression vers la rétinopathie préproliférante et proliférante.

Dans l'étude de cohorte par Tahrani *et al.*, 47 patients ayant un SAOS modéré à sévère se sont vus proposer un traitement par PPC [97]. Seize ont accepté, 31 ont refusé le traitement. Sur ce faible effectif de patients, il n'a pas été retrouvé de différence dans la progression de la néphropathie diabétique selon que les sujets aient été traités ou non par PPC. Dans ces études le manque de puissance et l'absence de randomisation entre patients traités ou non traités ne permettent pas de conclure.

Nous n'avons pas retrouvé d'études portant sur l'effet de la PPC sur la neuropathie diabétique.

Quel patient diabétique doit bénéficier d'un enregistrement du sommeil ?

Modalités du dépistage clinique

L'interrogatoire est la première étape du dépistage d'un TRS. Compte tenu de la prévalence élevée du SAOS, il doit s'adresser à l'ensemble des patients avec un diabète de type 2, sans se limiter aux patients qui présentent les autres facteurs de risque du SAOS (excès de poids de répartition centrale, sexe masculin, âge > 50 ans).

Box 2

Questions permettant de rechercher les symptômes fonctionnels du SAOS

Avez-vous un ronflement régulier et gênant pour l'entourage ?	
Votre entourage vous a-t-il signalé des arrêts respiratoires pendant que vous dormez ?	
Vous réveillez-vous parfois avec l'impression de suffoquer ?	
Vous levez-vous plus d'une fois par nuit pour uriner ?	
Avez-vous des maux de tête ?	
Vous sentez-vous anormalement fatigué la journée ?	
Avez-vous l'impression que votre sommeil n'est pas réparateur ?	
Ressentez-vous de la somnolence dans la journée ?	

Le clinicien peut poser quelques questions simples pour rechercher les symptômes du SAOS (voir Box 2). La présence de trois symptômes parmi ceux-ci justifie la réalisation d'un enregistrement diagnostique du sommeil. La présence confirmée d'un trouble respiratoire nocturne associé à trois symptômes justifie la prescription d'un traitement chez les sujets avec un diabète comme en population générale, dans le but premier d'améliorer ces symptômes.

Indépendamment des symptômes, nous suggérons dans le tableau 4 plusieurs situations cliniques dans lesquelles le patient avec un diabète peut espérer un bénéfice d'un traitement du SAOS, même en l'absence de symptômes fonctionnels de la maladie.

Dans le cas particulier du diabète de type 1, le SAOS doit être évoqué, même en l'absence de symptôme car sa prévalence, indépendante de l'IMC, semble élevée. Il faut notamment porter attention aux patients ayant un diabète ancien (plus de 20 ans) et en présence d'une neuropathie autonome [167]. Il n'y a toutefois pas d'étude sur les bénéfices du traitement spécifiquement dans cette population. Dans cette situation, un test thérapeutique avec réévaluation du bénéfice clinique peut être justifié.

Enfin, le risque d'accident de la route est augmenté chez les patients qui présentent un SAOS. Il a été démontré que le traitement par PPC réduisait ce risque. Compte tenu de la prévalence élevée du SAOS dans la population des patients porteurs d'un diabète de type 2, les conducteurs professionnels devraient être systématiquement dépistés pour la présence

d'un syndrome d'apnées du sommeil, même en l'absence de symptômes évocateurs.

Pertinence des questionnaires de dépistage disponible pour les personnes ayant un diabète

Les questionnaires de dépistage clinique du sommeil, tels que le questionnaire de Berlin, le questionnaire STOP ou STOP-BANG, ont été validés en population générale. Le questionnaire de Berlin recherche les symptômes du SAOS (ronflement, suffocation nocturne, fatigue et somnolence diurne) et la présence d'une HTA. Les questionnaires STOP et STOP-BANG ajoutent le calcul de l'IMC et la mesure du tour de cou. Ces questionnaires étudiés dans la population de patients ayant un diabète de type 2 ont montré de faibles sensibilité et spécificité, avec, dans le meilleur des cas (avec le questionnaire de Berlin), seulement 69 % de sensibilité [168].

La faible spécificité de ces questionnaires dans la population diabétique de type 2 peut s'expliquer par la présence de plusieurs items correspondants à des facteurs associés communs entre SAOS et diabète de type 2 : IMC élevé, tour de cou augmenté dénotant une obésité de répartition centrale ou l'HTA.

Le questionnaire d'Epworth est un questionnaire évaluant la somnolence diurne subjective. La somnolence diurne excessive est l'un des symptômes principaux du SAOS mais ne concerne que 57 % des patients [139] alors qu'elle est présente dans plus de 10 % de la population générale [169]. Chez les patients présentant une morbidité cardiométabolique (HTA réfractaire, insuffisance cardiaque, syndrome métabolique), la somnolence diurne excessive est peu marquée avec un Epworth moyen inférieur à 8 sur 24 [152]. La somnolence n'est donc pas suffisamment discriminative du SAOS dans ces populations. Le questionnaire d'Epworth ne peut pas être un questionnaire de dépistage.

Notre proposition est de ne pas utiliser ces questionnaires dans la population de patients avec un diabète. La présence d'au moins trois des symptômes listés dans la Box 2 conditionne le remboursement du traitement du SAOS chez un patient ayant au moins 15 événements/h d'IAH. Nous proposons, pour le dépistage, de recueillir en première intention et systématiquement ces symptômes (Box 2). Leur présence doit conduire à la réalisation d'un enregistrement nocturne à visée diagnostique. Au-delà de ce raisonnement clinique « finaliste », nous suggérons la réalisation d'un enregistrement nocturne indépendamment des symptômes dans plusieurs situations spécifiques, dans lesquelles le traitement par PPC est susceptible d'apporter un bénéfice au patient (Tableau 4).

Situation particulière de la conduite de véhicule : professionnelle ou personnelle

La législation se rapportant à l'arrêt du 18 décembre 2015 concernant le permis de conduire rapporte les obligations ci-dessous. Le non-respect de ces obligations implique la responsabilité du conducteur en cas d'accident. Le devoir du médecin est d'avoir fourni au patient les informations nécessaires. Le patient, informé, doit effectuer de lui-même la démarche en préfecture.

Tableau 4. Situations cliniques justifiant un dépistage du SAOS chez les sujets avec un diabète, même en l'absence de symptômes fonctionnels.

Situation clinique	Justification
HTA résistante*	Effet bénéfique de la PPC sur le niveau de pression artérielle (méta-analyse d'essais randomisés)
Complications rénales d'évolution rapide (déclin annuel de plus de 5 mL/min/1,73 m ² du débit de filtration glomérulaire) malgré un traitement médical bien conduit	Un meilleur contrôle tensionnel sur l'ensemble du nyctémère, grâce à la PPC, pourrait apporter une protection des organes cibles : reins et œil (pas d'étude disponible)
Complications rétinienues	Un meilleur contrôle tensionnel sur l'ensemble du nyctémère, grâce à la PPC, pourrait apporter une protection des organes cibles : reins et œil (pas d'étude disponible)
Forte insulino-résistance dans le diabète de type 2	Cette situation peut être un point d'appel pour la présence d'un SAOS et pourrait bénéficier du traitement par PPC (études de cohorte ou sous-groupes d'études randomisées)

*HTA persistante malgré la correction du mode de vie et la mise en place de trois traitements antihypertenseurs, dont un diurétique thiazidique.

Législation associée au diabète

« Avis spécialisé et contrôle médical régulier, adapté à chaque cas, dont l'intervalle ne doit toutefois pas excéder 5 ans. Le médecin sera particulièrement vigilant dans l'évaluation du risque hypoglycémique. Le permis n'est ni délivré ni renouvelé lorsque le candidat ou conducteur souffre d'hypoglycémie sévère (demandant l'assistance d'un tiers) et/ou récurrente (≥ 2 hypoglycémies par an). Un conducteur avec un diabète doit prouver qu'il comprend le risque hypoglycémique et qu'il maîtrise la maladie de manière adéquate. »

Législation associée au SAOS

« La reprise de la conduite peut avoir lieu 1 mois après la mise en place du traitement approprié. Cette reprise sera proposée à l'issue du bilan spécialisé. Compatibilité temporaire de 3 ans. Incompatibilité tant que persiste une somnolence malgré le traitement. Nécessité de l'avis du médecin ayant pris en charge le traitement de la somnolence qui décidera des investigations nécessaires. »

Le cadre réglementaire concernant la conduite de véhicule motorisé pour ces deux pathologies est très clair. Il est évident que l'attention du clinicien doit être *a fortiori* renforcée dans le cas de l'association de ces deux pathologies. Le patient doit être informé quant aux démarches à réaliser en préfecture pour son permis de conduire et auprès de son médecin du travail dans les situations de conduite professionnelle.

Liens d'intérêts

ALB : déclare avoir reçu des subventions de recherche d'AGIR à dom., et avoir été rémunérée pour des conférences par AGIR à dom., GILEAD,

Novo Nordisk, MSD, Novartis et pour déplacement en congrès par MSD.

RT : déclare avoir reçu un financement pour la recherche de ResMed et un soutien financier pour des déplacements en congrès d'AGIR à dom.

PB : déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) et avoir été pris en charge pour participer à des congrès pour/par les entreprises Sanofi, Novartis, Novo Nordisk, MSD, Roche Diagnostics, Dinno Santé.

PP : déclare avoir été financée pour un déplacement en congrès par Aliséo.

AA : déclare avoir une activité de consultant Lilly, Novo Nordisk, AstraZeneca, avoir eu un soutien pour déplacement en congrès par Lilly, Abbott, Novo Nordisk, MSD, avoir eu des soutiens pour la recherche et l'éducation thérapeutiques par MSD, Novo Nordisk, MSD, Abbott.

PYB : déclare avoir perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, groupes d'experts, de la part des laboratoires Abbott, Johnson & Johnson, Dexcom, Medtronic, Roche, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, MSD, AGIR à dom. et VitalAire.

HH : déclare avoir des liens d'intérêt avec Abbott, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Novo Nordisk, Medtronic, Sanofi-Aventis, Servier, VitalAire.

JLP : déclare avoir reçu des subventions de recherche de Air Liquide Foundation, AGIR à dom., AstraZeneca, Fisher & Paykel, Mutualia, Philips, ResMed, VitalAire et avoir été rémunéré pour des conférences par AGIR à dom., AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Jazz Pharmaceuticals, Night Balance, Philips, ResMed, Sefam.

LK : déclare des liens d'intérêt avec Elivie, VitalAire, IP-Santé, Abbott, Medtronic, Johnson & Johnson, Novo Nordisk, Lilly, Boehringer Ingelheim, MSD, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Novartis, BMS, Vertex Pharmaceuticals.

PV : déclare avoir perçu des honoraires pour des actions de formation ou participation à des boards d'experts ou avoir été financé pour participer à

Conclusions et perspectives

La prévalence élevée du SAOS chez les personnes ayant un diabète de types 1 et 2 justifie son dépistage. Ce dépistage doit être avant tout clinique car le bénéfice du traitement par PPC apparaît essentiellement dans le soulagement des symptômes liés aux apnées du sommeil. Il existe quelques situations cliniques où le dépistage du SAOS paraît justifié chez les personnes qui ont un diabète, même en l'absence de symptômes, notamment pour optimiser le contrôle tensionnel : HTA résistante, complications microvasculaires et conduite automobile professionnelle. À l'issue de ce référentiel, la revue de littérature laisse apparaître des points non documentés qui devraient orienter les travaux de recherche futurs.

Concernant la physiopathologie du SAOS chez les personnes porteuses de diabète : le mécanisme par lequel les sujets ayant un diabète de type 2 ont une prévalence de SAOS plus élevée que ne le justifie leur obésité isolément n'est pas encore connu. De même, les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la prévalence élevée du SAOS chez des personnes ayant un diabète de type 1, en l'absence de surpoids, ne sont pas connus. L'hypothèse que la neuropathie puisse avoir un rôle propre dans la physiopathologie du SAOS chez le patient avec un diabète de type 1 ou de type 2 reste à investiguer.

Concernant le dépistage et le diagnostic : la place de l'oxymétrie nocturne dans l'algorithme décisionnel, soit pour initier d'emblée un traitement face à une oxymétrie très anormale, soit pour stopper les investigations en cas d'oxymétrie normale, n'est pas suffisamment documentée.

Concernant le traitement : le bénéfice/risque d'un traitement du SAOS par OAM n'est pas documenté chez le sujet présentant un diabète. Concernant les retombées du traitement par PPC : le rôle du traitement par PPC sur la variabilité glycémique nocturne et les hypoglycémies nocturnes n'est pas suffisamment connu. Le transfert de la modification de ces critères intermédiaires vers des événements cliniques « durs » devrait aussi être évalué. Le rôle de la PPC sur l'équilibre glycémique d'une sous-population de personnes ayant un diabète de type 2 caractérisé par une insulino-résistance marquée pourrait être recherché. Le rôle du traitement par PPC sur l'HbA_{1c} des personnes ayant un diabète de type 1 n'a pas fait l'objet d'essais interventionnels. Les rôles du SAOS et de son traitement par PPC sur la stéatohépatite dysmétabolique des personnes ayant un diabète ne sont pas encore documentés.

des congrès, de la part des laboratoires Abbott, Bayer, BMS, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Kowa, Merck Santé, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Pierre-Fabre, Sanofi et que ses travaux de recherche ont été soutenus par des subventions de recherche de la part de Abbott, BMS, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk.

PD : déclare avoir des liens d'intérêt avec LVL Médical, Bastide, Sanofi, Novo Nordisk, Lilly, MSD, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Abbott.

FG : déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles : essais cliniques et travaux scientifiques, rapports d'expertise, activités de conseil, conférences, colloques, actions de formations... pour Cidelec, Fisher & Paykel, Philips Respironics, ResMed, Sefam, VitalAire. Il déclare avoir été pris en charge (transport, hébergement, repas), à l'occasion de déplacement pour congrès, par Aliséo, VitalAire.

Références

- [1] Levy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbe F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15015.
- [2] Escourrou P, Meslier N, Raffestin B, Clavel R, Gomes J, Hazouard E, et al. [Which clinical approach and which diagnostic procedures for obstructive sleep apnea syndrome?]. *Rev Mal Respir* 2010;27:S115-23.
- [3] Zafar S, Ayappa I, Norman RG, Krieger AC, Walsleben JA, Rapoport DM. Choice of oximeter affects apnea-hypopnea index. *Chest* 2005;127:80-8.
- [4] Chai-Coetzer CL, Antic NA, Rowland LS, Catcheside PG, Esterman A, Reed RL, et al. A simplified model of screening questionnaire and home monitoring for obstructive sleep apnoea in primary care. *Thorax* 2011;66:213-9.
- [5] Chai-Coetzer CL, Antic NA, Rowland LS, Reed RL, Esterman A, Catcheside PG, et al. Primary care vs specialist sleep center management of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness and quality of life: a randomized trial. *JAMA* 2013;309:997-1004.
- [6] Aaronson JA, van Bezeij T, van den Aardweg JG, van Bennekom CA, Hofman WF. Diagnostic accuracy of nocturnal oximetry for detection of sleep apnea syndrome in stroke rehabilitation. *Stroke* 2012;43:2491-3.
- [7] Series F, Kimoff RJ, Morrison D, Leblanc MH, Smilovitch M, Howlett J, et al. Prospective evaluation of nocturnal oximetry for detection of sleep-related breathing disturbances in patients with chronic heart failure. *Chest* 2005;127:1507-14.
- [8] West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006;61:945-50.
- [9] Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-14.
- [10] Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310-8.
- [11] Lecomte P, Criniere L, Fagot-Campagna A, Druet C, Fuhrman C. Underdiagnosis of obstructive sleep apnoea syndrome in patients with type 2 diabetes in France: ENTRED 2007. *Diabetes Metab* 2013;39:139-47.
- [12] Reutrakul S, Thakkinian A, Anothaisintawee T, Chontong S, Borel AL, Perfect MM, et al. Sleep characteristics in type 1 diabetes and associations with glycemic control: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2016;23:26-45.
- [13] Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1017-9.
- [14] Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003;26:702-9.
- [15] Schober AK, Neurath MF, Harsch IA. Prevalence of sleep apnoea in diabetic patients. *Clin Respir J* 2011;5:165-72.
- [16] Zhang P, Zhang R, Zhao F, Heeley E, Chai-Coetzer CL, Liu J, et al. The prevalence and characteristics of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in China. *J Sleep Res* 2016;25:39-46.
- [17] Vale J, Manuel P, Oliveira E, Oliveira AR, Silva E, Melo V, et al. Obstructive sleep apnea and diabetes mellitus. *Rev Port Pneumol* (2006) 2015;21:55-60.
- [18] Laaban JP, Daenen S, Leger D, Pascal S, Bayon V, Slama G, et al. Prevalence and predictive factors of sleep apnoea syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2009;35:372-7.
- [19] Manin G, Pons A, Baltzinger P, Moreau F, Iamandi C, Wilhelm JM, et al. Obstructive sleep apnoea in people with Type 1 diabetes: prevalence and association with micro- and macrovascular complications. *Diabet Med* 2015;32:90-6.
- [20] Borel AL, Benhamou PY, Baguet JP, Halimi S, Levy P, Mallion JM, et al. High prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome in a Type 1 diabetic adult population: a pilot study. *Diabet Med* 2010;27:1328-9.
- [21] Kent BD, Grote L, Ryan S, Pepin JL, Bonsignore MR, Tkacova R, et al. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest* 2014;146:982-90.
- [22] Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016;30:11-24.
- [23] Appleton SL, Vakulin A, McEvoy RD, Wittert GA, Martin SA, Grant JF, et al. Nocturnal Hypoxemia and Severe Obstructive Sleep Apnea are Associated with Incident Type 2 Diabetes in a Population Cohort of Men. *J Clin Sleep Med* 2015;11:609-14.
- [24] Theorell-Haglow J, Berne C, Janson C, Lindberg E. Obstructive sleep apnoea is associated with decreased insulin sensitivity in females. *Eur Respir J* 2008;31:1054-60.
- [25] Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-6.
- [26] Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-30.
- [27] Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:235-40.
- [28] Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, Laffan A, Fonti S, Frame LA, et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:228-34.
- [29] Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, Day A, Hanlon EC, Abraham V, et al. Obstructive Sleep Apnea in Young Lean Men: Impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care* 2012;35:2384-9.
- [30] Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007;131:1387-92.
- [31] Borel AL, Monneret D, Tamisier R, Baguet JP, Faure P, Levy P, et al. The severity of nocturnal hypoxia but not abdominal adiposity is associated with insulin resistance in non-obese men with sleep apnea. *PLoS One* 2013;8:e71000.
- [32] Priou P, Le Vaillant M, Meslier N, Chollet S, Masson P, Humeau MP, et al. Independent Association Between Obstructive Sleep Apnea Severity and Glycated Hemoglobin in Adults Without Diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1902-6.
- [33] Grimaldi D, Beccuti G, Touma C, Van Cauter E, Mokhlesi B. Association of obstructive sleep apnea in rapid eye movement sleep with reduced glycemic control in type 2 diabetes: therapeutic implications. *Diabetes Care* 2014;37:355-63.
- [34] Sulit L, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Redline S. Differences in polysomnography predictors for hypertension and impaired glucose tolerance. *Sleep* 2006;29:777-83.
- [35] Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukel H, Urban T, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156-60.
- [36] Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003;26:15-9.
- [37] Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-904.
- [38] Ryan S, McNicholas WT. Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:261-6.

- [39] Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112:2660-7.
- [40] Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnea syndrome? *Thorax* 2009;64:631-6.
- [41] Arnaud C, Beguin PC, Lantuejoul S, Pepin JL, Guillermet C, Pelli G, et al. The inflammatory preatherosclerotic remodeling induced by intermittent hypoxia is attenuated by RANTES/CCL5 inhibition. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:724-31.
- [42] Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;117:2270-8.
- [43] Lee YS, Kim JW, Osborne O, Oh DY, Sasik R, Schenk S, et al. Increased adipocyte O₂ consumption triggers HIF-1 α , causing inflammation and insulin resistance in obesity. *Cell* 2014;157:1339-52.
- [44] Poulain L, Thomas A, Rieusset J, Casteilla L, Levy P, Arnaud C, et al. Visceral white fat remodelling contributes to intermittent hypoxia-induced atherogenesis. *Eur Respir J* 2014;43:513-22.
- [45] Leproult R, Copinschi G, Buxton O, Van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997;20:865-70.
- [46] Vgontzas AN, Pejovic S, Zoomakis E, Lin HM, Bentley CM, Bixler EO, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obese men with and without sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4199-207.
- [47] Bratel T, Wennlund A, Carlstrom K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). *Respir Med* 1999;93:1-7.
- [48] Leproult R, Van Cauter E. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr Dev* 2010;17:11-21.
- [49] Arnaud C, Dematteis M, Pepin JL, Baguet JP, Levy P. Obstructive sleep apnea, immuno-inflammation, and atherosclerosis. *Semin Immunopathol* 2009;31:113-25.
- [50] Barone-Rochette G, Thony F, Boggetto-Graham L, Chavanon O, Rodiere M, Pepin JL, et al. Aortic Expansion Assessed by Imaging Follow-up after Acute Aortic Syndrome: Effect of Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:111-4.
- [51] Webster BR, Osmond JM, Paredes DA, DeLeon XA, Jackson-Weaver O, Walker BR, et al. Phosphoinositide-dependent kinase-1 and protein kinase C δ contribute to endothelin-1 constriction and elevated blood pressure in intermittent hypoxia. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;344:68-76.
- [52] Lam JC, Tan KC, Lai AY, Lam DC, Ip MS. Increased serum levels of advanced glycation end-products is associated with severity of sleep disordered breathing but not insulin sensitivity in non-diabetic men with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med* 2012;13:15-20.
- [53] Turek NF, Ricardo AC, Lash JP. Sleep disturbances as nontraditional risk factors for development and progression of CKD: review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2012;60:823-33.
- [54] Aron-Wisnewsky J, Clement K, Pepin JL. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea. *Metabolism* 2016;65:1124-35.
- [55] Yokoe T, Alonso LC, Romano LC, Rosa TC, O'Doherty RM, Garcia-Ocana A, et al. Intermittent hypoxia reverses the diurnal glucose rhythm and causes pancreatic beta-cell replication in mice. *J Physiol* 2008;586:899-911.
- [56] Xu J, Long YS, Gozal D, Epstein PN. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2009;46:783-90.
- [57] Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP, Cravo SL, Lorenzi-Filho G, Machado BH. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309:H1101-11.
- [58] Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, Keskin F, Bartels NK, Buechner N, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006;27:121-7.
- [59] Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1044-9.
- [60] Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004;141:846-50.
- [61] Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009;5:573-81.
- [62] Mulgrew AT, Nasvadi G, Butt A, Cheema R, Fox N, Fleetham JA, et al. Risk and severity of motor vehicle crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea. *Thorax* 2008;63:536-41.
- [63] Mazza S, Pepin JL, Naegele B, Rauch E, Deschaux C, Flicheux P, et al. Driving ability in sleep apnoea patients before and after CPAP treatment: evaluation on a road safety platform. *Eur Respir J* 2006;28:1020-8.
- [64] Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001106.
- [65] Marshall NS, Barnes M, Travier N, Campbell AJ, Pierce RJ, McEvoy RD, et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax* 2006;61:430-4.
- [66] Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:565-71.
- [67] Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
- [68] Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-52.
- [69] Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
- [70] Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
- [71] Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307:2169-76.
- [72] O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1159-64.
- [73] Torres G, Sanchez-de-la-Torre M, Barbe F. Relationship Between OSA and Hypertension. *Chest* 2015;148:824-32.
- [74] Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2001;14:887-92.
- [75] Ancoli-Israel S, Stepnowsky C, Dimsdale J, Marler M, Cohen-Zion M, Johnson S. The effect of race and sleep-disordered breathing on nocturnal BP « dipping »: analysis in an older population. *Chest* 2002;122:1148-55.
- [76] Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2008;31:795-800.
- [77] Hoshida S, Kario K, Hoshida Y, Umeda Y, Hashimoto T, Kunii O, et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003;16:434-8.
- [78] Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-9.
- [79] Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:841-58.
- [80] Korcarz CE, Peppard PE, Young TB, Chapman CB, Hla KM, Barnett JH, et al. Effects of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on Cardiac Remodeling: The Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2016;39:1187-95.
- [81] Querejeta Roca G, Shah AM. Sleep Disordered Breathing: Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:91.

- [82] Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med* 2014;11:e1001599.
- [83] Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, Levy P, Pepin JL. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:679-88.
- [84] Lee CH, Sethi R, Li R, Ho HH, Hein T, Jim MH, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2016;133:2008-17.
- [85] Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.
- [86] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
- [87] Koo CY, Drager LF, Sethi R, Ho HH, Hein T, Jim MH, et al. Sleep and Stent Study Investigators. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes Independently Add to Cardiovascular Risk After Coronary Revascularization. *Diabetes Care* 2018;41:e12-e14.
- [88] Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:507-13.
- [89] Pillai A, Warren G, Gunathilake W, Idris I. Effects of sleep apnea severity on glycemic control in patients with type 2 diabetes prior to continuous positive airway pressure treatment. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:945-9.
- [90] Priou P, Le Vaillant M, Meslier N, Chollet S, Pigeanne T, Masson P, et al. IRSR sleep cohort group. Association between obstructive sleep apnea severity and glucose control in patients with untreated versus treated diabetes. *J Sleep Res* 2015;24:425-31.
- [91] Lam DC, Lui MM, Lam JC, Ong LH, Lam KS, Ip MS. Prevalence and recognition of obstructive sleep apnea in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Chest* 2010;138:1101-7.
- [92] Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Phillis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13:355-62.
- [93] Rusu A, Bala CG, Craciun AE, Roman G. HbA1c levels are associated with severity of hypoxemia and not with apnea hypopnea index in patients with type 2 diabetes: Results from a cross-sectional study. *J Diabetes* 2017;9:555-61.
- [94] Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest* 2017;152:1070-86.
- [95] Leong WB, Jadhakhan F, Taheri S, Thomas GN, Adab P. The Association between Obstructive Sleep Apnea on Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep* 2016;39:301-8.
- [96] Zhang R, Zhang P, Zhao F, Han X, Ji L. Association of Diabetic Microvascular Complications and Parameters of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:415-20.
- [97] Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, Begum S, Dubb K, Altaf QA, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic nephropathy: a cohort study. *Diabetes Care* 2013;36:3718-25.
- [98] Leong WB, Jadhakhan F, Taheri S, Chen YF, Adab P, Thomas GN. Effect of obstructive sleep apnoea on diabetic retinopathy and maculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2016;33:158-68.
- [99] Altaf QA, Dodson P, Ali A, Raymond NT, Wharton H, Fellows H, et al. Obstructive Sleep Apnoea and Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes: A Longitudinal Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:892-900.
- [100] Fujihara K, Kodama S, Horikawa C, Yoshizawa S, Sugawara A, Hirasawa R, et al. The Relationship between Diabetic Neuropathy and Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. *Sleep Disord* 2013;2013:150371.
- [101] Venkata C, Venkateshiah SB. Sleep-disordered breathing during pregnancy. *J Am Board Fam Med* 2009;22:158-68.
- [102] Pien GW, Fife D, Pack AI, Nkwuo JE, Schwab RJ. Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy. *Sleep* 2005;28:1299-305.
- [103] Louis JM, Mogos MF, Salemi JL, Redline S, Salihu HM. Obstructive sleep apnea and severe maternal-infant morbidity/mortality in the United States, 1998-2009. *Sleep* 2014;37:843-9.
- [104] Pamidi S, Pinto LM, Marc I, Benedetti A, Schwartzman K, Kimoff RJ. Maternal sleep-disordered breathing and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:52 e1-52 e14.
- [105] Ding XX, Wu YL, Xu SJ, Zhang SF, Jia XM, Zhu RP, et al. A systematic review and quantitative assessment of sleep-disordered breathing during pregnancy and perinatal outcomes. *Sleep Breath* 2014;18:703-13.
- [106] Luque-Fernandez MA, Bain PA, Gelaye B, Redline S, Williams MA. Sleep-disordered breathing and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of 9,795 participants enrolled in epidemiological observational studies. *Diabetes Care* 2013;36:3353-60.
- [107] Facco FL, Ouyang DW, Zee PC, Strohl AE, Gonzalez AB, Lim C, et al. Implications of sleep-disordered breathing in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:559 e1-6.
- [108] Haute Autorité de Santé – communiqué de presse du 10 septembre 2014. Apnées du sommeil : de nouvelles recommandations de prise en charge des patients « http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761160/fr/apnees-du-sommeil-de-nouvelles-recommandations-deprise-en-charge-des-patients » www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761160/fr/apnees-du-sommeil-de-nouvelles-recommandations-deprise-en-charge-des-patients
- [109] Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-5.
- [110] Gagnadoux F, Le Vaillant M, Goupil F, Pigeanne T, Chollet S, Masson P, et al. Influence of marital status and employment status on long-term adherence with continuous positive airway pressure in sleep apnea patients. *PLoS One* 2015;10:e22503.
- [111] Arrêté du 13 décembre 2017 modifiant la procédure d'inscription et les conditions de prise en charge du dispositif médical à pression positive continue pour traitement de l'apnée du sommeil et prestations associées au paragraphe 4 de la sous-section 2, section 1, chapitre 1^{er}, titre I^{er} de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPPR) du code de la sécurité sociale. JORF n° 293 du 16 décembre 2017, texte n° 27. www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/12/13/SSAS1735167A/jo/texte/fr
- [112] Gagnadoux F, Jouvenot M, Meslier N, Priou P, Trzepizur W. [Therapeutic alternatives to continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome]. *Presse Med* 2017;46:432-7.
- [113] Petit FX, Pepin JL, Bettega G, Sadek H, Raphael B, Levy P. Mandibular advancement devices: rate of contraindications in 100 consecutive obstructive sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:274-8.
- [114] Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG, et al. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2010;33:1396-407.
- [115] Strollo PJ, Jr., Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, et al. STAR Trial Group. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370:139-49.
- [116] Barnes H, Edwards BA, Joosten SA, Naughton MT, Hamilton GS, Dabscheck E. Positional modification techniques for supine obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2017;36:107-15.
- [117] White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol* 2013;591:1179-93.
- [118] Drager LF, Brunoni AR, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Bensenor IM, Lotufo PA. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. *Thorax* 2015;70:258-64.
- [119] Hoyos CM, Sullivan DR, Liu PY. Effect of CPAP on the metabolic syndrome: a randomised sham-controlled study. *Thorax* 2013;68:588-9.
- [120] Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370:2265-75.
- [121] Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Levy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:954-60.
- [122] Gagnadoux F, Le Vaillant M, Goupil F, Pigeanne T, Chollet S, Masson P, et al. Depressive symptoms before and after long-term CPAP therapy in patients with sleep apnea. *Chest* 2014;145:1025-31.

- [123] Al-Jawder SE, Bahammam AS. Comorbid insomnia in sleep-related breathing disorders: an under-recognized association. *Sleep Breath* 2012;16:295-304.
- [124] Lagger G, Pataky Z, Golay A. [Efficiency of therapeutic education]. *Rev Med Suisse* 2009;5:688-90.
- [125] Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
- [126] Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:535-42.
- [127] Meurice JC, Ingrand P, Portier F, Arnulf I, Rakotonanahary D, Fournier E, et al. ANTADIR Working Group « PPC », CMTS ANTADIR. A multicentre trial of education strategies at CPAP induction in the treatment of severe sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med* 2007;8:37-42.
- [128] Sarac S, Afsar GC, Oruc O, Topcuoglu OB, Salturk C, Peker Y. Impact of Patient Education on Compliance with Positive Airway Pressure Treatment in Obstructive Sleep Apnea. *Med Sci Monit* 2017;23:1792-9.
- [129] Wozniak DR, Lasserson TJ, Smith I. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD007736.
- [130] Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, Gay PC, Gozal D, Kohler M, et al. ATS Subcommittee on CPAP Adherence Tracking Systems. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:613-20.
- [131] Bailly S, Destors M, Grillet Y, Richard P, Stach B, Vivodtzev I, et al. scientific council and investigators of the French national sleep apnea registry (OSFP). Obstructive Sleep Apnea: A Cluster Analysis at Time of Diagnosis. *PLoS One* 2016;11:e0157318.
- [132] Gagnadoux F, Le Vaillant M, Paris A, Pigeanne T, Leclair-Visonneau L, Bizieux-Thaminy A, et al. Institut de Recherche en Santé Respiratoire des Pays de la Loire Sleep Cohort Group. Relationship Between OSA Clinical Phenotypes and CPAP Treatment Outcomes. *Chest* 2016;149:288-90.
- [133] Pepin JL, Leger P, Veale D, Langevin B, Robert D, Levy P. Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest* 1995;107:375-81.
- [134] Leuret M, Arnol N, Contal O, Martinot JB, Tamisier R, Pepin JL, et al. Nasal obstruction and male gender contribute to the persistence of mouth opening during sleep in CPAP-treated obstructive sleep apnoea. *Respirology* 2015;20:1123-30.
- [135] Leuret M, Martinot JB, Arnol N, Zerillo D, Tamisier R, Pepin JL, et al. Factors Contributing to Unintentional Leak During CPAP Treatment: A Systematic Review. *Chest* 2017;151:707-19.
- [136] Pepin JL, Timsit JF, Tamisier R, Borel JC, Levy P, Jaber S. Prevention and care of respiratory failure in obese patients. *Lancet Respir Med* 2016;4:407-18.
- [137] Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J* 2017;49:1600959.
- [138] Liu D, Armitstead J, Benjafield A, Shao S, Malhotra A, Cistulli PA, et al. Trajectories of Emergent Central Sleep Apnea During CPAP Therapy. *Chest* 2017;152:751-60.
- [139] Gasa M, Tamisier R, Launois SH, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Scientific Council of the Sleep Registry of the French Federation of Pneumology FFP. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 2013;22:389-97.
- [140] McDaid C, Griffin S, Weatherly H, Duree K, van der Burgt M, van Hout S, et al. Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2009;13:iii-iv, xi-xiv, 1-119, 143-274.
- [141] Antonopoulos CN, Sergentanis TN, Daskalopoulou SS, Petridou ET. Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment for obstructive sleep apnea, road traffic accidents and driving simulator performance: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2011;15:301-10.
- [142] West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007;62:969-74.
- [143] Shaw JE, Punjabi NM, Naughton MT, Willes L, Bergenstal RM, Cistulli PA, et al. The Effect of Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:486-92.
- [144] Guest JF, Panca M, Sladkevicius E, Taheri S, Stradling J. Clinical outcomes and cost-effectiveness of continuous positive airway pressure to manage obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes in the U.K. *Diabetes Care* 2014;37:1263-71.
- [145] Malik JA, Masoodi SR, Shoib S. Obstructive sleep apnea in Type 2 diabetes and impact of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21:106-12.
- [146] Pepin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P, Racineux JL, Sapene M, Levy P, et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *Eur Respir J* 2009;33:1062-7.
- [147] Furlan SF, Braz CV, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Management of Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Curr Cardiol Rep* 2015;17:108.
- [148] Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:153-8.
- [149] Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, et al. Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:2161-8.
- [150] Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunstrom E. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:613-20.
- [151] Parra O, Sanchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodriguez F, Perez-Ronchel J, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2011;37:1128-36.
- [152] McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016;375:919-31.
- [153] Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, et al. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2017;318:156-66.
- [154] Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S; INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation* 2017;136:1840-50.
- [155] Yang D, Liu Z, Yang H, Luo Q. Effects of continuous positive airway pressure on glycemic control and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2013;17:33-8.
- [156] Weinstock TG, Wang X, Rueschman M, Ismail-Beigi F, Aylor J, Babineau DC, et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep* 2012;35:617-625B.
- [157] Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax* 2012;67:1081-9.
- [158] Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J* 2007;29:720-7.
- [159] Craig SE, Kohler M, Nicoll D, Bratton DJ, Nunn A, Davies R, et al. Continuous positive airway pressure improves sleepiness but not calculated vascular risk in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomised controlled trial. *Thorax* 2012;67:1090-6.
- [160] Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, Ross G, McGhee S, Grunstein RR, et al. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic

patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1681-5.

[161] Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K, Radespiel-Troger M, Fuchs FS, Hahn EG, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration* 2004;71:252-9.

[162] Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005;165:447-52.

[163] Hassaballa HA, Tulaimat A, Herdegen JJ, Mokhlesi B. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2005;9:176-80.

[164] Mokhlesi B, Grimaldi D, Beccuti G, Abraham V, Whitmore H, Delebecque F, et al. Effect of One Week of 8-Hour Nightly Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Proof-of-Concept Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:516-9.

[165] Dawson A, Abel SL, Loving RT, Dailey G, Shadan FF, Cronin JW, et al. CPAP therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetics improves glycemic control during sleep. *J Clin Sleep Med* 2008;4:538-42.

[166] Pallayova M, Donic V, Tomori Z. Beneficial effects of severe sleep apnea therapy on nocturnal glucose control in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:e8-11.

[167] Meyer L, Massuyeau M, Canel C, Bahougne T, Assemi P, Perrin AE, et al. Association of sleep apnoea syndrome and autonomic neuropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017. doi: 10.1016/j.diabet.2017.10.011. [Epub ahead of print].

[168] Westlake K, Plihalova A, Pretl M, Lattova Z, Polak J. Screening for obstructive sleep apnea syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective study on sensitivity of Berlin and STOP-Bang questionnaires. *Sleep Med* 2016;26:71-6.

[169] Johns M, Hocking B. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep* 1997;20:844-9.