



**HAL**  
open science

# Pharmacoépidémiologie des apnées du sommeil

Bruno Revol

► **To cite this version:**

Bruno Revol. Pharmacoépidémiologie des apnées du sommeil. Médecine humaine et pathologie. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2020. Français. NNT : 2020GRALV026 . tel-03167698

**HAL Id: tel-03167698**

**<https://theses.hal.science/tel-03167698>**

Submitted on 12 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES**

Spécialité : **Physiologie-Physiopathologie-Pharmacologie**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

**Bruno REVOL**

Thèse dirigée par le **Dr Marie JOYEUX-FAURE**

Préparée au sein du **Laboratoire HP2 INSERM U1042**  
dans l'**École Doctorale Chimie et Sciences du Vivant**

## Pharmacoépidémiologie des apnées du sommeil

Thèse soutenue publiquement le **13 novembre 2020**,  
devant le jury composé de :

**Pr Jean-Luc CRACOWSKI**

PU-PH, CHU Grenoble Alpes, président

**Pr Frédéric GAGNADOUX**

PU-PH, CHU d'Angers, rapporteur

**Dr Marie JOYEUX-FAURE**

MCU, Université Grenoble Alpes, directeur de thèse

**Dr Francesco SALVO**

MCU-PH, CHU de Bordeaux, rapporteur



**« Ayez le culte de l'esprit critique »**

Louis Pasteur 1888

## Remerciements

Je tiens à remercier le Pr Jean-Luc Cracowski, qui a accepté de présider ce jury.

C'est un honneur et un plaisir, d'autant que notre collaboration ne fait que commencer.

Je remercie chaleureusement le Pr Frédéric Gagnadoux et le Dr Francesco Salvo, qui ont accepté de juger ce travail.

Un immense merci au Dr Marie Joyeux-Faure, pour avoir initié et dirigé cette thèse, pour ton soutien, ta disponibilité et tes conseils. J'apprécie toujours nos échanges, au point de vue scientifique, mais aussi de façon moins formelle, autour d'un verre de « Spritz » !

Merci au Pr Jean-Louis Pépin, pour m'avoir ouvert les portes du laboratoire HP2 ; ainsi qu'à tous les membres de l'équipe que j'ai côtoyés : le Pr Renaud Tamisier, le Dr Sébastien Bailly, le Dr Sébastien Baillieul, Meriem Benmerad, Lucas Regnaut, Anthony Maino, Robin Terrail, Danielle Salas, Audrey Pfrimmer, Alison Foote.

Enfin, je remercie particulièrement le Dr Ingrid Jullian-Desayes, qui a collaboré à ce travail.

À mes collègues et amis de la vig', où il fait bon travailler : Michel, Jean-Luc, Nathalie, Marion, Charles, Justine, Adeline, Leslie, Muriel. Merci à Nathalie et Adeline, qui ont participé à la relecture et à la mise en page de ce manuscrit.

Une pensée pour Céline et Mélanie, parties trop tôt.

À ceux qui comptent le plus : ma famille. Je vous aime.

## **Pharmacoépidémiologie des apnées du sommeil**

### **Résumé**

Avant leur mise sur le marché, l'évaluation clinique des médicaments repose sur des essais contrôlés randomisés. Bien qu'ils représentent la méthode de référence, leurs résultats sont nécessairement limités aux patients inclus dans ces essais. De plus, ils sont d'abord conçus pour mesurer l'efficacité des traitements, avant d'évaluer leurs effets indésirables. Concernant le syndrome d'apnées du sommeil (SAS), alors que de nombreux essais médicamenteux ont été menés, la plupart des résultats sont de faible niveau de preuve, voire contradictoires. Outre la durée et les effectifs limités de ces essais, une explication est que le SAS est une pathologie hétérogène en termes de symptômes et de physiopathologie, incluant divers "phénotypes" de patients. Des données de vie réelle sont donc nécessaires pour définir quels médicaments pourraient améliorer le SAS ou les comorbidités associées et quels patients pourraient en bénéficier. Au contraire, les cliniciens doivent être avertis que certains médicaments peuvent induire ou aggraver le SAS.

La pharmacoépidémiologie fait désormais partie de toute enquête de pharmacovigilance, car elle permet une approche à la fois descriptive et comparative des notifications spontanées. Des associations entre l'exposition à un ou plusieurs médicaments et l'apparition d'effets indésirables peuvent ainsi être recherchées. Comme pour toutes les études observationnelles, la principale difficulté consiste à contrôler les facteurs de confusion. L'un des modèles couramment utilisés est l'analyse cas/non-cas, qui étudie la disproportionnalité entre le nombre d'effets indésirables rapportés avec le médicament d'intérêt, par rapport aux effets notifiés pour les autres médicaments. Nous avons ainsi montré des associations significatives entre l'utilisation de baclofène, des gabapentinoïdes ou de l'acide valproïque et la survenue de SAS dans la base de pharmacovigilance de l'OMS, suggérant le rôle du système GABAergique dans la pathogenèse des apnées centrales d'origine médicamenteuse. Un signal de disproportionnalité a également été observé pour le ticagrélor, reposant sur un mécanisme d'action différent.

Les analyses pharmacoépidémiologiques permettent également d'étudier le bénéfice des médicaments en vie réelle. Le score de propension est utilisé pour minimiser les biais de sélection et recréer des conditions de comparabilité proches de celles des essais randomisés. À l'aide de ces méthodes statistiques, nous avons évalué l'intérêt potentiel de cibler le système rénine-angiotensine pour la prise en charge de l'hypertension artérielle chez les patients atteints d'apnées obstructives, en particulier avec l'utilisation des sartans. Chez ces mêmes patients apnéiques et hypertendus, nos travaux suggèrent que les diurétiques pourraient diminuer la sévérité des apnées, notamment en cas de surpoids ou d'obésité modérée. Des études prospectives sont désormais nécessaires afin de confirmer ces résultats, car les données de vie réelle ne peuvent se substituer aux essais cliniques contrôlés.

**Mots-clés : pharmacoépidémiologie, syndrome d'apnées du sommeil, analyse de disproportionnalité, score de propension**

## **Pharmacoepidemiology of sleep apnea**

### **Abstract**

The clinical evaluation of drugs before approval is based on randomized controlled trials. Although they are considered as the gold standard for testing drugs, their results are necessarily limited to patients included in the trials. Moreover, almost all clinical trials are primarily designed to assess the efficacy of a treatment, so safety is only a secondary concern. Regarding sleep apnea syndrome (SAS), while many drug trials have been conducted, most of the results are weak or even contradictory. In addition to limited trial duration and population size, one explanation is that the sleep apnea population is highly heterogeneous with respect to symptoms and physiological traits linked to disease pathogenesis, giving various patient “phenotypes”. Real-life data are therefore needed to define which drugs could improve SAS or associated comorbidities and who might benefit from them. On the contrary, clinicians need to be aware that some drugs may induce or worsen sleep apnea.

Pharmacoepidemiology is now part of any pharmacovigilance survey, as it provides both descriptive and comparative approaches of spontaneous reports. Associations between the exposure to one or more drugs and the occurrence of adverse effects can thus be sought. As for all observational studies, the major difficulty is to control for confounding factors. One of the study designs commonly used, is the case/non-case analysis, which investigates disproportionality between the numbers of adverse drug reactions reported with the drug of interest compared to the number reported with all other drugs. In this way, we showed significant associations between the use of baclofen, gabapentinoids or valproic acid and the reporting of SAS in the WHO drug adverse event database, suggesting a role of the GABAergic system in the pathogenesis of drug-induced central sleep apnea. A disproportionality signal was also found for ticagrelor, based on a different mechanism of action.

Pharmacoepidemiological analyses also make it possible to study the benefit of drugs in real-life. Propensity scores are used to minimize selection bias, leading to a comparability between the exposure groups close to that observed in randomized trials. Using these statistical methods, we have investigated the potential value of targeting the renin-angiotensin system for the management of hypertension in obstructive sleep apnea (OSA) patients, especially the use of sartans. For hypertensive apneic patients, our work suggests that diuretics could decrease the severity of OSA, particularly in the overweight or moderately obese. Prospective studies are now needed to confirm these findings, because real-life data cannot be a substitute for controlled clinical trials.

**Keywords: pharmacoepidemiology, sleep apnea syndrome, disproportionality analysis, propensity score**

## Table des matières

<b>Liste des travaux .....</b>	<b>7</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des tables.....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>11</b>
<b>Introduction générale .....</b>	<b>12</b>
<b>Partie I. Physiopathologie et pharmacologie des apnées du sommeil .....</b>	<b>14</b>
1. Syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS).....	14
1.1 Anatomie des voies aériennes supérieures .....	18
1.1.1. Obésité .....	18
1.1.2. Rétention hydrique .....	20
1.1.3. Congestion nasale .....	21
1.2. Contrôle ventilatoire.....	23
1.2.1. Stabilisation de la commande ventilatoire .....	24
1.2.2. Stimulation de la commande ventilatoire .....	25
1.3. Seuil d'éveil .....	27
1.3.1. Mécanismes GABAergiques .....	28
1.3.2. Autres mécanismes .....	30
1.4. Contrôle neuromusculaire de la perméabilité du pharynx.....	32
1.4.1. Mécanismes sérotoninergiques .....	32
1.4.2. Mécanismes noradrénergiques et cholinergiques .....	35
1.4.3. Autres mécanismes .....	37
2. Syndrome d'apnées centrales du sommeil (SACS) .....	64
2.1. SACS hypercapnique .....	65
2.2. SACS normo-hypocapnique .....	66
<b>Partie II. Causes médicamenteuses d'apnées du sommeil.....</b>	<b>84</b>
1. Analyse de disproportionnalité .....	85
1.1. Principe et méthodes.....	86
1.2. Intérêts et limites .....	88
2. Baclofène .....	92
3. Gabapentinoïdes.....	99
4. Acide valproïque .....	106
5. Ticagrélor .....	112
<b>Partie III. Pharmacothérapie des apnées obstructives du sommeil .....</b>	<b>119</b>
1. Score de propension .....	119
1.1. Principe et méthodes.....	119

1.1.1. Stratification .....	120
1.1.2. Appariement.....	121
1.1.3. Ajustement dans un modèle de régression .....	122
1.1.4. Pondération par l'inverse de probabilité de traitement (IPTW).....	123
1.2. Intérêts et limites .....	124
2. Contrôle de la pression artérielle .....	126
3. Amélioration de la sévérité des apnées .....	133
<b>Conclusion .....</b>	<b>142</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>146</b>



## Liste des travaux

### Articles publiés :

- N°1. Jullian-Desayes I, **Revol B**, Chareyre E, Camus P, Villier C, Borel JC, Pépin JL, Joyeux-Faure M. **Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2017; 83: 688-708.**
- N°2. **Revol B**, Jullian-Desayes I, Pépin JL, Joyeux-Faure M. **Drugs and obstructive sleep apnoeas. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2017; 83: 2317-2318.**
- N°3. Baillieux S, **Revol B**, Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Pépin JL. **Diagnosis and management of central sleep apnea syndrome. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2019; 13: 545-557.**
- N°4. **Revol B**, Jullian-Desayes I, Bailly S, Mallaret M, Tamisier R, Agier M, Lador F, Joyeux-Faure M, Pépin JL. **Baclofen and sleep apnoea syndrome: analysis of VigiBase® the WHO pharmacovigilance database. *European Respiratory Journal* 2018; 51.**
- N°5. **Revol B**, Jullian-Desayes I, Cracowski JL, Tamisier R, Mallaret M, Joyeux-Faure M, Pépin JL. **Gabapentinoids and sleep apnea syndrome: a safety signal from the WHO pharmacovigilance database. *Sleep* 2019; 42.**
- N°6. **Revol B**, Jullian-Desayes I, Guichard K, Micoulaud-Franchi JA, Tamisier R, Philip P, Joyeux-Faure M, Pépin JL. **Valproic acid and sleep apnea: a disproportionality signal from the WHO pharmacovigilance database. *Respirology* 2020; 25: 336-338.**
- N°7. **Revol B**, Jullian-Desayes I, Tamisier R, Puel V, Mallaret M, Joyeux-Faure M, Pépin JL. **Ticagrelor and Central Sleep Apnea. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 71: 2378-2379.**
- N°8. **Revol B**, Jullian-Desayes I, Bailly S, Regnaut L, Tamisier R, Pépin JL, Joyeux-Faure M. **What is the best treatment strategy for obstructive sleep apnoea-related hypertension? *Hypertension Research* 2018; 41: 1070-1072.**
- N°9. **Revol B**, Jullian-Desayes I, Bailly S, Tamisier R, Grillet Y, Sapène M, Joyeux-Faure M, Pépin JL. **Who may benefit from diuretics in OSA? A propensity score-matched observational study. *Chest* 2020; 158: 359-364.**

### Communications orales à des congrès :

- N°1. **Revol B**, Jullian-Desayes I, Benmerad M, Bailly S, Regnaut L, Sapène M, Grillet Y, Tamisier R, Pépin JL, Joyeux-Faure M. **Analyse de la réponse aux antihypertenseurs au cours du syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Congrès de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil. Marseille, novembre 2017.**
- N°2. **Revol B**, Jullian-Desayes I, Bailly S, Mallaret M, Tamisier R, Agier M, Lador F, Joyeux-Faure M, Pépin JL. **Baclofène et syndrome d'apnées du sommeil :**

**analyse de la Base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS (VigiBase®). Congrès de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil. Marseille, novembre 2017.**

- **N°3. Revol B**, Jullian-Desayes I, Tamisier R, Puel V, Mallaret M, Joyeux-Faure M, Pépin JL. **Ticagrelor and Central Sleep Apnea. European Respiratory Society International Congress.** Paris, septembre 2018.
- **N°4. Revol B**, Jullian-Desayes I, Cracowski JL, Tamisier R, Mallaret M, Joyeux-Faure M, Pépin JL. **Gabapentinoids and sleep apnea syndrome: a safety signal from the WHO pharmacovigilance database. 23ème Congrès de Pneumologie de Langue Française.** Marseille, janvier 2019.
- **N°5. Revol B**, Jullian-Desayes I, Cracowski JL, Maino A, Tamisier R, Mallaret M, Joyeux-Faure M, Pépin JL. **Gabapentinoïdes et syndrome d'apnées du sommeil : un signal de pharmacovigilance. Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique.** Lyon, juin 2019.
- **N°6. Revol B**, Jullian-Desayes I, Bailly S, Tamisier R, Grillet Y, Sapène M, Joyeux-Faure M, Pépin JL. **Quels patients apnéiques pourraient bénéficier d'un traitement par diurétiques ? Analyse par score de propension de la cohorte OSFP. Congrès de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil.** Lille, novembre 2019.
- **N°7.** Jullian-Desayes I, Revol B, Joyeux-Faure M, Pépin JL. **Etude d'un cas clinique : ticagrélor et SAS. Congrès de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil.** Lille, novembre 2019.

*Communications affichées à des congrès :*

- **N°1. Revol B**, Jullian-Desayes I, Bailly S, Mallaret M, Tamisier R, Agier M, Lador F, Joyeux-Faure M, Pépin JL. **Baclofène et syndrome d'apnées du sommeil : analyse de la Base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS (VigiBase®). Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique.** Toulouse, juin 2018.
- **N°2. Revol B**, Jullian-Desayes I, Cracowski A, Maino A, Tamisier R, Mallaret M, Pépin JL, Joyeux-Faure M. **Gabapentinoïdes et syndrome d'apnées du sommeil (SAS) : un signal de pharmacovigilance. Congrès de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil.** Lille, novembre 2018.
- **N°3. Revol B**, Jullian-Desayes I, Cracowski JL, Tamisier R, Mallaret M, Joyeux-Faure M, Pépin JL. **Gabapentinoids and sleep apnea syndrome: a safety signal from the WHO pharmacovigilance database. Sleep & Breathing Conference.** Marseille, avril 2019.
- **N°4.** Pépin JL, Revol B, Jullian-Desayes I, Cracowski JL, Tamisier R, Mallaret M, Joyeux-Faure M. **Gabapentinoids and sleep apnea syndrome: a safety signal from the WHO pharmacovigilance database. American Thoracic Society Conference.** Dallas USA, mai 2019.

- **N°5. Revol B**, Jullian-Desayes I, Tamisier R, Puel V, Mallaret M, Joyeux-Faure M, Pépin JL. **Ticagrelor and Central Sleep Apnea. Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique.** Lyon, juin 2019.
- **N°6. Revol B**, Jullian-Desayes I, Bailly S, Tamisier R, Grillet Y, Sapène M, Joyeux-Faure M, Pépin JL. **Quels patients apnéiques pourraient bénéficier d'un traitement par diurétiques ? Analyse par score de propension de la cohorte OSFP. 24ème Congrès de Pneumologie de Langue Française.** Paris, janvier 2020.

*Prix :*

- Prix du poster commenté de la session « neuro-psycho pharmacologie » du Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Toulouse 2018.
- Prix du poster commenté de la session « pharmacovigilance » du Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Lyon 2019.

## Liste des figures

Figure 1. Facteurs de risque, physiopathologie et traitement du SAOS .....	16
Figure 2. Représentation en clusters des patients SAOS à partir de la base de données de l'Observatoire Sommeil de la Fédération de Pneumologie .....	17
Figure 3. Facteurs d'aggravation ou d'amélioration du « fluid shift » .....	21
Figure 4. Médicaments et anatomie des VAS.....	23
Figure 5. Médicaments et contrôle ventilatoire .....	27
Figure 6. Médicaments et seuil d'éveil.....	31
Figure 7. Contrôle neuromusculaire de la perméabilité des VAS .....	34
Figure 8. Médicaments et contrôle neuromusculaire de la perméabilité du pharynx	38
Figure 9. Rôle du « fluid shift » dans la physiopathologie des syndromes d'apnées centrales et obstructives du sommeil.....	67
Figure 10. Exemples d'enregistrements de SACS chez 3 patients (A,B,C) traités par baclofène .....	92
Figure 11. Évolution de l'IAH après une dose unique de 300 mg de gabapentine chez 8 volontaires sains .....	99
Figure 12. Résultats de polysomnographie chez un patient en cours de traitement (A), une semaine après l'arrêt (B) et un mois après l'arrêt (C) du ticagrélor .....	113
Figure 13. Représentations de distribution des scores de propension .....	122
Figure 14. Exemple de pondération par l'inverse de probabilité de traitement (IPTW) .....	124
Figure 15. Conséquences du SAOS et mécanismes intermédiaires contribuant au développement des maladies cardiovasculaires .....	126

## Liste des tables

Tableau 1. Tableau de contingence pour l'analyse cas/non-cas .....	87
Tableau 2. Principaux biais et limites des études cas/non-cas, conséquences et solutions éventuelles .....	91

## Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BCPNN	Bayesian confidence propagation neural network
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CB2	Récepteur cannabinoïde 2
CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CPB	Complexe pré-Bötzinger
EMA	European Medicines Agency
ENT	Erythrocyte nucleoside transporter
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Acide $\gamma$ -aminobutyrique
GHB	$\gamma$ -hydroxybutyrate
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
IAH	Index d'apnées hypopnées
IAC	Index d'apnées centrales
IC	Information component
IMC	Indice de masse corporelle
IPTW	Inverse probability of treatment weighting
MGPS	Multi-item gamma poisson shrinker
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OSFP	Observatoire Sommeil de la Fédération de Pneumologie
PaCO <sub>2</sub>	Pression partielle de dioxyde de carbone
PaO <sub>2</sub>	Pression partielle d'oxygène
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PPC	Pression positive continue
PRR	Proportional reporting ratio
ROR	Reporting odds ratio
SACS	Syndrome d'apnées centrales du sommeil
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SAS	Syndrome d'apnées du sommeil
SNDS	Système national des données de santé
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
SOH	Syndrome obésité-hypoventilation
THC	Delta-9-tétrahydrocannabinol
VAS	Voies aériennes supérieures

## Introduction générale

De nombreuses études ont mis en évidence l'augmentation du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire et métabolique chez les patients porteurs d'un syndrome d'apnées du sommeil (SAS) [1, 2]. L'hypoxie intermittente, associée à ce trouble respiratoire est en effet responsable de phénomènes intermédiaires délétères, tels que stress oxydant, inflammation de bas grade, insulino-résistance, hypercoagulabilité, hypertonie sympathique ou dysfonction endothéliale [3]. Les conséquences cliniques sont aujourd'hui bien documentées : hypertension artérielle résistante [4], diabète de type 2 [5], dyslipidémie et athérosclérose [6], stéatopathie métabolique [7], troubles du rythme et de la conduction [8, 9] ou encore insuffisance cardiaque [10], mais aussi des événements létaux tels qu'infarctus [11] et accidents vasculaires cérébraux [12].

Le suivi de différentes cohortes a montré une réduction de la morbidité chez les patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) sévère, correctement traités par pression positive continue (PPC) par rapport à des sujets non ou insuffisamment traités, chez l'homme [13] comme chez la femme [14]. En revanche, il n'existe à ce jour pas suffisamment de preuves pour recommander l'utilisation d'un traitement médicamenteux dans la prise en charge du SAOS [15, 16].

Au contraire, de nombreux médicaments pourraient induire ou aggraver les apnées du sommeil, même si les résultats des études sont parfois contradictoires et ne permettent pas de conclure.

Ainsi, peu de données pertinentes pour la pratique clinique sont actuellement disponibles dans le domaine de la pharmacologie des apnées du sommeil. Les essais publiés sont d'une durée limitée et ne reposent que sur de faibles effectifs, d'où l'intérêt de s'intéresser à la pharmacoépidémiologie de cette pathologie. Celle-ci permet l'étude, en conditions réelles et sur de grandes populations, de l'usage, de l'efficacité

et du risque des médicaments [17]. Bien que sa méthodologie soit observationnelle, la pharmacoépidémiologie autorise à la fois une approche descriptive et une approche comparative. Des associations entre la survenue d'effets (favorables ou indésirables) et l'exposition à un ou plusieurs médicaments peuvent ainsi être recherchées. En l'absence d'appariement des populations étudiées, la difficulté majeure réside dans la neutralisation des facteurs confondants.

Dans cette approche analytique, la méthode cas/non-cas permet l'étude des effets indésirables à partir d'une base de pharmacovigilance, en recherchant une relation de disproportionnalité entre le nombre de déclarations de SAS enregistrées avec le médicament d'intérêt, par rapport au même effet notifié dans la base pour les autres médicaments [18].

Le score de propension au contraire, permet d'estimer la relation causale entre la prise d'un médicament et l'amélioration de la sévérité des apnées. Cette méthode minimise le biais de sélection d'une étude observationnelle pour se rapprocher des conditions de comparabilité d'un essai randomisé [19].

Deux revues de la littérature étayent l'introduction de ce travail, l'une sur les liens entre médicaments et SAOS, l'autre sur le diagnostic et la prise en charge des apnées centrales du sommeil. Dans une deuxième partie, l'objectif consiste à enrichir la liste des médicaments qui pourraient induire ou aggraver des apnées du sommeil et à définir les mécanismes d'action. Enfin dans une troisième partie, ce travail s'oriente vers la prise en charge médicamenteuse du SAOS et de ses comorbidités.

## **Partie I. Physiopathologie et pharmacologie des apnées du sommeil**

### **1. Syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)**

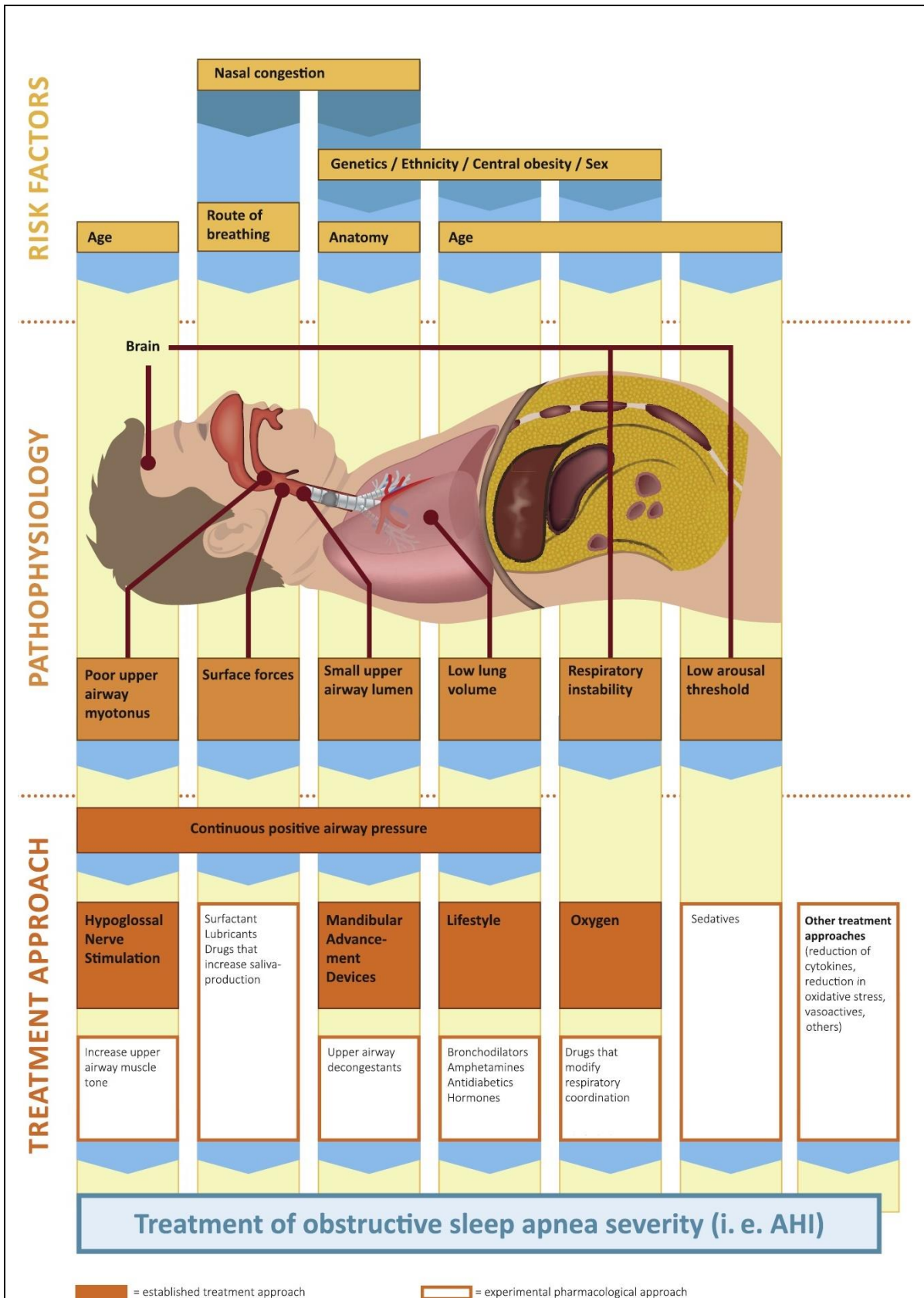
De par sa prévalence élevée (estimée à près d'un milliard de personnes dans le Monde [20]), mais surtout sa morbi-mortalité cardiovasculaire et métabolique, le SAOS constitue un problème de santé publique majeur. Il se définit par la succession de collapsus complets (apnées) et incomplets (hypopnées) des voies aériennes supérieures (VAS) au cours du sommeil. Il s'ensuit une baisse progressive de la pression partielle d'oxygène ( $PaO_2$ ) et une augmentation de la pression partielle de dioxyde de carbone ( $PaCO_2$ ), donc une hypoxie intermittente. Le collapsus se produit en regard du voile du palais et/ou en arrière de la base de la langue. Étant donné le peu de support osseux dans cette région anatomique, les muscles dilatateurs du pharynx assurent le maintien de la perméabilité des VAS. Leur tonus est augmenté pendant l'éveil, mais diminue au cours du sommeil. Une apnée survient en cas de déséquilibre entre la contraction de ces muscles, qui maintiennent les VAS ouvertes et la pression négative inspiratoire, qui tend à fermer le pharynx [21]. Après chaque apnée ou hypopnée, de micro-éveils de quelques secondes sont générés. Ils permettent d'activer les muscles dilatateurs du pharynx et de rétablir la perméabilité des VAS. Néanmoins, ces éveils répétés induisent une déstructuration du sommeil, caractérisée par une forte diminution voire une absence de sommeil profond, avec pour conséquence une somnolence diurne et une altération majeure de la qualité de vie des patients : troubles de l'humeur, de la concentration et de la mémoire, difficulté dans l'exécution des tâches quotidiennes, accidents de la route, de la vie domestique, du travail, etc.



La sévérité du SAOS est estimée par le nombre d'apnées et hypopnées par heure de sommeil (index d'apnées hypopnées (IAH)). Une apnée se définit par la cessation totale du flux d'air pendant 10 secondes au moins. Une hypopnée est une baisse de plus de 50 % du flux d'air pendant au moins 10 secondes, ou une diminution du flux associée à une désaturation en oxygène ( $> 3\%$ ) ou un micro-éveil. Un IAH  $> 5$  événements/h permet d'affirmer le diagnostic de SAOS, lorsqu'il est associé à une symptomatologie diurne, notamment évaluée par l'échelle de somnolence d'Epworth, ou à des comorbidités.

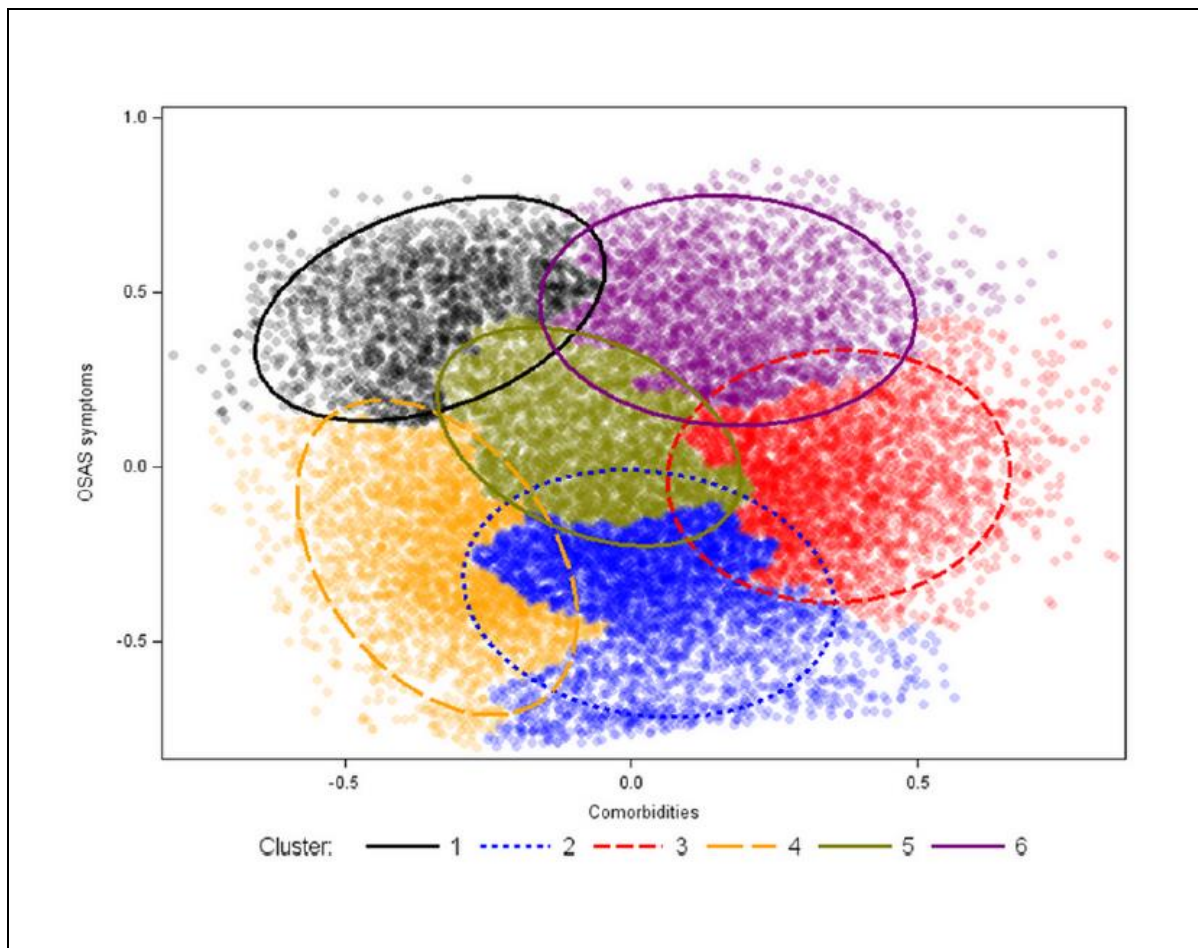
Le SAOS est une pathologie multifactorielle et hétérogène dans sa présentation clinique [22]. L'âge, l'obésité et le fait d'être un homme constituent les principaux facteurs de risque (figure 1). Plusieurs mécanismes concourent à la physiopathologie, même si leur part respective est variable d'un individu à l'autre : le rétrécissement anatomique des VAS, une instabilité de la boucle de contrôle respiratoire (*loop gain*), un seuil d'éveil abaissé ou une altération du réflexe protecteur du pharynx (figure 1). Des médicaments peuvent intervenir sur chacun de ces mécanismes (figure 1). Un même médicament peut agir sur plusieurs d'entre eux, c'est par exemple le cas de l'oxybutynine, qui améliore l'activité des muscles dilatateurs du pharynx et présente un effet sédatif [23].

Le traitement des apnées du sommeil dépend de la sévérité des symptômes et de leurs causes (figure 1). A ce jour, la ventilation par PPC constitue le traitement de référence. En cas d'apnées légères à modérées ou en cas d'intolérance à la PPC (20 à 25 % des patients), une orthèse d'avancée mandibulaire amovible peut favoriser le passage de l'air, avant d'envisager une chirurgie spécialisée. La stimulation électrique nocturne de l'hypoglosse est un protocole récent et d'autres sont à l'étude, tels que l'entraînement des muscles pharyngés.



**Figure 1. Facteurs de risque, physiopathologie et traitement du SAOS.** Adapté d'après Gaisl *et al.* [16].

La compréhension et la caractérisation des mécanismes physiopathologiques pour chaque patient, permettent d'envisager des options pharmacologiques au traitement [24]. Le phénotypage (SAOS typique avec somnolence, SAOS féminin avec insomnie, SAOS des sujets âgés avec comorbidités, SAOS des sujets jeunes avec peu de gêne diurne, etc. [25]) et l'apport des analyses de clusters (figure 2), mais aussi l'endotypage, c'est à dire la caractérisation des traits physiopathologiques de chaque patient, ouvrent ainsi la voie vers une médecine personnalisée du SAOS [26].



**Figure 2. Représentation en clusters des patients SAOS à partir de la base de données de l'Observatoire Sommeil de la Fédération de Pneumologie.** Groupe 1 : jeunes symptomatiques, groupe 2 : âgés obèses, groupe 3 : âgés, obèses et polypathologiques, groupe 4 : jeunes ronfleurs, groupe 5 : obèses somnolents, groupe 6 : obèses symptomatiques. D'après Bailly *et al.* [27].

## 1.1 Anatomie des voies aériennes supérieures

Plusieurs facteurs anatomiques concourent au rétrécissement des VAS : obésité, anomalies du massif maxillo-facial ou des tissus mous pharyngés, qualité du tissu de soutien. L'infiltration graisseuse péri-pharyngée, conséquence de l'obésité, réduit le calibre des VAS [28].

### 1.1.1. Obésité

Parmi les médicaments qui aggravent le SAOS, figurent donc les médicaments susceptibles d'entraîner une prise de poids. Il s'agit le plus souvent des **psychotropes** agissant par diminution de l'activité physique liée à leurs effets sédatifs.

De façon générale, de nombreux mécanismes peuvent être impliqués dans les prises de poids d'origine médicamenteuse : augmentation de l'appétit, de l'appétence pour le sucre, diminution du métabolisme basal, perturbations du métabolisme des glucides ou lipides, modification de la distribution des graisses, etc. Au contraire, aucun médicament ne permet de perdre du poids de façon durable et sans risque, ni de réduire les complications, notamment cardiovasculaires, liées à l'obésité, même si plusieurs études ont été menées chez des patients atteints de SAOS.

Ainsi la **sibutramine**, un anorexigène structurellement proche des amphétamines, inhibiteur de la recapture des monoamines (noradrénaline, dopamine, sérotonine) a fait l'objet de deux études. La première était un essai non contrôlé, montrant une perte de poids modérée (environ 10 %), ainsi qu'une amélioration de l'IAH [29]. La seconde néanmoins, n'a pas permis de montrer l'intérêt de la sibutramine associée à des mesures hygiéno-diététiques par rapport à la PPC [30]. Depuis, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la sibutramine a été suspendue, en raison d'une augmentation du risque de complications cardiovasculaires à long terme (dont infarctus, accidents

vasculaires cérébraux et arrêts cardiaques parfois mortels), injustifiée par rapport à son efficacité seulement modeste et transitoire sur la perte de poids.

Plus récemment, un essai incluant 45 patients atteints de SAOS modéré à sévère, a porté sur l'association de **phentermine**, un dérivé amphétaminique coupe-faim et de **topiramate**, un antiépileptique qui pourrait entraîner une perte de poids, en plus de stabiliser le contrôle respiratoire par inhibition de l'anhydrase carbonique [31]. A deux reprises, la Commission d'AMM Européenne a refusé d'autoriser cette association anorexigène dans l'obésité, soulignant que la perte de poids observée la première année, d'environ 8 à 10 %, ne s'est pas maintenue la deuxième année. Les effets indésirables étaient préoccupants : troubles cardiovasculaires, neuropsychiques et risque tératogène avec le topiramate.

Pour mémoire, divers **amphétaminiques anorexigènes** autorisés de manière imprudente ont ensuite été retirés du marché européen en raison d'effets indésirables importants, surtout cardiovasculaires : la **fenfluramine** (ex-Pondéral®) et la **dexfenfluramine** (ex-Isomeride®), la **sibutramine** donc (ex-Sibutral®), mais aussi le tristement célèbre **benfluorex** (ex-Mediator®). En France, il a fallu des années et de nombreuses victimes pour que les autorités de santé prennent la décision de ne plus exposer les personnes qui cherchent à perdre du poids aux effets nocifs des amphétaminiques anorexigènes.

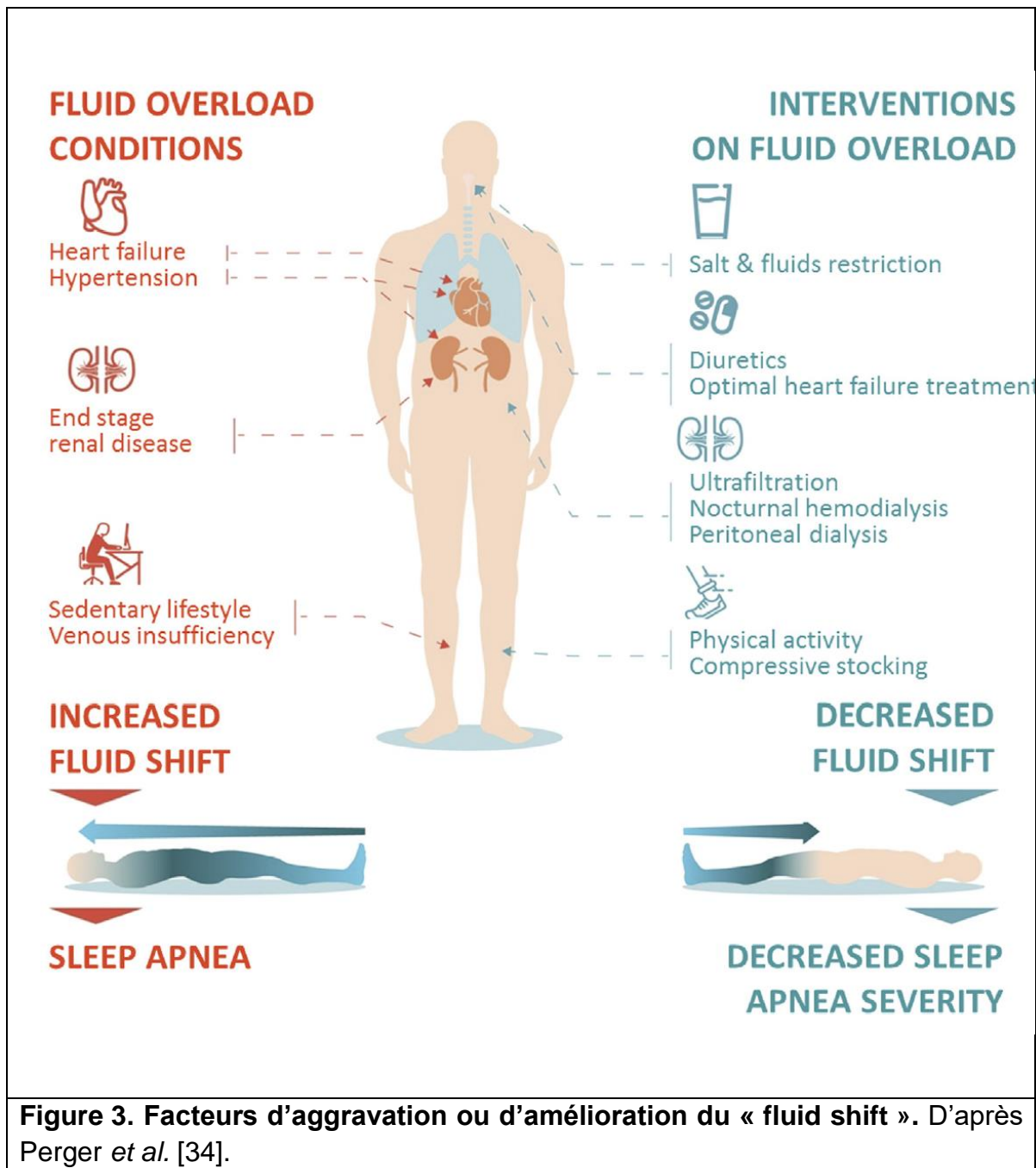
Enfin, le **liraglutide** a également fait l'objet d'un essai chez des patients atteints de SAOS, montrant une réduction significative mais modérée de l'IAH (-6,1 événements/h) [32]. Cet analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), déjà autorisé dans le diabète de type 2, a obtenu une AMM européenne chez les personnes obèses, ou en cas de surpoids avec des facteurs de risques cardiovasculaires associés. Dans quatre essais randomisés, en double aveugle versus placebo, d'une

durée de 1 an, la perte moyenne de poids due au liraglutide au-delà de l'effet placebo a été d'environ 5 % chez des patients pesant entre 100 et 118 kg, sans effet démontré sur les complications de l'obésité. Une reprise partielle du poids a été constatée dans les 3 mois suivants l'arrêt du liraglutide. Le profil d'effets indésirables regroupe des hypoglycémies parfois sévères, des troubles digestifs très fréquents (nausées, vomissements, diarrhées), des pancréatites graves et des lithiases biliaires. En pratique, la perte de poids et son maintien dans le temps reposent d'abord sur des mesures diététiques équilibrées, associées à une activité physique régulière.

### 1.1.2. Rétention hydrique

Parmi les autres causes de rétrécissement anatomique des VAS, la rétention hydrique fait l'objet d'un intérêt croissant. La prévalence du SAOS est en effet plus élevée chez les patients qui présentent une rétention hydrosodée : hypertendus [4], insuffisants cardiaques [10] ou rénaux [33], suggérant un lien de cause à effet entre rétention hydrique et obstruction des VAS au cours du sommeil (figure 3).

Le mécanisme mis en jeu est appelé « *fluid shift* » : l'excès de fluide accumulé au cours de la journée dans les membres inférieurs alors que l'individu se tient debout, est redistribué au niveau du thorax et du cou lors du passage en position allongée, favorisant ainsi le collapsus des VAS [34]. Dans ce contexte, les **diurétiques** constituent des médicaments d'intérêt (figure 3). En prévenant la rétention hydrique et le phénomène de « *fluid shift* », ils réduiraient la sévérité du SAOS. Cet effet pourrait varier selon les phénotypes cliniques des patients apnéiques et leurs comorbidités.



### 1.1.3. Congestion nasale

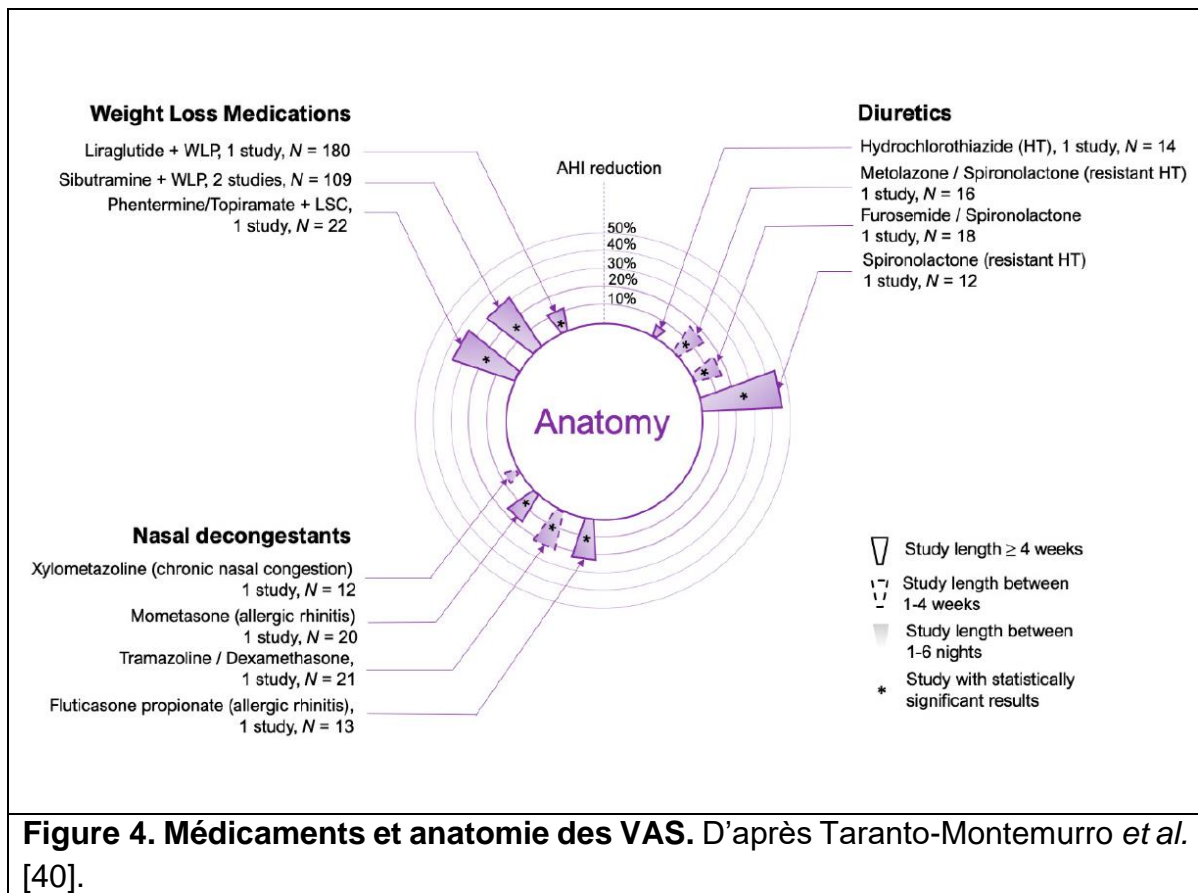
Enfin la congestion nasale, observée au cours des rhinites chroniques, pourrait augmenter le risque de collapsus pharyngé [35]. Plusieurs décongestionnants ont ainsi fait l'objet d'études dans le SAOS. Ces médicaments, utilisés par voie nasale, sont des **sympathomimétiques vasoconstricteurs** ou des **corticoïdes**.

Un vasoconstricteur, la **xylométazoline** n'a pas montré d'amélioration de la sévérité du SAOS [36], contrairement aux corticoïdes tels que la **mométasone** [37] et la **fluticasone** [38]. L'association d'un sympathomimétique et d'un corticoïde : **tramazoline** et **dexaméthasone** a également montré une réduction modeste mais significative de l'IAH [39].

Non seulement le bénéfice des vasoconstricteurs sympathomimétiques n'a pas été démontré en dehors d'une association avec un corticoïde, mais ils exposent à des troubles cardiovasculaires graves voire mortels (poussées hypertensives, accidents vasculaires cérébraux, troubles du rythme cardiaque dont fibrillations auriculaires) et à des colites ischémiques. Leur balance bénéfices-risques apparaît donc défavorable, d'autant qu'ils pourraient être utilisés au long cours dans le SAOS.



En résumé, trois stratégies pharmacologiques ont fait l'objet d'essais pour augmenter le calibre des VAS chez les patients atteints de SAOS : l'utilisation de médicaments anorexigènes, de diurétiques et de décongestionnants nasaux (figure 4).



## 1.2. Contrôle ventilatoire

Une obstruction cyclique des VAS pendant le sommeil peut survenir même en cas d'anatomie pharyngée normale. Le système respiratoire peut être assimilé à une boucle de régulation fermée (« loop »), visant à maintenir l'homéostasie de la PaO<sub>2</sub> dont dépend l'oxygénation tissulaire, et de la PaCO<sub>2</sub> dont dépend la stabilité du pH sanguin. Le fonctionnement de la boucle de contrôle respiratoire ou « loop gain » peut être résumé ainsi : la PaCO<sub>2</sub> est le régulateur principal de la respiration pendant le

sommeil. Une augmentation de son taux sanguin stimule les centres respiratoires situés dans le tronc cérébral, qui stimulent à leur tour non seulement le diaphragme et les muscles inspiratoires, mais aussi les muscles dilatateurs du pharynx (environ 50 millisecondes avant le début de l'inspiration), afin de les préparer à résister à la pression négative nécessaire pour générer le flux d'air vers les poumons. Au contraire, une diminution de la PaCO<sub>2</sub> entraîne une diminution de la commande respiratoire, qui peut disparaître si la PaCO<sub>2</sub> baisse en dessous d'un certain seuil, appelé seuil d'apnée. Suite à une faible augmentation de la PaCO<sub>2</sub>, une hypersensibilité à cette fluctuation peut aboutir à une hyperventilation inappropriée, provoquant une diminution brutale de la commande respiratoire, donc une apnée ou une hypopnée. Pendant cette apnée, la PaCO<sub>2</sub> remonte, franchit le seuil d'apnée et stimule à nouveau de façon inappropriée la ventilation (« *loop gain* » élevé), et ainsi de suite. Les phases d'apnée et d'hyperventilation se succèdent, la respiration devient instable.

### 1.2.1. Stabilisation de la commande ventilatoire

Certains médicaments pourraient avoir un effet stabilisant sur la boucle de contrôle respiratoire. C'est le cas des **inhibiteurs de l'anhydrase carbonique**, qui modifient la réponse ventilatoire au CO<sub>2</sub> (acidose métabolique transitoire) et augmentent le seuil d'apnée, tels que l'**acétazolamide** ou le **zonisamide**. Ce dernier, qui induit également une perte de poids, s'est néanmoins montré moins efficace que la PPC [41]. L'acétazolamide a montré une réduction significative du nombre d'événements respiratoires par heure de sommeil [42–44], confirmée dans une récente méta-analyse (-9,6 événements/h) [16], mais au prix d'une mauvaise tolérance à long terme. L'**oxygénothérapie** pourrait elle aussi stabiliser le contrôle respiratoire, du fait d'une diminution de la chémosensibilité [45]. Parmi les essais randomisés qui ont comparé

l'efficacité de l'oxygénothérapie versus PPC ou placebo dans le SAOS, un seul ayant inclus 13 patients a montré une réduction modeste de l'IAH [46]. Ces résultats n'étaient néanmoins pas significatifs comparés au placebo. Au total, les données actuelles montrent que l'oxygénothérapie n'a pas d'effet significatif sur la sévérité des apnées en population générale, mais certains auteurs soulignent l'intérêt de sélectionner les potentiels répondeurs à l'oxygénothérapie, notamment ceux présentant un « *loop gain* » élevé [47, 48].

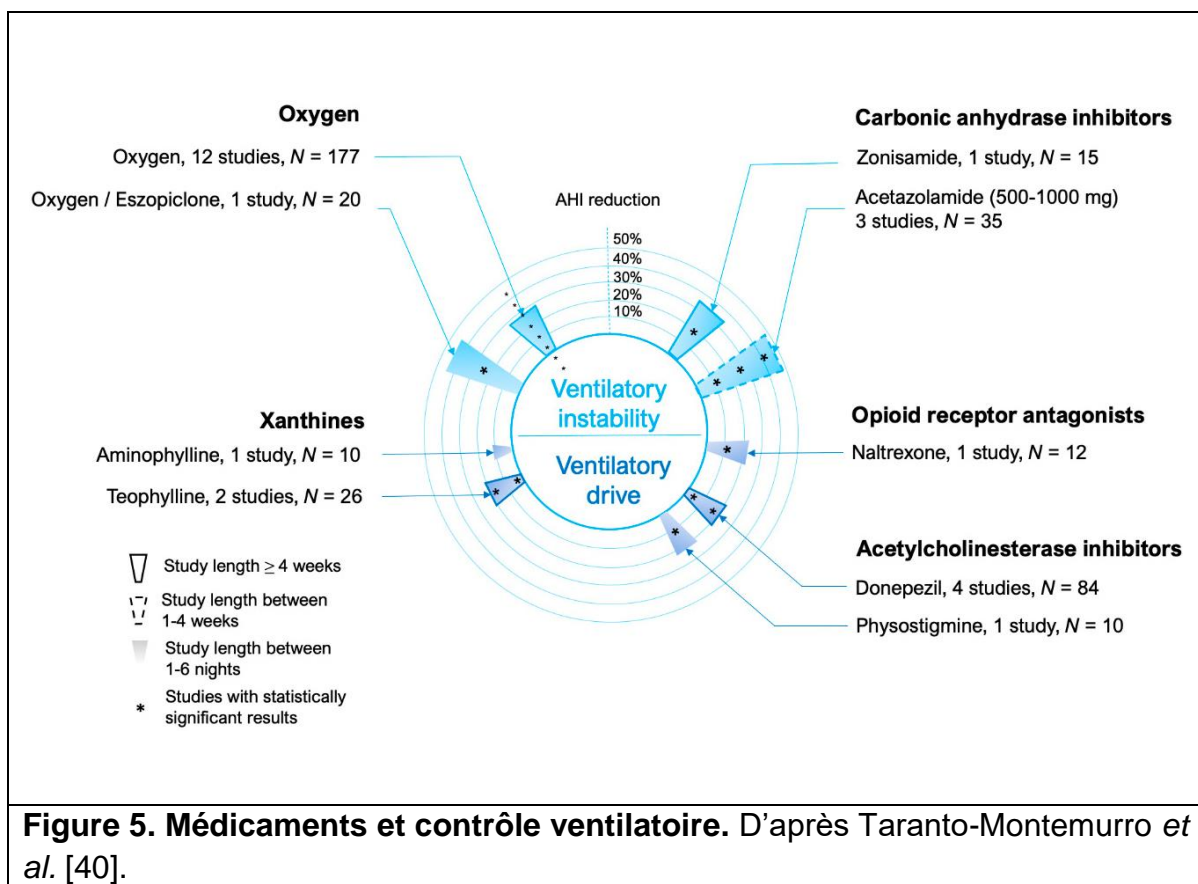
### 1.2.2. Stimulation de la commande ventilatoire

D'autres médicaments pourraient augmenter la commande ventilatoire. Ainsi, les **bases xanthiques (caféine, aminophylline et théophylline)** se comportent au niveau du système nerveux central comme des antagonistes non spécifiques des récepteurs à l'adénosine, augmentant la contractilité du diaphragme. Si les xanthines représentent aujourd'hui le traitement de référence des apnées du nouveau-né prématuré, les résultats chez les patients adultes atteints de SAOS sont moins probants. Une prise quotidienne de 800 mg de théophylline pendant un mois a permis une réduction légère mais significative du nombre d'événements obstructifs (17 % par rapport au placebo), chez 12 patients souffrant de SAOS modéré à sévère, au prix d'une dégradation de leur qualité du sommeil [49]. Néanmoins, ces résultats n'ont pas été confirmés par une méta-analyse récente [16]. Le seul essai disponible avec l'aminophylline, précurseur de la théophylline, était lui aussi non significatif [50]. La faible marge thérapeutique de la théophylline et ses nombreux effets indésirables potentiels (digestifs, cardiaques et neuropsychiques) n'encouragent pas son usage chez les patients atteints de SAOS.

La commande ventilatoire peut être déprimée de façon iatrogène, notamment par la prise d'opiacés. A l'inverse, des **antagonistes opiacés** pourraient donc stimuler la commande ventilatoire, en s'opposant au système opioïde endogène. Les essais utilisant l'IAH comme critère principal, se sont néanmoins avérés négatifs pour la **naloxone** [51, 52]. De plus, l'administration de 50 mg de **naltrexone** par voie orale chez 12 patients présentant un SAOS, n'a permis qu'une amélioration de 12 % en moyenne de l'IAH [53]. Les antagonistes opiacés entraînent par ailleurs une déstructuration préjudiciable du sommeil.

Enfin, une forte prévalence des apnées obstructives est observée chez les patients atteints d'atrophie multi-systématisée, une affection neurodégénérative sporadique de l'adulte, d'évolution progressive et de pronostic sévère. Ces apnées sont attribuées à un déficit cholinergique pontothalamique [54]. A partir de ces observations, certains auteurs ont suggéré l'intérêt des **anticholinestérasiques** dans la prise en charge du SAOS. La **physostigmine** a fait l'objet du premier essai montrant une amélioration de l'IAH de 24 % chez 10 patients atteints de SAOS, par rapport au placebo [55]. L'utilisation d'un autre inhibiteur de l'acétylcholinestérase, le **donépézil**, a aussi permis de réduire significativement l'IAH de patients atteints ou non de la maladie d'Alzheimer [56, 57]. Deux essais se sont néanmoins révélés négatifs [58, 59], tout comme les résultats d'une méta-analyse [16]. Par ailleurs, la prise d'anticholinestérasiques expose à des risques avérés (digestifs, neurologiques, psychiques et cardiaques), dont certains sont graves.

En résumé, la stratégie pharmacologique visant à stabiliser la commande ventilatoire (par utilisation d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ou d'oxygène) semble avoir montré de meilleurs résultats que celle visant à la stimuler (par utilisation de xanthines, d'un antagoniste des récepteurs aux opiacés ou d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase) (figure 5).



### 1.3. Seuil d'éveil

Les apnées ou hypopnées du sommeil se terminent fréquemment par un micro-éveil, qui permet d'activer les muscles dilatateurs du pharynx et de rouvrir les VAS. Dans d'autres cas, lorsque les muscles du pharynx parviennent à s'activer spontanément par un réflexe pharyngé, les troubles respiratoires peuvent se terminer sans micro-

éveil [60]. Cette deuxième situation est plus favorable, car la présence d'un réveil en fin d'apnée a tendance à provoquer une hyperventilation, donc une diminution de la PaCO<sub>2</sub>. Si celle-ci atteint le seuil d'apnée, la respiration risque d'être déstabilisée et de devenir périodique avec la répétition de la séquence apnée-réveil-hyperventilation-apnée. Or certains patients souffrent d'un abaissement du seuil d'éveil. La moindre obstruction au niveau de la gorge entraîne un micro-éveil, favorisant ainsi une respiration instable.

Certains **sédatifs**, non myorelaxants, pourraient permettre d'augmenter le seuil d'éveil. Les données sont néanmoins contradictoires et le lien entre augmentation du seuil d'éveil et diminution de la sévérité des apnées obstructives n'est pas formellement établi. Ainsi, aucun médicament susceptible d'augmenter le seuil d'éveil n'a montré de réduction significative de l'IAH dans une vaste méta-analyse en réseau [16]. Au contraire, l'utilisation de myorelaxants ou d'hypnotiques à longue demi-vie d'élimination, à fortes doses et au long cours, pourrait induire ou aggraver des apnées du sommeil chez certains phénotypes de patients.

### 1.3.1. Mécanismes GABAergiques

L'acide  $\gamma$ -aminobutyrique, ou GABA, est le principal neuromédiateur inhibiteur du système nerveux central. Il exerce ses effets biologiques par l'intermédiaire de deux types de récepteur, GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub>. Le premier est directement associé à un canal chlore, alors que le second est indirectement couplé à un canal cationique. Le récepteur GABA<sub>A</sub> présente un site de fixation pour les **benzodiazépines**. Plusieurs d'entre elles ont fait l'objet d'essais chez les patients atteints de SAOS. Même si certains auteurs montrent une augmentation du seuil d'éveil de l'ordre de 20 % [61], les résultats de l'ensemble de ces essais sont non significatifs en termes d'IAH

(figure 6) : **flurazépam** [62, 63], **brotizolam** [63], **triazolam** [61], **nitrazépam** [64] et **témazépam** [65–67].

Le groupe des **apparentés aux benzodiazépines** ou « **Z-drugs** » présente l'avantage d'une demi-vie d'élimination plus courte. Ces médicaments partagent néanmoins toutes les propriétés des benzodiazépines (hypnotiques, anxiolytiques, myorelaxantes, amnésiantes et antiépileptiques). Même si certains auteurs suggèrent l'absence d'effet délétère [67, 68], les données disponibles chez les patients atteints de SAOS ne montrent pas d'amélioration significative en termes de sévérité des apnées (figure 6), que ce soit pour le **zolpidem** [69, 70] ou la **zopiclone** et son isomère [67, 71–74], malgré une augmentation du seuil d'éveil de 20 à 30 %.

De plus, les risques encourus pendant et à l'arrêt du traitement par benzodiazépines ou apparentés incluent : baisse de vigilance diurne avec somnolence, chutes, altération des performances cognitives à court terme, troubles du comportement, tolérance pharmacologique, dépendance psychique et physique, mais aussi insuffisance respiratoire aiguë en cas de trouble chronique de ventilation, risque majoré chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale. Globalement, la balance bénéfices-risques de l'utilisation des benzodiazépines et apparentés dans le traitement des apnées obstructives du sommeil apparaît négative en population générale, d'autant qu'il s'agit d'une maladie chronique nécessitant une prise en charge au long cours.

D'autres médicaments GABAergiques, susceptibles d'augmenter le seuil d'éveil, ont fait l'objet d'essais chez les patients atteints de SAOS, dont l'**oxybate de sodium**. Un premier essai, portant sur 42 patients, a montré une tendance non significative à l'amélioration de l'IAH par rapport au placebo [69], alors qu'une deuxième étude, réalisée par la même équipe, a permis d'atteindre le seuil de significativité

(-8,2 événements/h) [75]. Néanmoins dans le même temps, une augmentation significative du nombre d'apnées centrales était retrouvée chez 3 patients, suggérant une forte variabilité interindividuelle de la réponse [69].

Par ailleurs, la **tiagabine** [76], un inhibiteur de la recapture du GABA, n'a pas montré d'amélioration de la sévérité du SAOS chez 14 patients traités. Au contraire, l'administration d'une dose unique de 300 mg de **gabapentine**, un analogue du GABA, a induit une augmentation significative de 84 % de l'IAH chez 8 volontaires sains de plus de 60 ans [77].

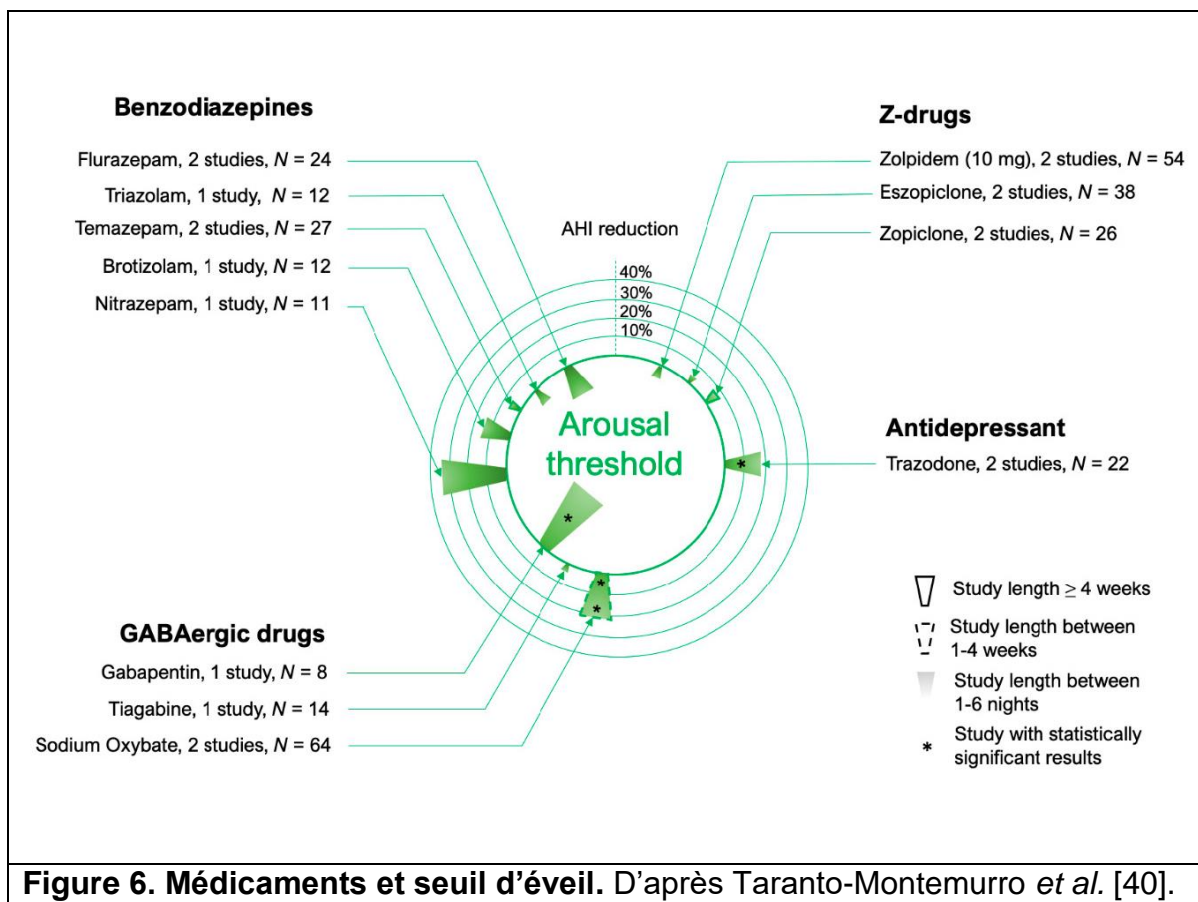
### 1.3.2. Autres mécanismes

Un seul antidépresseur sédatif, la **trazodone**, a fait l'objet d'études de bonne qualité méthodologique dans la prise en charge du SAOS. Une fois encore, les résultats sont contradictoires. Une première étude a conclu à l'absence d'amélioration de l'IAH, malgré une augmentation significative du seuil d'éveil de l'ordre de 30 % [78]. Au contraire, une autre équipe a montré une réduction significative de la sévérité des apnées de l'ordre de 26 %, sans modification du seuil d'éveil [79].

Enfin, ni le **rameltéon** [80], un agoniste des récepteurs de la mélatonine, ni la **mélatonine** elle-même [81], n'ont montré d'amélioration significative de l'IAH.



En résumé, les résultats de la stratégie pharmacologique visant à augmenter le seuil d'éveil sont pour la plupart non significatifs et parfois contradictoires (figure 6). Les fortes variabilités interindividuelles observées au cours d'une même étude, laissent penser que certains phénotypes de patients avec un seuil d'éveil abaissé pourraient bénéficier d'une prise en charge médicamenteuse, quand d'autres au contraire pourraient être aggravés. Au vu des risques d'insuffisance respiratoire aiguë associée notamment à l'usage des benzodiazépines ou de l'oxybate de sodium, cette stratégie semble inenvisageable en population générale. Ainsi en France, les benzodiazépines sont contre-indiquées en cas de SAS.



## **1.4. Contrôle neuromusculaire de la perméabilité du pharynx**

Chez certains patients, les muscles dilatateurs du pharynx s'activent spontanément pendant une apnée ou une hypopnée, ce qui permet de rétablir une respiration. Cette activation semble être provoquée d'une part par un réflexe en réponse à une diminution de la pression pharyngée et d'autre part par une augmentation de la PaCO<sub>2</sub>, qui semble capable de stimuler le muscle génioglosse (principal muscle dilatateur du pharynx) [82].

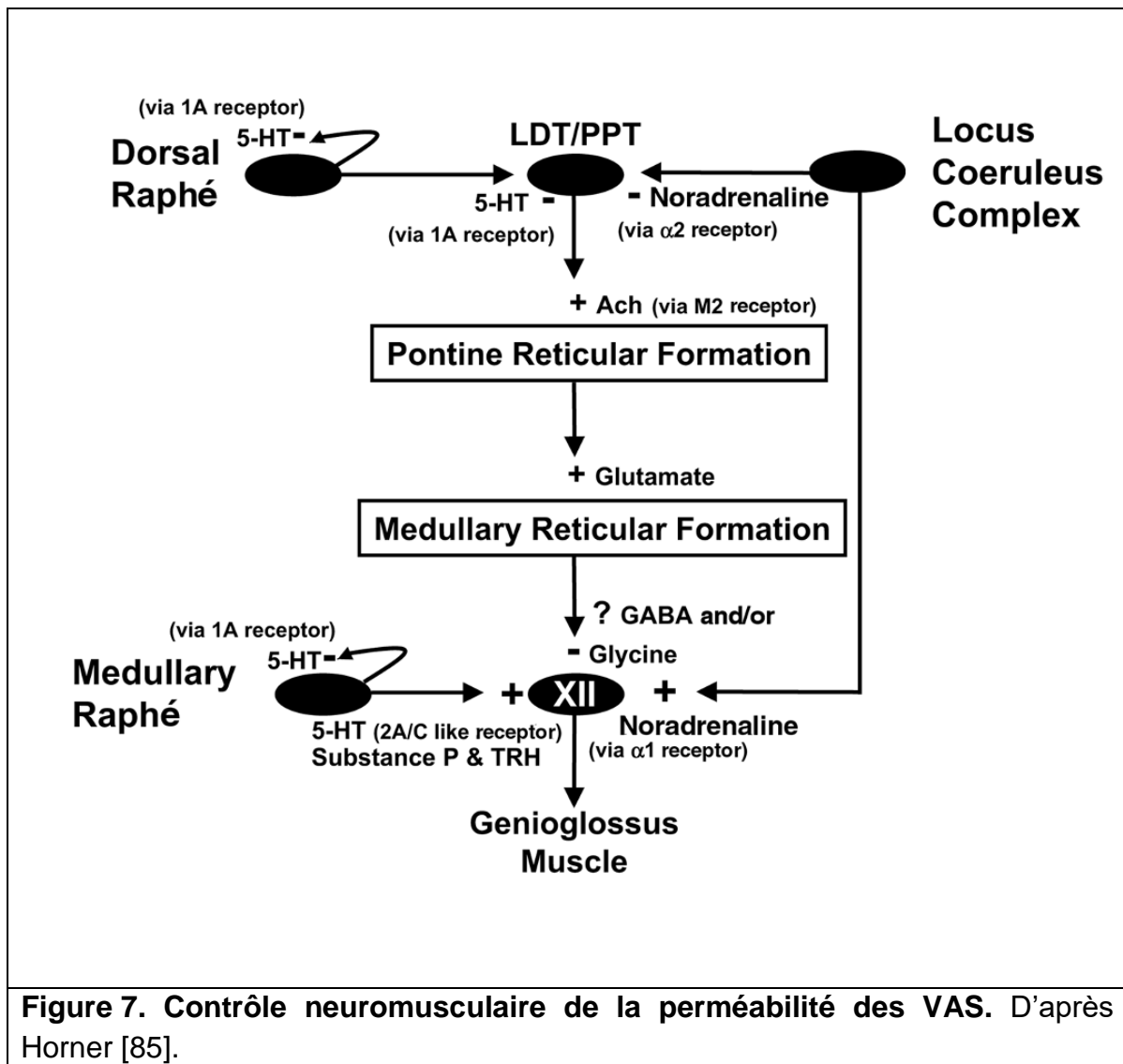
Une altération du réflexe protecteur des VAS est possible [83]. Celle-ci s'inscrit dans le contexte d'une pathologie neuromusculaire [84] ou du fait de lésions de dénervations induites par l'hypoxie intermittente et les vibrations liées au ronflement. Les patients qui ne parviennent pas à recruter ces muscles sont donc plus à risque de présenter des apnées prolongées et répétées, puisqu'elles ne peuvent se terminer que par un éveil.

Les approches pharmacologiques les plus récentes dans la prise en charge du SAOS se sont concentrées sur la modulation des activités sérotoninergiques, noradrénergiques et cholinergiques, afin d'augmenter le tonus des muscles dilatateurs du pharynx.

### **1.4.1. Mécanismes sérotoninergiques**

Les muscles des VAS sont contrôlés par plusieurs motoneurones des nerfs crâniens (XII, V, VII, IX, X, racines cervicales 1, 2 et 3). En état de veille, les neuromédiateurs connus modulant ces motoneurones sont issus d'afférences de la formation réticulaire et du *locus coeruleus* : noradrénaline, GABA et glycine (figure 7) [85]. Ces activités toniques de veille ne sont possibles que si un taux de sérotonine provenant d'afférences du noyau du raphé (médullaire et dorsal) est maintenu. Or, le sommeil est

caractérisé par l'arrêt brutal de cette commande sérotoninergique sur ces mêmes motoneurones. L'activité respiratoire nocturne est alors modulée par la noradrénaline et probablement le glutamate, issus des centres respiratoires. Chez les patients apnéiques, cette activité musculaire inspiratoire nocturne est insuffisante, d'où l'idée de maintenir pharmacologiquement la commande sérotoninergique au cours du sommeil. Le système sérotoninergique repose néanmoins sur un ensemble d'une quinzaine de récepteurs regroupés en 7 familles (5-HT<sub>1-7</sub>), qui participent à la régulation de nombreuses fonctions physiologiques. Les récepteurs 5-HT<sub>2a/c</sub> illustrent la complexité de ce système, puisque leurs effets sur la respiration diffèrent, s'ils sont situés au niveau périphérique ou central. Les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> et les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> semblent néanmoins améliorer la fonction respiratoire nocturne, quel que soit leur site de fixation [86].



La **buspirone**, un agoniste 5-HT<sub>1a</sub>, est le premier médicament sérotoninergique à avoir fait l'objet d'un essai parmi 5 patients apnéiques, montrant une amélioration de l'IAH chez 4 d'entre eux [87].

Bien que les résultats initialement observés avec la **mirtazapine**, un antagoniste 5-HT<sub>3</sub>, paraissaient prometteurs chez une douzaine de patients traités pendant 7 jours (réduction de l'IAH de l'ordre de 50 %) [88], ils n'ont pas été confirmés dans 2 essais ultérieurs, portant sur 20 et 26 patients traités par des durées plus longues (2 à 4

semaines) [89], ni par une méta-analyse [16]. Par ailleurs, le traitement était associé à une prise de poids significative après 4 semaines de traitement [89].

Parmi les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine**, le premier essai ayant étudié l'effet de la **paroxétine** était négatif en termes de sévérité des apnées, mais de faible puissance [90]. Le second a montré une réduction significative de l'IAH, mais uniquement pendant le sommeil lent [91]. Au final, une méta-analyse n'a pas montré d'effet significatif de la paroxétine [16]. Des résultats plus intéressants ont été obtenus avec la **fluoxétine**. Deux essais ont montré une réduction significative de près de 40 % de l'IAH, le premier en comparaison à un antidépresseur tricyclique la protriptyline [92], le second par rapport à un placebo et associé à l'**ondansétron**, un antagoniste 5-HT<sub>3</sub> [93]. Pourtant, l'ondansétron seul n'a pas montré d'effet significatif dans 2 essais [93, 94], résultat confirmé par une méta-analyse [16]. Enfin le **tryptophane**, acide aminé essentiel précurseur de la sérotonine, a fait l'objet d'un essai en dose unique et de faible puissance, montrant une réduction significative de la sévérité des apnées [95].

#### 1.4.2. Mécanismes noradrénergiques et cholinergiques

Les premiers essais liés aux mécanismes sérotoninergiques chez les patients atteints de SAOS ont montré une diminution modérée de l'IAH, essentiellement au cours du sommeil lent, avec une grande variabilité interindividuelle (certains des patients ayant une aggravation de leur IAH). Le peu d'amélioration de l'activité musculaire du génioglosse, notamment au cours du sommeil paradoxal, pourrait s'expliquer par la mise en action d'une ou de plusieurs voies inhibitrices des motoneurones par l'intermédiaire de différents neuromédiateurs. Des données animales ont ainsi suggéré que la perte d'activité noradrénergique jouerait un rôle clé dans la réduction de l'activité

neuromusculaire nocturne du pharynx, alors que les mécanismes sérotoninergiques ne représenteraient que 10 % environ de celle-ci [96].

Parmi les **inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline**, la **désipramine**, un antidépresseur tricyclique [97], ainsi que l'**atomoxétine**, un inhibiteur « sélectif » du transporteur présynaptique de la noradrénaline, utilisée seule [98, 99], n'ont pas montré d'amélioration significative de la sévérité des apnées. Un autre antidépresseur tricyclique, la **protriptyline**, a fait l'objet de plusieurs essais randomisés et contrôlés [42, 92, 100], dont un seul positif sur l'IAH [92]. Les résultats de la méta-analyse de ces essais sont également négatifs [16].

Ces résultats en demi-teinte ont suggéré l'existence d'une troisième voie inhibitrice des motoneurones, impliquant un autre neuromédiateur. Des données animales ont confirmé par ailleurs l'absence d'amélioration de l'activité du muscle génioglosse au cours du sommeil paradoxal, malgré l'injection de phényléphrine, un agoniste direct des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques [101]. Un mécanisme cholinergique a finalement été identifié [102].

Récemment, deux essais ont été conduits, combinant les mécanismes noradrénergique et cholinergique. Dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, réalisée chez 20 patients, l'administration par voie orale d'une association d'**atomoxétine** et d'**oxybutynine** en dose unique a provoqué une réduction significative de 63 % de l'IAH [99]. Une étude subsidiaire incluant 6 patients, durant 6 nuits, a montré des résultats équivalents. L'association de **réboxétine**, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, et de **scopolamine** (aussi appelée hyoscine), un antagoniste compétitif de l'acétylcholine, a montré une réduction moindre mais significative de la sévérité des apnées, de l'ordre de 35 % chez 12 patients traités [103].

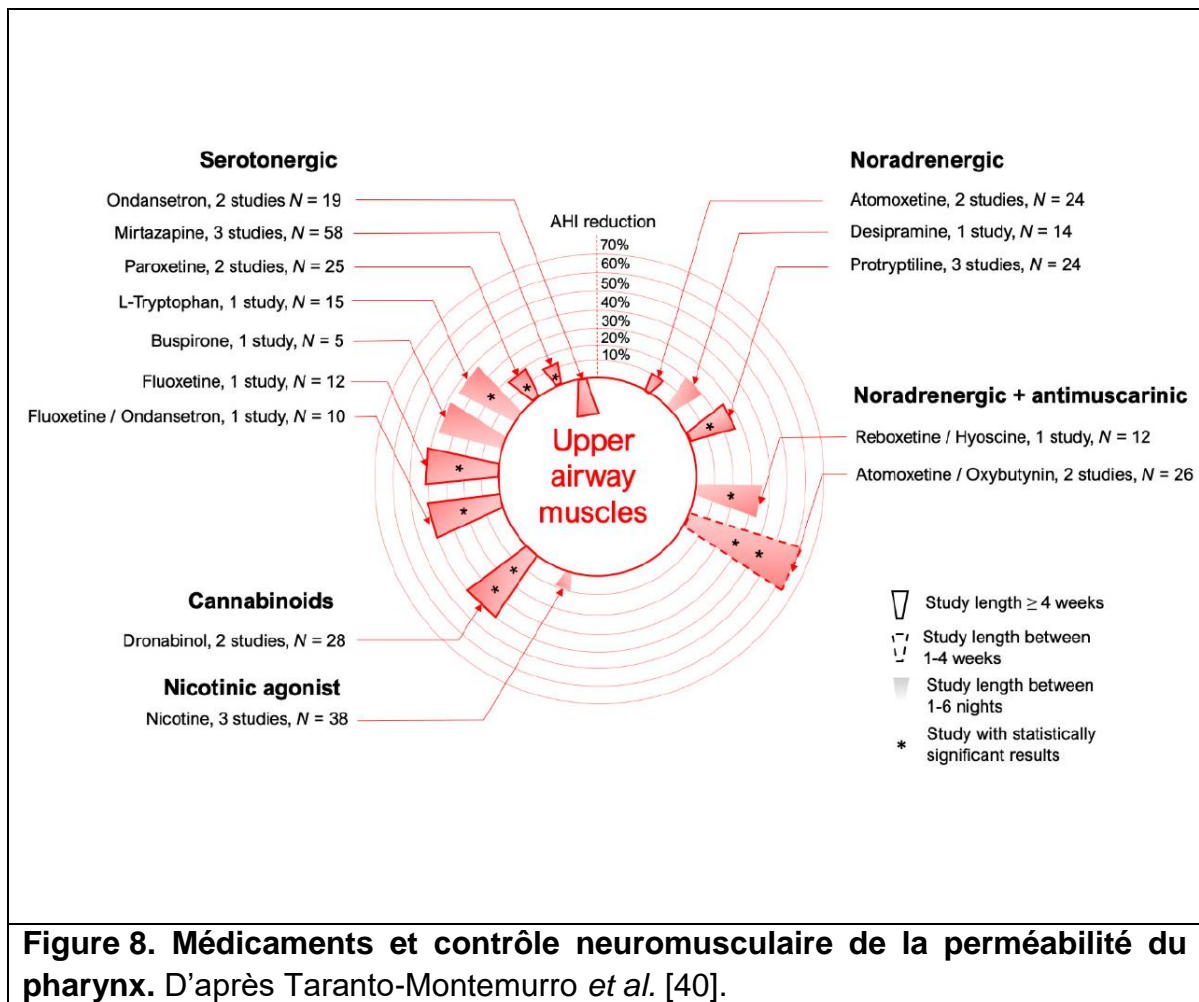
Ces résultats encourageants ne doivent néanmoins pas faire oublier le lourd profil d'effets indésirables de ces médicaments. L'atomoxétine en particulier, après avoir été évaluée sans succès dans la dépression, a été autorisée dans certains pays chez les enfants atteints d'un syndrome d'hyperactivité avec déficit de l'attention. Les principaux effets indésirables identifiés ont été des troubles digestifs, neuropsychiques, cardiovasculaires et hépatiques. Une méta-analyse de 12 essais [104] et le suivi de pharmacovigilance ont montré un risque accru de suicide. Les anticholinergiques quant à eux exposent au risque bien connu de syndrome atropinique. En association, atomoxétine et oxybutynine potentialisent leurs effets indésirables cardiovasculaires, qui doivent être pris sérieusement en considération s'agissant de patients à haut risque, notamment de troubles du rythme [8].

#### **1.4.3. Autres mécanismes**

Le **dronabinol**, un analogue de synthèse du delta-9-tétrahydrocannabinol ou THC, principal composant psychoactif du cannabis, fait l'objet d'un intérêt récent dans la prise en charge du SAOS. Il se comporte comme un agoniste partiel des récepteurs du système endocannabinoïde, certains d'entre eux (CB2) étant particulièrement représentés au niveau du noyau hypoglosse [24]. Une réduction de l'ordre de 30 % de l'IAH a été observée dans 2 essais utilisant le dronabinol [105, 106].

Malgré un effet stimulant démontré de la **nicotine** sur l'activité du muscle génioglosse chez l'animal [107], les résultats de 3 essais chez l'homme se sont avérés décevants en termes de réduction de la sévérité des apnées [108–110].

En résumé, parmi les stratégies pharmacologiques visant à augmenter le tonus des muscles dilatateurs du pharynx (figure 8), celles combinant plusieurs mécanismes (noradrénergiques et cholinergiques) semblent montrer les meilleurs résultats, suggérant l'existence de plusieurs voies inhibitrices des motoneurones au cours du sommeil. De nouveaux essais sont néanmoins nécessaires, afin de mesurer la tolérance et l'efficacité de ces associations sur une population plus large et avec une durée de traitement plus longue.





## Publication 1

### “Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea”

Jullian-Desayes I, **Revol B**, Chareyre E, Camus P, Villier C, Borel JC, Pépin JL,

Joyeux-Faure M.

*British Journal of Clinical Pharmacology* 2017; 83: 688-708.

#### Résumé

Le SAOS est caractérisé par des épisodes répétés d'apnée et d'hypopnée au cours du sommeil. On sait peu de choses de l'impact potentiel des médicaments sur ce trouble respiratoire. Si nécessaire, des mesures appropriées doivent être prises, y compris le retrait du médicament responsable ou aggravant les symptômes.

Après revue systématique de la littérature, nous identifions les médicaments en fonction de leur impact possible : ceux qui (1) peuvent aggraver le SAOS ; (2) sont peu susceptibles d'avoir un impact sur le SAOS ; (3) ceux pour lesquels les données sont rares ou contradictoires ; et (4) les médicaments ayant un effet favorable potentiel. Le niveau de preuve est classé selon : A - les essais contrôlés randomisés à forte puissance statistique ; B - les essais contrôlés randomisés à faible puissance, les études comparatives non randomisées et les études observationnelles ; C - les études rétrospectives et les cas rapportés. A l'issue de cette revue de la littérature, des recommandations cliniques sont formulées.

En résumé, les médicaments aggravant le SAOS ou responsables d'une prise de poids, qu'il convient d'éviter, sont clairement identifiés. Des médicaments tels que les apparentés aux benzodiazépines et l'oxybate de sodium doivent être utilisés avec prudence, car la littérature contient des résultats contradictoires. Enfin, d'autres essais sont nécessaires pour clarifier l'impact positif potentiel de certains médicaments sur le SAOS. Dans le même temps, les diurétiques ou autres antihypertenseurs sont utiles pour réduire la morbidité cardiovasculaire associée au SAOS.

## REVIEW

# Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea

**Correspondence** M. Joyeux-Faure, Laboratoire EFCR, CHU de Grenoble, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 09, France. Tel.: (+33) 4 7676 5516; Fax: (+33) 4 7676 5586; E-mail: mjoyeuxfaure@chu-grenoble.fr

**Received** 26 July 2016; **Revised** 7 October 2016; **Accepted** 10 October 2016

Ingrid Jullian-Desayes<sup>1,2\*</sup>, Bruno Revol<sup>1,2,3\*</sup>, Elisa Chareyre<sup>1,2</sup>, Philippe Camus<sup>4</sup>, Céline Villier<sup>3</sup>, Jean-Christian Borel<sup>1,2</sup>, Jean-Louis Pepin<sup>1,2</sup> and Marie Joyeux-Faure<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>HP2 Laboratory, Inserm U1042 Unit, University Grenoble Alps, Grenoble, France, <sup>2</sup>EFCR Laboratory, Thorax and Vessels, Grenoble Alps University Hospital, Grenoble, France, <sup>3</sup>Pharmacovigilance Department, Grenoble Alps University Hospital, Grenoble, France, and <sup>4</sup>Pneumology Department, Dijon Bourgogne University Hospital, Dijon, France

\*Equal contribution of the two first authors.

**Keywords** concomitant medications, drug effect, obstructive sleep apnoea, randomized controlled trials

Obstructive sleep apnoea (OSA) is characterized by repeated episodes of apnoea and hypopnoea during sleep. Little is known about the potential impact of therapy drugs on the underlying respiratory disorder. Any influence should be taken into account and appropriate action taken, including drug withdrawal if necessary. Here, we review drugs in terms of their possible impact on OSA; drugs which (1) may worsen OSA; (2) are unlikely to have an impact on OSA; (3) those for which data are scarce or contradictory; and (4) drugs with a potentially improving effect. The level of evidence is ranked according to three grades: A – randomized controlled trials (RCTs) with high statistical power; B – RCTs with lower power, non-randomized comparative studies and observational studies; C – retrospective studies and case reports. Our review enabled us to propose clinical recommendations. Briefly, agents worsening OSA or inducing weight gain, that must be avoided, are clearly identified. Drugs such as 'Z drugs' and sodium oxybate should be used with caution as the literature contains conflicting results. Finally, larger trials are needed to clarify the potential positive impact of certain drugs on OSA. In the meantime, some, such as diuretics or other antihypertensive medications, are helpful in reducing OSA-associated cardiovascular morbidity.

## Tables of Links

TARGETS		
GPCRs [2]	Enzymes [3]	Other protein targets [5]
Adrenoceptor	Acetylcholinesterase	TNF- $\alpha$
Angiotensin II receptor	Angiotensin-converting enzyme	
$\delta$ -receptor (opioid receptor)	Carbonic anhydrase	
Melatonin receptor	Transporters [4]	
$\mu$ -receptor (opioid receptor)	H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPases	

LIGANDS			
Acetazolamide	Flurazepam	Naltrexone	Salmeterol
Adalimumab	Furosemide	Nebivolol	Sodium oxybate
Atenolol	Gamma aminobutyric acid	Nicotine	Spironolactone
Baclofen	Infliximab	Ondansetron	Temazepam
Budesonide	Interleukin-6	Paroxetine	Testosterone
Cilazapril	Isoflurane	Perindopril	Theophylline
Clonidine	Losartan	Phentermine	Topiramate
Desflurane	Medroxyprogesterone	Physostigmine	Triazolam
Donepezil	Metoprolol	Propofol	Valsartan
Enalapril	Mibefradil	Propranolol	Xylometazoline
Eszopiclone	Mirtazapine	Protriptyline	Zolpidem
Etanercept	Mometasone	Ramelteon	Zonisamide
Fentanyl	Morphine	Ramipril	
Fluoxetine	Naloxone	Remifentanil	

These Tables list key protein targets and ligands in this article that are hyperlinked to corresponding entries in <http://www.guidetopharmacology.org>, the common portal for data from the IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY [1], and are permanently archived in the Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16 [2–5].

## Introduction

Obstructive sleep apnoea (OSA) is a common clinical condition characterized by repeated episodes of apnoea and hypopnoea during sleep [6]. Pathophysiological mechanisms are manifold, including compromised pharyngeal anatomy (adipose tissue deposition, local inflammation, rostral fluid shift/oedema) [7–9], inadequacy of the upper airway muscles to stiffen/dilate the airway and maintain its patency in response to an increase in ventilatory drive [10, 11], and, finally, poor upper airway reflexes [12]. The standard therapy of continuous positive airway pressure (CPAP) is efficient in improving OSA and in reducing its associated comorbidities, in compliant patients. Nevertheless, the impact of CPAP when assessed using cardiometabolic biomarkers remains unclear [13]. However, patients often cannot tolerate CPAP, which can produce general discomfort or troublesome nasal symptoms (e.g. congestion, rhinorrhoea), leading to poor adherence [14, 15]. Thus, alternative options need to be developed and pharmacological therapies are an obvious approach. However, little is known about the possible influence of commonly used drugs on OSA. The aim of this review was to investigate this field, because any drug having a potential impact on OSA should be evaluated during the workup for OSA in any patient.

In this review we divide drugs into four categories, those which (1) may worsen OSA; (2) are unlikely to have an impact on OSA; (3) for which data are scarce or contradictory; and (4) drugs with a possible positive effect.

We searched the Medline database for all studies mentioning drugs [using International Nonproprietary Names (INN)] and looking at an effect on OSA. Nineteen Medical

Subject Headings (MeSH) classes are referenced under 'THERAPEUTIC USES', covering the entire pharmacopoeia, such as 'central nervous system (CNS) agents' or 'respiratory system agents'. Thus, we used the search equations: 'each MeSH class' AND 'OSA' to identify drug class of interest. Then, for each marketed drug, we used the search equations: 'INN' AND 'apnoea/apnea', 'INN' AND 'OSA' and 'INN' AND 'sleep-disordered breathing (SDB)'. Indeed, OSA is by far the most common form of SDB that regroups several chronic conditions in which partial or complete cessation of breathing occurs many times throughout the night, resulting in daytime sleepiness or fatigue that interferes with a person's ability to function and reduces quality of life. We repeated searches until no additional articles were found. No language or date filter was used. Thereby we consider this work as a systematic review. Inclusion criteria were: (i) clinical trial; (ii) evaluation of effect on variables measured by polysomnography (the reference examination for the OSA diagnosis) such as the apnoea-hypopnoea index (AHI), oxygen desaturation index (ODI), respiratory disturbance index, minimum nocturnal oxygen saturation (SaO<sub>2min</sub>) and time spent with an SaO<sub>2</sub> < 90%. The level of evidence was rated using three grades: A – randomized controlled trials (RCTs) ( $\geq 20$  patients or 10 patients for a cross-over design) and meta-analyses of RCTs; B – RCTs (<20 patients), observational and non-randomized comparative studies; and C – retrospective studies, case reports and comparative studies with biases. We discuss all grade A studies and all the relevant studies we found are included in the tables. Most of the studies we quote are referenced in the Pneumotox database, a website referencing literature of drug-induced respiratory disease (available online at <http://www.pneumotox.com/>).

### Drugs which may worsen OSA

Opioids [16–20], benzodiazepines [21–25], baclofen [26–28], testosterone [29–32] and drugs inducing weight gain [33] are suspected to worsen sleep apnoea (Table 1).

**Opioids and opiates.** Opioids are known CNS respiratory depressants, but the mechanisms responsible for SDB are poorly understood. The opiate respiratory disturbances are mainly due to the activation of the  $\mu$ - and  $\delta$ -subtypes of receptor and involve specific types of respiratory-related neurons in the ventrolateral medulla (in particular the Pre-Böttinger Complex), regulating the respiratory rhythm. Synthetic opiates with affinity for either the  $\mu$ - or the  $\delta$ -receptor subtype suppress all parameters of effective breathing. They depress rate and depth of respiration, induce chest and abdominal wall rigidity, reduce upper airway patency and blunt respiratory responsiveness to carbon dioxide and hypoxia [34]. Sleep apnoea induced by opioids is characterized by a combination of obstructive apnoeas and central SDB. Some 75–85% of patients treated by opioids have at least mild sleep apnoea that is severe in 36–41% of cases [10, 11], depending on the dose [19]. In an RCT that included 19 mild OSA patients, **remifentanyl** for one night induced no change in AHI (the number of obstructive apnoeas decreased and the number of central apnoeas increased), a decrease in  $\text{SaO}_{2\text{min}}$  and an increase in the total arousal index [20]. Opioids cause relaxation of the tongue and upper airway muscles, which may cause airway obstruction once the patient falls asleep [35], and the resulting weakness of upper airway muscles may exacerbate OSA. OSA patients receiving opioids such as **morphine** or **fentanyl** for chronic management of pain or other symptoms associated with chronic obstructive pulmonary disease or lung cancer may be at risk of adverse effects related to respiratory depression [36, 37]. Long-term opioid therapy seems to induce SDB by increasing the number of central apnoeas and decreasing the number of obstructive apnoeas [38].

**Benzodiazepines.** A Cochrane review has recently investigated the effects of hypnotic and sedative drugs (**eszopiclone**, **zolpidem**, **flurazepam**, **temazepam**, **nitrazepam**, **triazolam**, **sodium oxybate** and **ramelteon**) compared to placebo in OSA patients [12]. That review revealed no worsening of OSA (a significant increase in AHI) with any of the studied drugs. However, flurazepam and triazolam significantly lowered nighttime  $\text{SaO}_2$ , whereas nitrazepam did not change AHI [22].

**Myorelaxants.** **Baclofen** is a centrally acting gamma aminobutyric acid B agonist prescribed as a muscle relaxant and antispasmodic agent. Despite its usage in the management of alcohol dependence, there is a growing caution concerning baclofen use. Baclofen provokes upper airway collapse during sleep worsening OSA and affecting central apnoeas or hypoventilation during sleep by depressing respiratory drive [26]. Although the negative impact on sleep apnoea awaits further confirmation, it seems prudent to avoid baclofen in OSA patients.

**Testosterone.** The detrimental effect of **testosterone** on OSA is consistent with the higher prevalence of OSA in men than in women. In men with no history of sleep apnoea, testosterone increased AHI and prolonged hypoxemia time [29]. Moreover, testosterone worsened SDB, increasing the time spent with an  $\text{SaO}_2 < 90\%$  [31].

**Drugs inducing weight gain.** Obesity is the principal risk factor for OSA. About 70% of OSA patients are obese and 40% of the obese have sleep apnoea [39, 40]. There is evidence that systemic inflammatory mediators associated with obesity and the localization of adipose tissue deposits may exacerbate pharyngeal mechanisms that mediate collapsibility and increase susceptibility to OSA [7, 8]. Conversely, OSA may predispose the individual to weight gain [8, 41]. Several medications (atypical antipsychotics in particular, antidepressants, anticonvulsants, antidiabetic drugs, antihistamines,  $\beta$ - and  $\alpha$ -adrenergic blockers) are associated with weight gain [33] that can induce or exacerbate OSA. Nevertheless, alternative drugs are available (Table 2). For example, weight increase was significantly greater in patients on long-term paroxetine compared to those treated with fluoxetine or sertraline [42].

### Drugs with probably no impact on OSA

For some drugs there is no clear evidence of a positive or negative impact on OSA. This is often because there is only a small number of, or inconclusive, studies, despite mechanisms having been proposed (Table 3).

#### Antihypertensive drugs

**Angiotensin II receptor blockers.** Angiotensin II receptor blockers seem to have a limited impact on OSA. In hypertensive OSA patients the use of **valsartan** or **losartan** had no effect on AHI [43, 44].

**Beta-blockers.** Beta-blockers seem to have variable effects on OSA [43–46], possibly according to the selectivity of their action on adrenoceptor subtypes. Treatment with **atenolol** or **nebivolol** had no effect on AHI in hypertensive OSA patients [43, 44]. One study (grade B) reported a reduction in AHI with **metoprolol** [46]. We found no study that investigated the effects of **propranolol** on OSA, although the associated weight gain may exacerbate OSA (see section ‘Drugs inducing weight gain’ above) [33]. Beta blocker safety is reassuring in light of their beneficial effect in coronary artery disease patients.

**Calcium channel antagonists.** The single RCT investigating the use of **mibefradil** in OSA reported no change in AHI [47].

**Nicotine.** **Nicotine** is a breathing stimulant that increases muscle activity and dilates the upper airway. The use of nicotine gum at bedtime was reported to prevent OSA in the first 2 h of sleep [48], although two subsequent RCTs concluded that nicotine had no effect on AHI [49, 50].

**Anaesthetic agents.** OSA has become a major concern for anaesthetists [51, 52]. A systematic review highlighted

**Table 1**  
Drugs that worsen sleep apnoea

Class	Considered mechanism	Molecules	Authors	Type of study	Outcomes	Level of evidence				
<b>Opioids and opiates</b>	Mixed apnoea: obstructive (by increase in the upper airway collapse during sleep) and central (by depressant effect on respiratory drive)	Fentanyl	Ostermeier <i>et al.</i> , [16]	Series of cases	3 sudden respiratory arrests	C				
		Morphine	Orlov <i>et al.</i> , [17]	Systematic review 5 studies of low-quality evidence: 3 case reports and 2 retrospective chart reviews 121 patients	6 cardiorespiratory complications (3 deaths, 1 cardiorespiratory arrest, and 2 episodes of severe respiratory depression)	B				
			Wang <i>et al.</i> , [18]	Small comparative study (before and after a single dose of 30 mg oral morphine) 10 mild-to-moderate OSA patients	Higher CO <sub>2</sub> recruitment threshold and improvement in sleep time with SaO <sub>2</sub> < 90%	B				
		Methadone	Webster <i>et al.</i> , [19]	Observational study 140 chronic pain patients	Increased dosage of methadone associated with more severe sleep apnoea	B				
<b>Benzodiazepines</b>	Central apnoea: CNS depressants	Remifentanyl	Bernards <i>et al.</i> , [20]	RCT (remifentanyl infusion vs saline infusion) 19 mild OSA	Number of central apnoeas increased Decrease in minimum SaO <sub>2</sub>	A				
		Flurazepam	Cirignotta <i>et al.</i> , [21]	RCT crossover (20 mg zolpidem, 30 mg flurazepam and placebo for 1 night) 12 mild OSA patients	Increase in AHI but not significant Decrease in minimum SaO <sub>2</sub>	A				
		Nitrazepam	Højjer <i>et al.</i> , [22]	RCT crossover (5 and 10 mg/night vs placebo for 3 nights) 11 OSA patients	No change in apnoea index or minimum SaO <sub>2</sub>	A				
		Temazepam	Camacho and Morin, 1995 [23] Wang <i>et al.</i> , [24]	RCT (1.5–30 mg/day vs placebo for 8–10 weeks) 15 elderly patients with insomnia and mild OSA RCT crossover (10 mg vs placebo for 1 night) 20 OSA patients	No change in RDI No change in AHI and minimum SaO <sub>2</sub>	B A				
		Triazolam	Berry <i>et al.</i> , [25]	RCT crossover (0.25 mg vs placebo for 1 night) 12 severe OSA patients	Increase in AHI but not significant Decrease in minimum SaO <sub>2</sub>	A				
		<b>Myorelaxants</b>	Mixed apnoea	Baclofen	Finnimore <i>et al.</i> , [26] Perogramvros <i>et al.</i> , [27]	RCT (25 mg/day of baclofen for 1 week) 10 mild OSA Case report	No change in RDI Severe central sleep apnoea with an AHI of 81.6/h after introduction of baclofen, disappearance of the central apnoeas after withdrawal and reappearance after reintroduction	B C		
				Baclofen + diazepam	Ayas <i>et al.</i> , [28]	Observational study 197 persons with chronic spinal cord injury	Greatest risk of snoring occurred in patients treated with diazepam alone or baclofen + diazepam and with a BMI at or above the median	B		
				<b>Male hormone</b>	Obstructive apnoea: increase in upper airway collapsibility	Testosterone	Liu <i>et al.</i> , [29] Schneider <i>et al.</i> , [30]	RCT (3 injections of im testosterone vs placebo) 17 men with no history of OSA 11 hypogonadal subjects both on and off testosterone-replacement therapy	Increased AHI by >50% and prolonged duration of hypoxemia Increase in AHI	A B
						Flutamide	Stewart <i>et al.</i> , [32]	RCT (3 im injections of 1000 mg testosterone vs placebo, 18 weeks) 21 obese OSA men 8 men with sleep apnoea, 1 week	Increase in sleep time with SaO <sub>2</sub> < 90% at 6–7 weeks No change in RDI or chemoresponsiveness to hypoxia and hypercapnia	A B

AHI, apnoea hypopnoea index; BMI, body mass index; im, intramuscular; OSA, obstructive sleep apnoea; RCT, randomized controlled trial; RDI, respiratory disturbance index; SaO<sub>2</sub>, oxygen saturation

Table 2

Drugs that produce weight gain and alternative agents (adapted from Kushner *et al.*, 2014 [33])

Category	Drugs that cause weight gain	Possible alternatives
<b>Neuroleptics</b>	Thioridazine, haloperidol, olanzapine, quetiapine, risperidone, clozapine	Ziprasidone, aripiprazole
<b>Tricyclic antidepressants</b>	Amitriptyline, nortriptyline, imipramine, doxepin	Protriptyline, bupropion, nefazodone
<b>Monoamine oxidase inhibitors</b>	Phenelzine	
<b>Selective serotonin reuptake inhibitors</b>	Paroxetine	Fluoxetine, sertraline
<b>Other antidepressants</b>	Mirtazapine	
<b>Anticonvulsants</b>	Valproate, carbamazepine, gabapentin	Topiramate <sup>a</sup> , lamotrigine, zonisamide <sup>a</sup>
<b>Antidiabetic drugs</b>	Insulin, sulfonylureas, thiazolidinediones	Acarbose, sitagliptin, saxagliptin, canagliflozin, dapagliflozin, pramlintide, exenatide, liraglutide, miglitol, metformin, orlistat
<b>Antihistamines</b>	Cyproheptadine	Inhalers, decongestants
<b><math>\beta</math>- and <math>\alpha</math>-adrenergic blockers</b>	Propranolol, doxazosin	ACE inhibitors <sup>b</sup> , calcium channel blockers
<b>Steroid hormones</b>	Contraceptives, glucocorticoids, progestational steroids	Barrier methods, nonsteroidal anti-inflammatory agents

ACE, angiotensin-converting enzyme

<sup>a</sup>Drugs avoiding weight gain and improving OSA<sup>b</sup>Drugs avoiding weight gain but worsening OSA

adverse effects of the currently available anaesthetics and in patients with known OSA undergoing elective surgery [53, 54].

**Propofol** administered along with **isoflurane** decreased ODI in the immediate postoperative period [55]. However, an RCT with propofol, **desflurane**, and **remifentanyl** reported no change in ODI in OSA patients [56]. There are few studies assessing the effect of anaesthesia on the patency of the upper airway in patients with OSA and they rarely compare agents; however, the impact is probably marginal [55–62].

*Melatonin-related drugs.* Two RCTs concluded that **ramelteon**, a melatonin receptor agonist used for the treatment of insomnia had no effect on the number of central, obstructive or mixed apnoea episodes in OSA patients [63, 64].

*Drugs that induce weight loss.* The effects of drugs that induce weight loss on OSA are summarized in Table 4. In particular, **carbonic anhydrase inhibitors** improve OSA by promoting ventilation via chemosensory mechanisms [65] and have an indirect effect on obese patients through weight loss. Many molecules for weight reduction are in development. Nevertheless, it should be remembered that pharmacological approaches to weight loss have a limited effect (10% weight loss is rarely achieved), a rebound effect when stopped (with subsequent weight gain) and serious safety concerns. Indeed, weight regulation is highly complex and involves numerous metabolic mechanisms. A pharmacological strategy alone probably has hardly any impact.

Antiepileptic drugs. In obese patients with moderate to severe OSA, a combination of **topiramate** and **phentermine** decreased AHI correlated to weight loss [66]. Multifactorial causes, including weight loss, but also changes in serum bicarbonate concentration and pH, may account for the beneficial effects of topiramate on OSA [67]. In overweight/obese OSA patients **zonisamide** decreased AHI and ODI, but was less effective than CPAP treatment [68].

Thyroid hormone. The weight loss induced by thyroid hormone replacement therapy [69] and the link between hypothyroidism and OSA [70, 71] would suggest that thyroid hormone can slightly improve OSA [72–74].

*Other drugs.* **Ondansetron** [75], **clonidine** [76] and **almitrine** [77] appear to induce no change in AHI, but larger studies are needed.

### Drugs with an unresolved impact on OSA

Table 5 lists drugs whose impact on OSA needs to be clarified.

*'Z' drugs (eszopiclone and zolpidem).* 'Z' drugs are a group of non-benzodiazepine drugs with effects similar to benzodiazepines (gamma aminobutyric acid agonist), and most of whose names start with the letter 'Z'. Surprisingly, some CNS depressants (sedatives and tranquilizers) such as 'Z' drugs might improve SDB by raising the low respiratory arousal threshold observed in OSA patients. While **zolpidem** did not change AHI, it significantly lowered SaO<sub>2min</sub> [21, 78–80].

**Table 3**  
Drugs with no demonstrated impact on OSA

Class	Considered mechanism	Molecules	Authors	Type of study	Outcomes	Level of evidence		
<b>Antihypertensive drugs</b>		Losartan	Kraiczi <i>et al.</i> , [43]	RCT (treatment in sequence of 6 weeks with two of the five agents (balanced incomplete block design)) 40 hypertensive OSA	No change in AHI	A		
		Valsartan	Heitmann <i>et al.</i> , [44]	RCT (nebivolol 5 mg or valsartan 80 mg once daily) 31 hypertensive OSA	No change in AHI	A		
		Atenolol	Kraiczi <i>et al.</i> , [43]	RCT	No change in AHI	A		
		Heitmann <i>et al.</i> Planès <i>et al.</i>	Heitmann <i>et al.</i> , [44]	RCT	No change in AHI	A		
			Planès <i>et al.</i> , [45]	31 hypertensive OSA Comparative study: 2 treatment period of 21 days involving placebo followed by celiprolol (200 mg/day)	No change in AHI	B		
		Metoprolol	Mayer <i>et al.</i> , [46]	7 hypertensive patients OSA RCT (metoprolol 100 mg daily vs cilazapril 2.5 mg daily) 12 OSA	Reduced AHI in the 2 groups	B		
		Clonidine	Issa, 1992 [76]	RCT (0.2 mg clonidine daily at bedtime for 10 days compared with 2 control and 2 placebo nights) 8 OSA men	No change in AHI	B		
		Mibefradil	Heitmann <i>et al.</i> , [47]	RCT (mibefradil 50 mg or placebo orally for 8 days) 48 OSA	No change in AHI	A		
		<b>Analeptic agent</b>	Stimulates breathing by activating peripheral chemoreceptors	Almitrine	Mangin <i>et al.</i> , [77]	RCT (oral 200 mg dose) 9 OSA	No change in AHI	B
		<b>Nicotinic receptor agonists</b>	Breathing stimulant, dilate the upper airway	Nicotine	Gothé <i>et al.</i> , [48]	8 OSA	Eliminate OSA during the first 2 h of sleep No change in AHI	C
	Davila <i>et al.</i> , [49]			RCT (placebo or active patch 11 mg over a 24-h period) 20 nonsmoking subjects	No change in AHI	A		
	Zevin <i>et al.</i> , [50]			RCT (2 doses of nicotine tooth patch 2 mg and 4 mg in a randomized order) 10 OSA	No change in AHI	B		
<b>Anaesthetic agents</b>	Mixed apnoea: depression of the upper airway muscles, laryngospasm	Propofol, desflurane and remifentanyl	Ahmad <i>et al.</i> , [56]	31 OSA patients and 9 non-OSA patients	No difference in ODI, total hypoxic episodes between OSA and non-OSA groups	A		
		Propofol vs isoflurane	Hendolin <i>et al.</i> , [55]	RCT (propofol-nitrous oxide-fentanyl or thiopentone-isoflurane-nitrous oxide-fentanyl)	Decrease in spontaneous breathing and O <sub>2</sub> saturation in isoflurane group	A		

(continues)

**Table 3**

(Continued)

Class	Considered mechanism	Molecules	Authors	Type of study	Outcomes	Level of evidence
		Propofol vs sevoflurane	Simons <i>et al.</i> , [57]	41 patients undergoing uvulopalatopharyngoplasty RCT (propofol vs sevoflurane) 12 healthy volunteers	Both anaesthetics increase upper airway collapsibility in a dose-dependent manner with no difference at equivalent anaesthetic concentrations	B
		Fentanyl + propofol + cisatracurium and maintained by desflurane or isoflurane + remifentanyl	Elkermann <i>et al.</i> , [58]	Observational prospective study 100 morbidly obese undergoing bariatric surgery: 36 OSA patients and 64 non-OSA patients	Weight loss surgery represents a risk to desaturate during anaesthesia induction. A history of OSA does not increase this risk.	B
		Propofol, midazolam, fentanyl, ketamine and propofol	Iwama and Suzuki, [59]	Case report	No adverse events	C
		Fentanyl and midazolam	Miller and Gerhardt, [60] Cillo and Finn, [61]	Case report Retrospective review 15 patients undergoing uvuloplasty for snoring or mild OSA	No period of apnoea noted No airway obstruction or respiratory distress (no change in SaO <sub>2</sub> )	C B
		Ketamine	Brown, [62]	Case report	Decrease in wheeze and airway pressure during mechanical ventilation	C
<b>Melatonin-related drugs</b>		Ramelteon	Kryger <i>et al.</i> , [63]  Gooneratne <i>et al.</i> , [64]	RCT crossover (ramelteon 16 mg vs placebo for one night each with 5–12 days' washout) 26 mild to moderate OSA patients RCT (ramelteon 8 mg ( <i>n</i> = 8) or placebo ( <i>n</i> = 13) for 30 days) 21 OSA patients	No significant change in AHI or in mean SaO <sub>2</sub>  No change in AHI	A  A
<b>Antiemetic</b>		Ondansetron	Stradling <i>et al.</i> , [75]	RCT (ondansetron 16 mg vs placebo) 10 OSA patients	No change in AHI	B

AHI, apnoea hypopnoea index; ODI, oxygen desaturation index; OSA, obstructive sleep apnoea; RCT, randomized controlled trial; RDI, respiratory disturbance index; SaO<sub>2</sub>, oxygen saturation



**Table 4**

Drugs inducing weight loss

Class	Considered mechanism	Molecules	Authors	Type of study	Outcomes	Level of evidence
<b>Antiepileptic drugs</b>	Weight loss	Zonisamide	Eskandari et al., [68]	RCT (zonisamide 300 mg/day (n = 16) or placebo (n = 16) or CPAP (n = 15) for 4 weeks)	Decrease in AHI and oxygen saturation with zonisamide but CPAP treatment is superior	A
		Topiramate + phenentermine	Winslow et al., [66]	47 overweight/obese patients with OSA RCT (topiramate 92 mg/day and phenentermine 15 mg/day (n = 22) or placebo (n = 23) for 28 weeks)	Decrease weight and AHI with a significant correlation between these 2 changes	A
		Topiramate	Weber, [67]	45 obese patients with moderate to severe OSA Case report (topiramate 100 mg/day) Moderate OSA	Decrease AHI of 70% without changes in body weight	C
<b>Thyroid hormones</b>	Weight loss	Thyroxine	Rajagopal et al., [72]	Thyroxine replacement therapy 3–12 months 9 hypothyroid patients with OSA	Reduction in AHI No change in body weight	B
			Hira and Sibal, [73]	Thyroxine, 3 months 20 hypothyroid patients (9 with OSA)	Resolution of OSA in 6 patients, partial improvement in 2 and no change in 1 patient	B
			Grunstein and Sullivan, [74]	Thyroxine until euthyroid state achievement 8 hypothyroid patients with OSA	No change in AHI	B

AHI, apnoea hypopnoea index; CPAP, continuous positive airway pressure; OSA, obstructive sleep apnoea; RCT, randomized controlled trial

*Sodium oxybate.* Warnings have been issued about the possible development of SDB during long-term treatment with **sodium oxybate** [81]. Although an RCT that included OSA patients treated with sodium oxybate showed no change in AHI, an increase in central apnoeas and oxygen desaturations were observed [82]. However, the same group reported that short-term use (2 weeks) in OSA patients significantly decreased AHI without modifying mean SaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2min</sub> or arousal index [83].

*Opiate antagonists.* As described above, opioids are respiratory depressants that can induce OSA, thus opiate antagonists should have the opposite effect. One crossover RCT in 12 OSA patients found a decrease in AHI following a single dose of **naltrexone** [84]. Furthermore, another crossover RCT in OSA patients reported a decrease in ODI with **naloxone** [85]. However, two other studies (grade B) reported no change in AHI [86, 87] after naloxone treatment of OSA patients.

*Drugs used to treat acromegaly.* Some studies report a high prevalence of OSA in patients with acromegaly. In theory, acromegaly treatments such as growth hormone could improve OSA by lowering the body mass index. However, these treatments seem to have no impact on OSA. Larger studies are needed as no grade A study exists [87–89].

*Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI).* ACEI may exacerbate OSA, particularly in patients who develop cough and/or symptoms of rhinopharyngeal inflammation or upper airway collapse [90]. While **cilazapril** treatment did not modify AHI [91], a significant decrease in AHI was observed after withdrawal of ACEI (**enalapril**, **perindopril** or **ramipril**) in nine OSA patients presenting with coughs [92]. These results suggest that ACEI can contribute to OSA, particularly in patients with adverse effects of the drugs such as cough and/or upper airway disorders. A therapeutic switch should be considered for such patients.

*Sabeluzole.* Hypoxaemia stimulates glutamate release in the CNS and is a characteristic of SDB. In turn, glutamate can elicit apnoea via its action on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. **Sabeluzole**, a glutamate antagonist, decreased the ODI, and increased SaO<sub>2min</sub> in a dose-dependent manner [93]. However, in a later study by the same group, no change in AHI or oxygen saturation was found after the administration of an NMDA receptor antagonist [94].

*Antidepressant drugs.* **Paroxetine** led to a decrease in AHI during NREM sleep, but not during REM sleep [95] and not change AHI in a grade B study [96]. **Fluoxetine** and **protriptyline** seem to decrease AHI, but it is still controversial [97–100].

In contrast, **mirtazapine** did not improve sleep apnoea [101]. However, as mirtazapine causes weight gain, it can worsen OSA. Gain in weight had been reported with mirtazapine by Carley et al. [102], but they found a decrease in AHI as reported in a case report [103]. **Trazodone** in a small RCT increased arousals [104].

**Table 5**

Drugs for which the impact on OSA needs to be clarified

Class	Considered mechanism	Molecules	Authors	Type of study	Outcomes	Level of evidence
<b>'Z' drugs</b>	CNS depressant	Eszopiclone	Eckert <i>et al.</i> , [78]	RCT (3 mg eszopiclone vs placebo for 1 night) 17 OSA	Decrease in AHI and increase in respiratory arousal threshold	B
		Zolpidem	Rosenberg <i>et al.</i> , [79]	RCT (3 mg/night vs placebo during 2 nights) 22 OSA patients CPAP-treated	No change in AHI or in arousal index	B
	CNS depressant	Zolpidem	Ciirignotta <i>et al.</i> , [21]	RCT crossover (single dose of 20 mg vs placebo) 12 mild OSA patients	No change in AHI Decrease in minimum SaO <sub>2</sub>	A
		Sodium oxybate (SXB)	Berry and Patel, [80]	RCT crossover (10 mg vs placebo for 1 night) 16 severe OSA patients on CPAP ≥ 6 months	No change in AHI or minimum SaO <sub>2</sub> A small decrease in the arousal index	A
<b>Narcolepsy treatment</b>	CNS depressant	Sodium oxybate (SXB)	George <i>et al.</i> , [82]	RCT crossover (9 g SXB or 9 g SXB/modafinil 200 mg or zolpidem 10 mg or placebo, for 4 nights) 42 OSA patients	No change in AHI or mean SaO <sub>2</sub> Increase in central apnoeas	A
<b>Opiate antagonists</b>	Antagonize depressant effects of opioids	Naltrexone	George <i>et al.</i> , [83]	RCT crossover (4.5 g SXB or placebo, for 2 weeks) 48 OSA patients	Decrease in AHI No difference in mean SaO <sub>2</sub> , minimum SaO <sub>2</sub> or central apnoea index	A
		Naloxone	Ferber <i>et al.</i> , [84]	RCT crossover (single dose of naltrexone 50 mg or placebo) 12 OSA patients	Decrease in AHI, number of hypoxic events, number of hypercapnic events	A
	Antagonize depressant effects of opioids	Naloxone	Guilleminault and Hayes, [87]	28 overweight men with OSA	No effect on the AHI, the duration of apnoeas or hypopnoeas, or associated oxygen desaturation	B
		Naloxone	Atkinson <i>et al.</i> , [85]	RCT (naloxone infusion vs saline control infusion on 2 separate nights) 10 obese OSA patients	Decrease in ODI	A
<b>Acromegaly treatment</b>	Somatostatin analogue	Naloxone	Greenberg <i>et al.</i> , [86]	Naloxone 10 mg iv during a morning nap study 12 moderate to severe OSA patients	No change in AHI, but decrease in total sleep time, increase in awake periods and decreased in Stage I non-REM sleep	B
		Somatostatin analogue	Blanco Pérez <i>et al.</i> , [88]	17 patients with acromegaly (5 patients treated with somatostatin analogue)	No change in AHI	B
	Somatostatin analogue	Octreotide	Herrmann <i>et al.</i> , [89]	14 patients with acromegaly 6 months of treatment with octreotide acetate (Sandostatin LAR 10–30 mg every 4 weeks im).	Decrease in RDI	B
		Bromocriptine	Guilleminault <i>et al.</i> , [87]	28 overweight men with OSA	No change in AHI and ODI	B

(continues)

**Table 5**  
(Continued)

Class	Considered mechanism	Molecules	Authors	Type of study	Outcomes	Level of evidence
<b>Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors</b>	Obstructive apnoea: upper-airway inflammation	Cilazapril	Grote <i>et al.</i> , [91]	RCT (cilazapril (2.5 mg/d) or placebo for 8 days) 54 OSA patients Case report	Decrease in RDI and AHI during non-REM sleep No change during REM sleep Increase in AHI	A C
		Enalapril	Cicolin <i>et al.</i> , [92]	RCT crossover 13 OSA patients	Decrease in ODI, increased minimum SaO <sub>2</sub> in a dose-dependent manner, but did not improve OSA symptoms	A
<b>Glutamate antagonist</b>	Respiratory depressant	Sabeluzole	Hedner <i>et al.</i> , [93]	RCT crossover (paroxetine 40 mg or placebo four hours before bedtime) 8 OSA men	No change in AHI	B
<b>Antidepressant drugs</b>	Central respiratory stimulant and low increase in muscle tone	Paroxetine	Berry <i>et al.</i> , [96]	RCT crossover (paroxetine 20 mg daily or placebo, 2 treatment period of 6 weeks) 20 OSA men	Decrease in AHI only during non-REM sleep vs no significant effect on hypopnoea indices	A
		Fluoxetine	Kraiczi <i>et al.</i> , [95]	RCT (fluoxetine vs protriptyline) 12 OSA patients	Decreased number of apnoeas or hypopnoeas in non-REM sleep	A
		Protriptyline	Hanzel <i>et al.</i> , [97]	RCT crossover (2 weeks) 5 men	No change in apnoea duration and frequency Decrease in REM apnoea duration and similar improvement in oxygenation after 6 months of treatment	B
			Hanzel <i>et al.</i> , [97]	RCT (fluoxetine vs protriptyline) 12 OSA patients	Decreased the number of apnoeas or hypopnoeas in non-REM sleep	A
			Whyte <i>et al.</i> , [99]	RCT (Protriptyline 20 mg daily vs placebo for 14 days) 10 OSA patients	No change in AHI	A
		Mirtazapine	Marshall <i>et al.</i> , [101]	RCT (Protriptyline 20 mg daily vs placebo for 14 days) 12 OSA patients (oral dose of 10 mg of protriptyline, increased by 5 mg every 2–3 weeks if no improvement in hypersomnolence, when symptomatic improvements are observed the dose is maintained for 1 month) 2 RCTs: - 20 patients: mirtazapine vs placebo 30 min prior to bedtime for 2 weeks at each dose (7.5, 15, 30, and/or 45 mg) - 65 OSA patients: mirtazapine 15 mg or mirtazapine 15 mg + compound CD0012 or placebo for 4 weeks	No change in the duration or frequency of SDB during non-REM sleep but decrease in the amount of apnoea during SDB events  No sleep apnoea improvement Weight gain greater with mirtazapine	B A

(continues)

Table 5

(Continued)

Class	Considered mechanism	Molecules	Authors	Type of study	Outcomes	Level of evidence
			Carley <i>et al.</i> , [102]	RCT (3 consecutive 7-day treatment periods, order of treatments randomized; (1) placebo, (2) 4.5 mg per day mirtazapine, and (3) 15 mg per day of mirtazapine orally 30 min before bedtime)	Decrease in AHI even if weight gain	B
			Castillo <i>et al.</i> , [103]	12 OSA patients Case report 3 months, 15 mg of mirtazapine at bedtime	Decrease in AHI	C
		Trazodone	Eckert <i>et al.</i> , [104]	RCT (100 mg/night vs no treatment during 2 nights) 7 OSA patients with a low respiratory arousal threshold on CPAP	Increase in arousal threshold	B
<b>TNF-<math>\alpha</math> antagonists</b>	Anti-inflammatory	Infliximab	Zamarron <i>et al.</i> , [110]	One case in a patient with rheumatoid arthritis and OSA One infusion of 3 mg kg <sup>-1</sup>	Increase in AHI Improvement of ESS	C
		Etanercept	Vgontzas <i>et al.</i> , [106]	RCT (3 weeks of placebo followed by 3 weeks of 25 mg twice a week of etanercept)	Decrease in AHI and sleepiness	B
			Taylor-Gjevre <i>et al.</i> , [111]	8 obese men with OSA Observational prospective study 1–4 months	No change in AHI, ESS and arousals	B
		Adalimumab	Maari <i>et al.</i> , [109]	10 RA patients with OSA RCT 8 weeks (80 mg the first week followed by 40 mg for 7 weeks (n = 10) or placebo (n = 10)) 20 OSA patients with psoriasis	No change in AHI and ESS	A
<b>Proton pump inhibitors</b>	Acid exposure could cause oedema and inflammation in the upper airway	Esomeprazole	Friedman <i>et al.</i> , [112]	Prospective clinical trial (40 mg once daily for 2–6 months) 29 OSA patients	Decrease in AHI and ESS Increase in minimum SaO <sub>2</sub>	B
		Lansoprazole	Ermis <i>et al.</i> , [113]	Prospective clinical trial (30 mg twice daily for 3 months) 22 OSA patients	Decrease in AHI	B
			Eryilmaz <i>et al.</i> , [114]	Prospective clinical trial (30 mg twice daily for 3 months) 10 patients with mild or moderate OSA	No change in AHI	B
		Omeprazole	Senior <i>et al.</i> , [115]	Prospective clinical trial (once daily for 4 weeks) 10 OSA patients	Decrease in AHI and RDI	B

(continues)

**Table 5**  
(Continued)

Class	Considered mechanism	Molecules	Authors	Type of study	Outcomes	Level of evidence
			Wasilewska <i>et al.</i> , [118]	Prospective clinical trial (1 mg/kg once daily for 4–8 weeks) 21 OSA children	Decrease in AHI	B
		Pantoprazole	Steward, [116]	Prospective clinical trial (40 mg once daily for 3 months) 27 mild to moderate OSA patients	No change in AHI	B
		Rabeprazole	Orr <i>et al.</i> , [117]	Prospective clinical trial (20 mg twice a day for 2 months) 25 OSA patients with a gastroesophageal reflux disease	No change in AHI Improvement of ESS	B

AHI, apnoea hypopnoea index; CNS, central nervous system; CPAP, continuous positive airway pressure; ESS, Epworth sleepiness score; im, intramuscular; ODI, oxygen desaturation index; OSA, obstructive sleep apnoea; RCT, randomized controlled trial; RDI, respiratory disturbance index; SaO<sub>2</sub>, oxygen saturation; SDB, sleep-disordered breathing

*TNF-α antagonists.* Inflammation is a mechanism shared by sleep apnoea, insulin resistance and visceral obesity, promoting atherosclerosis, cardiovascular diseases and premature death [105]. Pro-inflammatory cytokines, tumour necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 are elevated in OSA and have been proposed as mediators of excessive daytime sleepiness and fatigue [106, 107]. Numerous studies investigating the effect of anti-inflammatory drugs on OSA have been reported, but the results are sometimes contradictory and the situation needs to be clarified. TNF-α antagonists are prescribed for rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases and psoriasis; and OSA is frequently found in patients with these inflammatory diseases [108, 109].

The only grade A RCT included OSA patients with psoriasis who were treated with **adalimumab**, but they showed no improvement in OSA [109]. The effect of **etanercept** and **infliximab** are controversial [106, 110, 111]; however, according to the available data [106, 109], etanercept and adalimumab should be preferred to infliximab for OSA patients.

*Proton pump inhibitors.* Only B grade studies have investigated the effect of proton pump inhibitors on OSA [112–118].

### Drugs with a possible positive impact on OSA

*Anti-inflammatory drugs.* Contrary to TNF-α antagonists, overall, the data are in favour of the use of antileukotrienes and nasal corticosteroids in OSA patients (Table 6) unlike prednisone [119].

*Antileukotrienes.* High levels of leukotrienes are found in the respiratory systems of children with OSA. An RCT found that **montelukast**, a leukotriene receptor antagonist, improved respiratory disturbance and decreased AHI in children [120].

*Nasal corticosteroids.* Increased resistance to nasal airflow can contribute to the obstruction of upper airways during sleep. **Nasal corticosteroids** may have a beneficial effect, particularly in patients with snoring or rhinitis and diagnosed or suspected OSA. Fluticasone nasal spray improves OSA in children [121] and has been shown to reduce the AHI in adults that is correlated with an improvement in nasal airflow resistance [122]. In the same way, intranasal **budesonide** reduced the severity of OSA (improving SaO<sub>2min</sub> and AHI) in children [123, 124]. Finally, treatment with **mometasone** [125, 126] or the intranasal decongestant vasoconstrictor **xylometazoline** reduced AHI [127], whereas another nasal decongestant did not [129].

*Topical soft tissue lubricant.* These molecules seem to decrease AHI [129, 130].

*Diuretics.* Upper airway collapse caused by pharyngeal oedema can contribute to SDB, particularly in obese and hypertensive OSA patients. Indeed, during the day, due to gravity excess fluid collects in the lower extremities that is redistributed rostrally to the neck on lying down at night,

**Table 6**

Drugs with a possible positive impact on OSA

Class	Considered mechanism	Molecules	Authors	Type of study	Outcomes	Level of evidence	
<b>Anti-inflammatory drugs</b>	Anti-inflammatory	Montelukast	Goldbart <i>et al.</i> , [120]	RCT (montelukast or placebo for 12 weeks) 46 children	Decrease in AHI	A	
		Fluticasone	Kiely <i>et al.</i> , [122]	RCT crossover (fluticasone vs placebo) 24 consecutive snorers with associated rhinitis	Decrease in AHI	A	
		Budesonide	Brouillette <i>et al.</i> , [121]	RCT (fluticasone vs placebo) 25 children	Decrease in AHI	A	
			Kheirandish-Gozal and Gozal, 2008 [123]	RCT crossover (budesonide vs placebo, 6 weeks for each period) 62 children mild OSA	Decrease in AHI	A	
		Mometasone	Mansfield <i>et al.</i> , [124]	Open trial 14 children	Decrease in AHI	C	
			Acar <i>et al.</i> , [125]	RCT (mometasone + antihistamine vs mometasone + placebo vs placebo + antihistamine vs both placebo) 80 OSA patients with allergic rhinitis	Positive influence for all the study parameters (AHI, ESS, SaO <sub>2</sub> ) Antihistamine did not alter the results	A	
			Chan <i>et al.</i> , [126]	RCT (mometasone vs placebo) 50 children mild OSA	Decrease in AHI and ODI	A	
		Prednisone	Berger <i>et al.</i> , [119]	Observational prospective study 17 patients with systemic diseases requiring steroids treatment for at least 3 months	Increase in AHI	B	
	<b>Nasal decongestant</b>	Upper airway decongestion		Braver and Block, 1994 [128]	RCT (nasal decongestant, best sleeping position or a combination of the two) 20 asymptomatic male snorers	No change in AHI with the decongestant alone	B
				Clarenbach <i>et al.</i> , [127]	RCT crossover (nasal xylometazoline or placebo for 1 week each) 12 OSA patients with chronic nasal congestion	Decrease in AHI	A
<b>Topical soft tissue lubricant</b>	Reduced surface tension in upper airways		Jokic <i>et al.</i> , [129]	RCT (lubricant treatment vs placebo) 10 OSA men	Decrease in AHI	B	
			Morrell <i>et al.</i> , [130]	RCT crossover (surfactant or saline instillation) 7 + 7 OSA men	Decrease in AHI	A	
<b>Diuretics</b>	Reduce the excess fluid collects in the lower extremities and redistributed rostrally to the neck on lying down overnight, which may increase upper airway collapsibility	Furosemide + spironolactone	Bucca <i>et al.</i> , [131]	Furosemide 20 mg, iv + spironolactone* 100 mg bid, iv, for 3 days 15 obese patients with severe OSA, hypertension and diastolic heart failure	Decrease in AHI	B	
		Spirolactone	Gaddam <i>et al.</i> , [132]	Open label study (25 mg/day for 4 weeks and 50 mg/day for 4 more weeks) 12 patients with moderate-severe OSA and resistant hypertension	Decrease in AHI by almost 50%	B	
		Acetazolamide	Edwards <i>et al.</i> , [133]	500 mg bid during for 7 days 13 OSA patients CPAP-treated	Decrease non-REM AHI	B	
			Whyte <i>et al.</i> , 1988 [99]	RCT (1000 mg/day or placebo for 14 days) 10 OSA patients	Decrease in AHI and ODI tended to decrease	B	
			Tojima <i>et al.</i> , [134]	250 mg/day for 7-8 days 9 OSA patients	In 8 out of 9 patients apnoea index and total	C	

(continues)

**Table 6**  
(Continued)

Class	Considered mechanism	Molecules	Authors	Type of study	Outcomes	Level of evidence
<b>Beta-2 agonists and other bronchodilators</b>	Bronchodilators	Theophylline	Edwards <i>et al.</i> , [135]	500 mg twice daily for 7 days 12 OSA patients CPAP-treated	duration of apnoea decreased Acetazolamide increased resting ventilation and attenuated the hyperventilation following arousal	B
			Mulloy and McNicholas, 1992 [136]	RCT crossover (800 mg theophylline daily for 4 weeks) 12 OSA patients	Decrease in AHI	A
			Javaheri <i>et al.</i> , [137]	RCT crossover (theophylline or placebo orally twice daily for five days) 15 men with compensated heart failure with OSA	Decrease in AHI, central apnoea, and the duration of arterial oxyhaemoglobin desaturation	A
			Saletu <i>et al.</i> , [139]	CPAP with long-acting vs theophylline (400 mg/day) 13 OSA men	Decrease in AHI and ODI	B
			Hein <i>et al.</i> , [138]	RCT crossover (theophylline vs placebo) 14 patients with mild OSA	Decrease in AHI	A
			Hu <i>et al.</i> , [140]	36 patients with chronic congestive heart failure who had mainly periodic breathing or Cheyne–Stokes respiration	Decrease in AHI	B
			Orth <i>et al.</i> , [141]	RCT	No change in AHI	B
			Espinoza <i>et al.</i> , [142]	16 OSA patients CPAP-treated	No change in AHI	A
			Rasche <i>et al.</i> , [143]	RCT crossover (aminophylline vs placebo for a single night) 10 OSA men	No change in AHI	A
			RCT crossover (salmeterol vs placebo) 20 OSA patients	No change in AHI	A	
<b>Acetylcholinesterase inhibitors</b>		Physostigmine	Hedner <i>et al.</i> , [144]	RCT crossover (physostigmine vs placebo infusion) 10 OSA men	Decrease in AHI and increase in SaO <sub>2</sub>	A
			Moraes <i>et al.</i> , [145]	RCT (donepezil vs placebo for 3 months) 23 OSA patients with mild-to-moderate Alzheimer disease	Decrease in AHI and increase in SaO <sub>2</sub>	A
			Sukys-Claudino <i>et al.</i> , [146]	RCT (donepezil vs placebo for 4 weeks) 21 OSA men	Decrease in AHI	A
			Li <i>et al.</i> , [147]	RCT (donepezil vs placebo, single dose) 41 OSA	No difference in AHI	A
<b>Female hormones</b>		Estradiol	Manber <i>et al.</i> , [149]	RCT crossover (transdermal estradiol + oral micronized progesterone vs estradiol + placebo of progesterone) 6 postmenopausal women, diagnosed with mild–moderate SDB	Decrease in AHI with estradiol monotherapy	B

(continues)

**Table 6**  
(Continued)

Class	Considered mechanism	Molecules	Authors	Type of study	Outcomes	Level of evidence
		Medroxyprogesterone	Polo-Kantola <i>et al.</i> , [148]	RCT crossover (estrogen vs placebo, 3 months each) 62 healthy women	Decrease in the occurrence and frequency of sleep apnoea	A
			Cook <i>et al.</i> , [153]	RCT crossover (medroxyprogesterone vs placebo for 1 week) 10 OSA men	No change in sleep-disordered breathing	A
			Block <i>et al.</i> , [152]	RCT (medroxyprogesterone vs placebo) 21 postmenopausal women	Maximum duration of apnoea was less the second night	A
			Strohl <i>et al.</i> , [154]	9 OSA adult (medroxyprogesterone acetate, 60 to 120 mg/day)	Decrease in the number of obstructive apnoeas in 4 patients and cessation of therapy led to an overall increase in obstructive apnoeas in these subjects.	C
<b>Anti-Parkinson's medications</b>		Dopaminergic agonists	Kaynak <i>et al.</i> , [158]	15 untreated patients with PD Dopaminergic drugs for 8 months	Decrease in AHI	B
			Yoshida <i>et al.</i> , [159]	Case report	Decrease in AHI	C

AHI, apnoea hypopnoea index; ESS, Epworth sleepiness score; im, intramuscular; ODI, oxygen desaturation index; OSA, obstructive sleep apnoea; RCT, randomized controlled trial; RDI, respiratory disturbance index; SaO<sub>2</sub>, oxygen saturation



and may increase upper airway collapsibility [9]. To date, no grade A study has been carried out, but **furosemide**, **spironolactone** and **acetazolamide** seem to have a positive effect on OSA [99, 131–135]. Acetazolamide resulted in a significantly reduced loop gain associated with a 51% improvement in AHI [133] and reduced OSA severity [99, 134], probably by reducing the sensitivity of the ventilatory control system. However, it does not reduce upper airway collapsibility or raise the arousal threshold. Nevertheless, acetazolamide increased resting ventilation and attenuated hyperventilation following arousal by ~2.5-fold in OSA patients [135]. This suggests an additional mechanism through which this drug contributes to improving OSA.

**Beta-2 agonists.** Studies investigating bronchodilators used in asthma such as **theophylline** and **salmeterol** have given inconsistent results in OSA patients. Almost all studies with theophylline reported a decrease in AHI [136–141], whereas no change was observed with **aminophylline** [142] or salmeterol [143].

**Acetylcholinesterase inhibitors.** While acetylcholinesterase inhibitors enhance cholinergic transmission, the mechanism affecting ventilation in OSA is unknown. The cholinergic system plays a role in the regulation of breathing during sleep and in reducing the collapsibility of upper airways. However, the improvement in oxygen saturation parameters is partly due to increased chemosensitivity, leading to respiratory instability and possibly to increased AHI in individuals with high loop gain. **Physostigmine** was found to reduce AHI (particularly during REM sleep) and increase SaO<sub>2</sub> [144]. **Donepezil** decreased AHI [145, 146], but a single dose did not [147].

**Female hormones.** Oestrogen replacement therapy had no effect on partial airway obstruction, although it decreased the occurrence and frequency of sleep apnoea in women [148, 149]. Women on hormone replacement therapy had a lower occurrence of SDB than untreated ones [150]. The lower prevalence of OSA in women than in men and the increase in incidence during the menopausal period are in line with this beneficial effect [151]. **Medroxyprogesterone** led to a small improvement in AHI in postmenopausal women with mild SDB [152]. However, a later study found that while it increases ventilatory responses, it induces no change in AHI [153] contrary to cases reported by Strohl *et al.* [154].

**Anti-Parkinson's disease medications.** The prevalence of OSA among patients with Parkinson's disease is still controversial. A meta-analysis on 322 parkinsonian patients concluded that these patients have a lower risk of OSA compared to the general population [155]. In contrast, recent studies showed increased prevalence of OSA in Parkinson's disease patients. Studies on drug-naïve parkinsonian patients have shown that around 45% of patients had abnormal AHI and that OSA was frequent [156, 157]. It seems that extrapyramidal involvement of the striated upper airway musculature may limit airflow and

cause respiratory deficiency. However, anti-Parkinson's drugs seem to decrease AHI [158, 159].

**Treatment with medical gases.** **Carbon dioxide** (CO<sub>2</sub>) inhalation stabilizes arterial CO<sub>2</sub> levels and eliminates hypocapnia-induced hypopnoea and periodic breathing [160]. CO<sub>2</sub> stimulated upper airway inspiratory muscle tonic activity relative to chest wall inspiratory muscle activity and reduced apnoea time [161]. A reduction in AHI was reported in OSA men, without change in the arousal index [162]. Two case studies showed beneficial effects of CO<sub>2</sub> on OSA [163, 164]. Supplemental **oxygen** (transtracheal or inhaled) reduced AHI, raised SaO<sub>2min</sub> and improved subjective symptoms of sleepiness [38, 165, 166]. However, while oxygen reduced central and mixed apnoeas, obstructive apnoea increased [167]. Finally, oxygen therapy increased SaO<sub>2min</sub> and reduced sleepiness in OSA patients, although their respiratory disturbance index was unchanged [168].

## Conclusion

We found many studies evaluating the effects of pharmacological agents on OSA. As shown by Kohler *et al.* [169], there are some limitations to some of these studies. Those graded B or C (reported only in tables) have a lack of statistical power, including too few patients, with heterogeneity of the studied population. There is a lack of consensus on the best variable (AHI, ODI, SAO<sub>2</sub>, sleepiness or other) for the classification of OSA severity, which renders it difficult to draw clear conclusions. This review clearly identified drugs exacerbating OSA that should be avoided (i.e. opiates, benzodiazepines, baclofen or drugs associated with weight gain), based on robust RCTs (grade A studies). Many other drugs for which different studies have given contradictory results (such as 'Z drugs' and sodium oxybate) need to be used with caution. Finally, larger trials are needed to clarify the potential of drugs with a possible positive impact on OSA: anti-inflammatory drugs, diuretics or beta-2 agonists. In the meantime, some, such as antihypertensive medications, are clearly useful for reducing the cardiovascular risk posed by OSA. Finally, further pharmacological analysis comparing drugs of the same class and indicating similarity and differences of their effects on OSA should be useful.

## Competing Interests

There are no competing interests to declare.

We thank Dr Alison Foote (Grenoble Alps University Hospital) for critically reading and editing the manuscript.

## References

- 1 Southan C, Sharman JL, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Alexander SP, *et al.* The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY in 2016: towards curated quantitative interactions between 1300 protein targets and 6000 ligands. *Nucl Acids Res* 2016; 44: D1054–D1068.

- 2 Alexander SPH, Davenport AP, Kelly E, Marrion N, Peters JA, Benson HE, *et al.* The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: G protein coupled receptors. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 5744–869.
- 3 Alexander SPH, Fabbro D, Kelly E, Marrion N, Peters JA, Benson HE, *et al.* The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Enzymes. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 6024–109.
- 4 Alexander SPH, Kelly E, Marrion N, Peters JA, Benson HE, Faccenda E, *et al.* The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Transporters. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 6110–202.
- 5 Alexander SPH, Kelly E, Marrion N, Peters JA, Benson HE, Faccenda E, *et al.* The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Overview. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 5729–43.
- 6 Lévy P, Tamisier R, Minville C, Launois S, Pépin J-L. Sleep apnoea syndrome in 2011: current concepts and future directions. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 134–46.
- 7 Schwartz AR, Patil SP, Squier S, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL. Obesity and upper airway control during sleep. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2010; 108: 430–5.
- 8 Tuomilehto H, Seppa J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea – clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev* 2013; 17: 321–9.
- 9 White LH, Bradley TD, Logan AG. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift. *J Hum Hypertens* 2015; 29: 342–50.
- 10 Lee-Iannotti J, Parish JM. The epidemic of opioid use: implications for the sleep physician. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 645–6.
- 11 Mogri M, Desai H, Webster L, Grant BJ, Mador MJ. Hypoxemia in patients on chronic opiate therapy with and without sleep apnea. *Sleep Breath* 2009; 13: 49–57.
- 12 Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7) CD011090.
- 13 Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Launois S, Borel A-L, Levy P, *et al.* Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2015; 21: 23–38.
- 14 Engleman HM, Martin SE, Douglas NJ. Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1994; 49: 263–6.
- 15 Sanders MH, Gruendl CA, Rogers RM. Patient compliance with nasal CPAP therapy for sleep apnea. *Chest* 1986; 90: 330–3.
- 16 Ostermeier AM, Roizen MF, Hautkappe M, Klock PA, Klafta JM. Three sudden postoperative respiratory arrests associated with epidural opioids in patients with sleep apnea. *Anesth Analg* 1997; 85: 452–60.
- 17 Orlov D, Ankichetty S, Chung F, Brull R. Cardiorespiratory complications of neuraxial opioids in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review. *J Clin Anesth* 2013; 25: 591–9.
- 18 Wang D, Somogyi AA, Yee BJ, Wong KK, Kaur J, Wrigley PJ, *et al.* The effects of a single mild dose of morphine on chemoreflexes and breathing in obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 185: 526–32.
- 19 Webster LR, Choi Y, Desai H, Webster L, Grant BJ. Sleep-disordered breathing and chronic opioid therapy. *Pain Med* 2008; 9: 425–32.
- 20 Bernards CM, Knowlton SL, Schmidt DF, DePaso WJ, Lee MK, McDonald SB, *et al.* Respiratory and sleep effects of remifentanyl in volunteers with moderate obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2009; 110: 41–9.
- 21 Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, Gerardi R, Farolfi A, Lugaresi E. Zolpidem-polysomnographic study of the effect of a new hypnotic drug in sleep apnea syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 29: 807–9.
- 22 Höijer U, Hedner J, Ejjnell H, Grunstein R, Odelberg E, Elam M. Nitrazepam in patients with sleep apnoea: a double-blind placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1994; 7: 2011–5.
- 23 Camacho ME, Morin CM. The effect of temazepam on respiration in elderly insomniacs with mild sleep apnea. *Sleep* 1995; 18: 644–5.
- 24 Wang D, Marshall NS, Duffin J, Yee BJ, Wong KK, Noori N, *et al.* Phenotyping interindividual variability in obstructive sleep apnoea response to temazepam using ventilatory chemoreflexes during wakefulness. *J Sleep Res* 2011; 20: 526–32.
- 25 Berry RB, Kouchi K, Bower J, Prosser G, Light RW. Triazolam in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 450–4.
- 26 Finnimore AJ, Roebuck M, Sajkov D, McEvoy RD. The effects of the GABA agonist, baclofen, on sleep and breathing. *Eur Respir J* 1995; 8: 230–4.
- 27 Perogamvros L, Pépin JL, Thorens G, Mégevand P, Claudel E, Espa F, *et al.* Baclofen-associated onset of central sleep apnea in alcohol use disorder: a case report. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2015; 90: 507–11.
- 28 Ayas NT, Epstein LJ, Lieberman SL, Tun CG, Larkin EK, Brown R, *et al.* Predictors of loud snoring in persons with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2001; 24: 30–4.
- 29 Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, *et al.* The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3605–13.
- 30 Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV, McDermott MT, Santen RJ. Influence of testosterone on breathing during sleep. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1986; 61: 618–23.
- 31 Killick R, Wang D, Hoyos CM, Yee BJ, Grunstein RR, Liu PY. The effects of testosterone on ventilatory responses in men with obstructive sleep apnea: a randomised, placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2013; 22: 331–6.
- 32 Stewart DA, Grunstein RR, Berthon-Jones M, Handelsman DJ, Sullivan CE. Androgen blockade does not affect sleep-disordered breathing or chemosensitivity in men with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1389–93.
- 33 Kushner RF, Ryan DH. Assessment and lifestyle management of patients with obesity: clinical recommendations from systematic reviews. *JAMA* 2014; 312: 943–52.
- 34 Lalley PM. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 164: 160–7.
- 35 Macintyre PE, Loadman JA, Scott DA. Opioids, ventilation and acute pain management. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39: 545–58.

- 36** Vozoris NT, Wang X, Fischer HD, Bell CM, O'Donnell DE, Austin PC, *et al.* Incident opioid drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *Eur Respir J* 2016; 48: 683–93.
- 37** Walker JM, Farney RJ, Rhondeau SM, Boyle KM, Valentine K, Cloward TV, *et al.* Chronic opioid use is a risk factor for the development of central sleep apnea and ataxic breathing. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 455–61.
- 38** Farney RJ, Walker JM, Cloward TV, Rhondeau S. Sleep-disordered breathing associated with long-term opioid therapy. *Chest* 2003; 123: 632–9.
- 39** Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1705–11.
- 40** Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 1067–74.
- 41** Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): S303–S309.
- 42** Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 863–7.
- 43** Kraicz H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1423–8.
- 44** Heitmann J, Greulich T, Reinke C, Koehler U, Vogelmeier C, Becker HF, *et al.* Comparison of the effects of nebivolol and valsartan on BP reduction and sleep apnoea activity in patients with essential hypertension and OSA. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1925–32.
- 45** Planès C, Foucher A, Leroy M, Dartois N, Juste K, Baillart O, *et al.* Effect of celiprolol treatment in hypertensive patients with sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 507–13.
- 46** Mayer J, Weichler U, Herres-Mayer B, Schneider H, Marx U, Peter JH. Influence of metoprolol and cilazapril on blood pressure and on sleep apnea activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 952–61.
- 47** Heitmann J, Grote L, Knaack L, Köhler U, Hinder M, Peter JH. Cardiovascular effects of mibefradil in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 691–6.
- 48** Gothe B, Strohl KP, Levin S, Cherniack NS. Nicotine: a different approach to treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 87: 11–7.
- 49** Davila DG, Hurt RD, Offord KP, Harris CD, Shepard JW. Acute effects of transdermal nicotine on sleep architecture, snoring, and sleep-disordered breathing in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 469–74.
- 50** Zevin S, Swed E, Cahan C. Clinical effects of locally delivered nicotine in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Ther* 2003; 10: 170–5.
- 51** Benumof JL. Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: implications for airway management. *Anesth Clin N Am* 2002; 20: 789–811.
- 52** Chung SA, Yuan H, Chung F. A systemic review of obstructive sleep apnea and its implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2008; 107: 1543–63.
- 53** Ankichetty S, Wong J, Chung F. A systematic review of the effects of sedatives and anesthetics in patients with obstructive sleep apnea. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011; 27: 447–58.
- 54** McEntire DM, Kirkpatrick DR, Kerfeld MJ, Hamsch ZJ, Reisbig MD, Agrawal DK, *et al.* Effect of sedative-hypnotics, anesthetics and analgesics on sleep architecture in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7: 787–806.
- 55** Hendolin H, Kansanen M, Koski E, Nuutinen J. Propofol-nitrous oxide versus thiopentone-isoﬂurane-nitrous oxide anaesthesia for uvulopalatopharyngoplasty in patients with sleep apnea. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 694–8.
- 56** Ahmad S, Nagle A, McCarthy RJ, Fitzgerald PC, Sullivan JT, Prystowsky J. Postoperative hypoxemia in morbidly obese patients with and without obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg* 2008; 107: 138–43.
- 57** Simons JCP, Pierce E, Diaz-Gil D, Malviya SA, Meyer MJ, Timm FP, *et al.* Effects of depth of propofol and sevoflurane anesthesia on upper airway collapsibility, respiratory genioglossus activation, and breathing in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2016; 125: 525–34.
- 58** Eikermann M, Garzon-Serrano J, Kwo J, Grosse-Sundrup M, Schmidt U, Bigatello L. Do patients with obstructive sleep apnea have an increased risk of desaturation during induction of anesthesia for weight loss surgery? *Open Respir Med J* 2010; 4: 58–62.
- 59** Iwama H, Suzuki M. Combined local-propofol anesthesia with noninvasive positive pressure ventilation in a vasectomy patient with sleep apnea syndrome. *J Clin Anesth* 2003; 15: 375–7.
- 60** Miller RJ, Gerhardt MA. Uvular edema secondary to snoring under deep sedation. *Anesth Prog* 2006; 53: 13–6.
- 61** Cillo JE Jr, Finn R. Hemodynamics and oxygen saturation during intravenous sedation for office-based laser-assisted uvuloplasty. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 752–5.
- 62** Brown DL. Use of ketamine to wean a patient with sleep apnea. *Crit Care Med* 1986; 14: 167–8.
- 63** Kryger M, Wang-Weigand S, Roth T. Safety of ramelteon in individuals with mild to moderate obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007; 11: 159–64.
- 64** Gooneratne NS, Gehrman P, Gurubhagavata I, Al-Shehabi E, Marie E, Schwab R. Effectiveness of ramelteon for insomnia symptoms in older adults with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled pilot study. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 572–80.
- 65** Swenson ER, Leatham KL, Roach RC, Schoene RB, Mills WJ Jr, Hackett PH. Renal carbonic anhydrase inhibition reduces high altitude sleep periodic breathing. *Respir Physiol* 1991; 86: 333–43.
- 66** Winslow DH, Bowden CH, DiDonato KP, McCullough PA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an oral, extended-release formulation of phentermine/topiramate for the treatment of obstructive sleep apnea in obese adults. *Sleep* 2012; 35: 1529–39.
- 67** Weber MV. Topiramate for obstructive sleep apnea and snoring. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 872–3.
- 68** Eskandari D, Zou D, Karimi M, Stenlof K, Grote L, Hedner J. Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2014; 44: 140–9.

- 69** Bhasin S, Wallace W, Lawrence JB, Lesch M. Sudden death associated with thyroid hormone abuse. *Am J Med* 1981; 71: 887–90.
- 70** Bozkurt NC, Karbek B, Cakal E, Firat H, Ozbek M, Delibasi T. The association between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J* 2012; 59: 981–8.
- 71** Ozcan KM, Selcuk A, Ozcan I, Ozdas T, Ozdogan F, Acar M, *et al.* Incidence of hypothyroidism and its correlation with polysomnography findings in obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 2937–41.
- 72** Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS, Pickett C, Hofeldt F, Tellis CJ, *et al.* Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 101: 491–4.
- 73** Hira HS, Sibal L. Sleep apnea syndrome among patients with hypothyroidism. *J Assoc Physicians India* 1999; 47: 615–8.
- 74** Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med* 1988; 85: 775–9.
- 75** Stradling J, Smith D, Radulovacki M, Carley D. Effect of ondansetron on moderate obstructive sleep apnoea, a single night, placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2003; 12: 169–70.
- 76** Issa FG. Effect of clonidine in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 435–9.
- 77** Mangin P, Krieger J, Kurtz D. Effect of oral almitrine on the sleep apnea syndrome. *Rev Fr Mal Respir* 1983; 11: 899–906.
- 78** Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, Wellman A, Rahangdale S, Yim-Yeh S, *et al.* Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci* 2011; 120: 505–14.
- 79** Rosenberg R, Roach JM, Scharf M, Amato DA. A pilot study evaluating acute use of eszopiclone in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2007; 8: 464–70.
- 80** Berry RB, Patel PB. Effect of zolpidem on the efficacy of continuous positive airway pressure as treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006; 29: 1052–6.
- 81** Feldman NT. Clinical perspective: monitoring sodium oxybate-treated narcolepsy patients for the development of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2010; 14: 77–9.
- 82** George CF, Feldman N, Inhaber N, Steininger TL, Grzeschik SM, Lai C, *et al.* A safety trial of sodium oxybate in patients with obstructive sleep apnea: acute effects on sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2010; 11: 38–42.
- 83** George CF, Feldman N, Zheng Y, Steininger TL, Grzeschik SM, Lai C, *et al.* A 2-week, polysomnographic, safety study of sodium oxybate in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2011; 15: 13–20.
- 84** Ferber C, Duclaux R, Mouret J. Naltrexone improves blood gas patterns in obstructive sleep apnoea syndrome through its influence on sleep. *J Sleep Res* 1993; 2: 149–55.
- 85** Atkinson RL, Suratt PM, Wilhoit SC, Recant L. Naloxone improves sleep apnea in obese humans. *Int J Obes (Lond)* 1985; 9: 233–9.
- 86** Greenberg HE, Rapoport DM, Rothenberg SA, Kanengiser LA, Norman RG, Goldring RM. Endogenous opiates modulate the postapnea ventilatory response in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1282–7.
- 87** Guilleminault C, Hayes B. Naloxone, theophylline, bromocriptine, and obstructive sleep apnea. Negative results. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 632–4.
- 88** Blanco Pérez JJ, Blanco-Ramos MA, Zamarrón Sanz C, Souto Fernández A, Mato Mato A, Lamela López J. Acromegaly and sleep apnea. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 355–9.
- 89** Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, Kahlke S, Teschler H, Mann K. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 309–15.
- 90** Sica DA. Angiogenesis inhibitors and hypertension: an emerging issue. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1329–31.
- 91** Grote L, Kraiczki H, Hedner J. Reduced alpha- and beta(2)-adrenergic vascular response in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1480–7.
- 92** Cicolin A, Mangiardi L, Mutani R, Bucca C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 53–5.
- 93** Hedner J, Grunstein R, Eriksson B, Ejjnell H. A double-blind, randomized trial of sabeluzole – a putative glutamate antagonist – in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19: 287–9.
- 94** Torvaldsson S, Grote L, Peker Y, Basun H, Hedner J. A randomized placebo-controlled trial of an NMDA receptor antagonist in sleep-disordered breathing. *J Sleep Res* 2005; 14: 149–55.
- 95** Kraiczki H, Hedner J, Dahlöf P, Ejjnell H, Carlson J. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 61–7.
- 96** Berry RB, Yamaura EM, Gill K, Reist C. Acute effects of paroxetine on genioglossus activity in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 1087–92.
- 97** Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991; 100: 416–21.
- 98** Brownell LG, West P, Sweatman P, Acres JC, Kryger MH. Protriptyline in obstructive sleep apnea: a double-blind trial. *N Engl J Med* 1982; 307: 1037–42.
- 99** Whyte KF, Gould GA, Airlie MA, Shapiro CM, Douglas NJ. Role of protriptyline and acetazolamide in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 1988; 11: 463–72.
- 100** Smith PL, Haponik EF, Allen RP, Bleecker ER. The effects of protriptyline in sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 8–13.
- 101** Marshall NS, Yee BJ, Desai AV, Buchanan PR, Wong KKH, Crompton R, *et al.* Two randomized placebo-controlled trials to evaluate the efficacy and tolerability of mirtazapine for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008; 31: 824–31.
- 102** Carley DW, Olopade C, Ruigt GS, Radulovacki M. Efficacy of mirtazapine in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2007; 30: 35–41.
- 103** Castillo JL, Menendez P, Segovia L, Guilleminault C. Effectiveness of mirtazapine in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep Med* 2004; 5: 507–8.
- 104** Eckert DJ, Malhotra A, Wellman A, White DP. Trazodone increases the respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea and a low arousal threshold. *Sleep* 2014; 37: 811–9.

- 105** Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, *et al.* Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151–8.
- 106** Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4409–13.
- 107** Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, *et al.* Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 1003–12.
- 108** Gjevre JA, Taylor-Gjevre RM, Nair BV, Lim HJ. Do sleepy rheumatoid arthritis patients have a sleep disorder? *Musculoskeletal Care* 2012; 10: 187–95.
- 109** Maari C, Bolduc C, Nigen S, Marchessault P, Bissonnette R. Effect of adalimumab on sleep parameters in patients with psoriasis and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat* 2014; 25: 57–60.
- 110** Zamarron C, Maceiras F, Gonzalez J, Gomez-Reino JJ. Worsening of obstructive sleep apnoeas in a patient with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor. *Respir Med* 2004; 98: 123–5.
- 111** Taylor-Gjevre RM, Gjevre JA, Nair BV, Skomro RP, Lim HJ. Improved sleep efficiency after anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis patients. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011; 3: 227–33.
- 112** Friedman M, Gurpinar B, Lin H-C, Schalch P, Joseph NJ. Impact of treatment of gastroesophageal reflux on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116: 805–11.
- 113** Ermis F, Akyuz F, Arici S, Uyanikoglu A, Yakar F, Pinarbasi B, *et al.* Effect of proton pump inhibitor (PPI) treatment in obstructive sleep apnea syndrome: an esophageal impedance-pHmetry study. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1566–73.
- 114** Eryilmaz A, Erişen L, Demir UL, Kasapoglu F, Ozmen OA, Ursavas A, *et al.* Management of patients with coexisting obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 2575–80.
- 115** Senior BA, Khan M, Schwimmer C, Rosenthal L, Benninger M. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2001; 111: 2144–6.
- 116** Steward DL. Pantoprazole for sleepiness associated with acid reflux and obstructive sleep disordered breathing. *Laryngoscope* 2004; 114: 1525–8.
- 117** Orr WC, Robert JJT, Houck JR, Giddens CL, Tawk MM. The effect of acid suppression on upper airway anatomy and obstruction in patients with sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 330–4.
- 118** Wasilewska J, Semeniuk J, Cudowska B, Klukowski M, Dębkowska K, Kaczmarski M. Respiratory response to proton pump inhibitor treatment in children with obstructive sleep apnea syndrome and gastroesophageal reflux disease. *Sleep Med* 2012; 13: 824–30.
- 119** Berger G, Hardak E, Shaham B, Avitan E, Yigla M. Preliminary prospective explanatory observation on the impact of 3-month steroid therapy on the objective measures of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath Schlaf Atm* 2012; 16: 549–53.
- 120** Goldbart AD, Greenberg-Dotan S, Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2012; 130: e575–e580.
- 121** Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, Oudjhane K, Earle LG, Ladan S, *et al.* Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2001; 138: 838–44.
- 122** Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax* 2004; 59: 50–5.
- 123** Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2008; 122: e149–e155.
- 124** Mansfield LE, Diaz G, Posey CR, Flores-Neder J. Sleep disordered breathing and daytime quality of life in children with allergic rhinitis during treatment with intranasal budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 240–4.
- 125** Acar M, Cingi C, Sakallioğlu O, San T, Fatih Yimenicioglu M, Bal C. The effects of mometasone furoate and desloratadine in obstructive sleep apnea syndrome patients with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: e113–e116.
- 126** Chan CCK, Au CT, Lam HS, Lee DLY, Wing YK, Li AM. Intranasal corticosteroids for mild childhood obstructive sleep apnea – a randomized, placebo-controlled study. *Sleep Med* 2015; 16: 358–63.
- 127** Clarenbach CF, Kohler M, Senn O, Thurnheer R, Bloch KE. Does nasal decongestion improve obstructive sleep apnea? *J Sleep Res* 2008; 17: 444–9.
- 128** Braver HM, Block AJ. Effect of nasal spray, positional therapy, and the combination thereof in the asymptomatic snorer. *Sleep* 1994; 17: 516–21.
- 129** Jokic R, Klimaszewski A, Mink J, Fitzpatrick MF. Surface tension forces in sleep apnea: the role of a soft tissue lubricant: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1522–5.
- 130** Morrell MJ, Arabi Y, Zahn BR, Meyer KC, Skatrud JB, Badr MS. Effect of surfactant on pharyngeal mechanics in sleeping humans: implications for sleep apnoea. *Eur Respir J* 2002; 20: 451–7.
- 131** Bucca CB, Brussino L, Battisti A, Mutani R, Rolla G, Mangiardi L, *et al.* Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* 2007; 132: 440–6.
- 132** Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, *et al.* Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 532–7.
- 133** Edwards BA, Sands SA, Eckert DJ, White DP, Butler JP, Owens RL, *et al.* Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea. *J Physiol* 2012; 590: 1199–211.
- 134** Tojima H, Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Kuriyama T, Honda Y. Effects of acetazolamide in patients with the sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1988; 43: 113–9.
- 135** Edwards BA, Connolly JG, Campana LM, Sands SA, Trinder JA, White DP, *et al.* Acetazolamide attenuates the ventilatory response to arousal in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2013; 36: 281–5.
- 136** Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline in obstructive sleep apnea. A double-blind evaluation. *Chest* 1992; 101: 753–7.

- 137** Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 562–7.
- 138** Hein H, Behnke G, Jörres RA, Magnussen H. The therapeutic effect of theophylline in mild obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: results of repeated measurements with portable recording devices at home. *Eur J Med Res* 2000; 5: 391–9.
- 139** Saletu B, Oberndorfer S, Anderer P, Gruber G, Divos H, Lachner A, *et al.* Efficiency of continuous positive airway pressure versus theophylline therapy in sleep apnea: comparative sleep laboratory studies on objective and subjective sleep and awakening quality. *Neuropsychobiology* 1999; 39: 151–9.
- 140** Hu K, Li Q, Yang J, Hu S, Chen X. The effect of theophylline on sleep-disordered breathing in patients with stable chronic congestive heart failure. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 1711–6.
- 141** Orth MM, Grootoonk S, Duchna H-W, de Zeeuw J, Walther JW, Bauer TT, *et al.* Short-term effects of oral theophylline in addition to CPAP in mild to moderate OSAS. *Respir Med* 2005; 99: 471–6.
- 142** Espinoza H, Antic R, Thornton AT, McEvoy RD. The effects of aminophylline on sleep and sleep-disordered breathing in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 80–4.
- 143** Rasche K, Duchna HW, Orth M, Bauer TT, Lauer J, Podbregar D, *et al.* Effect of salmeterol in obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumol Stuttg Ger* 1998; 52: 11–3.
- 144** Hedner J, Kraiczi H, Peker Y, Murphy P. Reduction of sleep-disordered breathing after physostigmine. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1246–51.
- 145** Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, Guilleminault C, Tufik S. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Chest* 2008; 133: 677–83.
- 146** Sukys-Claudino L, Moraes W, Guilleminault C, Tufik S, Poyares D. Beneficial effect of donepezil on obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Sleep Med* 2012; 13: 290–6.
- 147** Li Y, Owens RL, Sands S, Orr J, Moraes W, DeYoung P, *et al.* The effect of donepezil on arousal threshold and apnea hypopnea index: a randomized, double-blind cross-over study. *Ann Am Thorac Soc* 2016. doi:10.1513/AnnalsATS.201605-384OC.
- 148** Polo-Kantola P, Rauhala E, Helenius H, Erkkola R, Irjala K, Polo O. Breathing during sleep in menopause: a randomized, controlled, crossover trial with estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 68–75.
- 149** Manber R, Kuo TF, Cataldo N, Colrain IM. The effects of hormone replacement therapy on sleep-disordered breathing in postmenopausal women: a pilot study. *Sleep* 2003; 26: 163–8.
- 150** Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1181–5.
- 151** Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014; 383: 736–47.
- 152** Block AJ, Wynne JW, Boysen PG, Lindsey S, Martin C, Cantor B. Menopause, medroxyprogesterone and breathing during sleep. *Am J Med* 1981; 70: 506–10.
- 153** Cook WR, Benich JJ, Wooten SA. Indices of severity of obstructive sleep apnea syndrome do not change during medroxyprogesterone acetate therapy. *Chest* 1989; 96: 262–6.
- 154** Strohl KP, Hensley MJ, Saunders NA, Scharf SM, Brown R, Ingram RH. Progesterone administration and progressive sleep apneas. *JAMA* 1981; 245: 1230–2.
- 155** Zeng J, Wei M, Li T, Chen W, Feng Y, Shi R, *et al.* Risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e82091.
- 156** Joy SP, Sinha S, Pal PK, Panda S, Philip M, Taly AB. Alterations in polysomnographic (PSG) profile in drug-naive Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17: 287–91.
- 157** Valko PO, Hauser S, Sommerauer M, Werth E, Baumann CR. Observations on sleep-disordered breathing in idiopathic Parkinson's disease. *PLoS One* 2014; 9: e100828.
- 158** Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol* 2005; 12: 199–207.
- 159** Yoshida T, Kono I, Yoshikawa K, Hashimoto H, Harada H, Nakagawa M. Improvement of sleep hypopnea by antiparkinsonian drugs in a patient with Parkinson's disease: a polysomnographic study. *Intern Med Tokyo Jpn* 2003; 42: 1135–8.
- 160** Mebrate Y, Willson K, Manisty CH, Baruah R, Mayet J, Hughes AD, *et al.* Dynamic CO<sub>2</sub> therapy in periodic breathing: a modeling study to determine optimal timing and dosage regimes. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2009; 107: 696–706.
- 161** Hudgel DW, Hendricks C. Palate and hypopharynx – sites of inspiratory narrowing of the upper airway during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1542–7.
- 162** Szollosi I, Jones M, Morrell MJ, Helfet K, Coats AJS, Simonds AK. Effect of CO<sub>2</sub> inhalation on central sleep apnea and arousals from sleep. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2004; 71: 493–8.
- 163** Badr MS, Grossman JE, Weber SA. Treatment of refractory sleep apnea with supplemental carbon dioxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 561–4.
- 164** Villiger PM, Hess CW, Reinhart WH. Beneficial effect of inhaled CO<sub>2</sub> in a patient with non-obstructive sleep apnoea. *J Neurol* 1993; 241: 45–8.
- 165** Smith PL, Haponik EF, Bleecker ER. The effects of oxygen in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 958–63.
- 166** Chauncey JB, Aldrich MS. Preliminary findings in the treatment of obstructive sleep apnea with transtracheal oxygen. *Sleep* 1990; 13: 167–74.
- 167** Gold AR, Bleecker ER, Smith PL. A shift from central and mixed sleep apnea to obstructive sleep apnea resulting from low-flow oxygen. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 220–3.
- 168** Landsberg R, Friedman M, Ascher-Landsberg J. Treatment of hypoxemia in obstructive sleep apnea. *Am J Rhinol* 2001; 15: 311–3.
- 169** Kohler M, Stradling JR. Pitfalls of clinical trials on pharmacological treatment for obstructive sleep apnoea: future directions. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; 20: 1033–7.

## Publication 2

### “Drugs and obstructive sleep apnoeas”

**Revol B**, Jullian-Desayes I, Pépin JL, Joyeux-Faure M.

*British Journal of Clinical Pharmacology* 2017; 83: 2317-2318.

#### Résumé

A partir de la base nationale de pharmacovigilance et de la base de données de l’OMS, le CRPV de Toulouse a analysé les observations de syndromes d’apnées du sommeil notifiées. Dans la base de données française, mi-2015, cette équipe avait trouvé moins de 10 observations. Entre 1995 et 2015, 3325 notifications ont été considérées exploitables dans VigiBase®. Les médicaments impliqués étaient variés. Parmi les psychotropes figurent des neuroleptiques, l’oxybate de sodium, des opioïdes, des antiépileptiques, des antidépresseurs et des benzodiazépines. Ces médicaments sont susceptibles d’interférer avec les centres respiratoires, ou exposent à des prises de poids, fortement corrélées au risque d’apnées du sommeil. Les coxibs exposent à des rétentions d’eau et de sodium à l’origine d’œdèmes, sources d’aggravation du collapsus des VAS. Des cas de SAS ont également été rapportés avec de nombreux autres médicaments, sans que le mécanisme en cause soit élucidé : bisphosphonates, anti-TNF alpha, interférons et natalizumab, inhibiteurs de la pompe à protons, digoxine, etc. Cette lettre à l’éditeur a pour objectif de clarifier les mécanismes sous-jacents possibles.

# LETTER TO THE EDITOR

## Drugs and obstructive sleep apnoea

**Correspondence** Dr Marie Joyeux-Faure, HP2 laboratory, Inserm U1042 unit, University Grenoble Alps, Grenoble, France. Tel.: +33 4 7676 5516; Fax: +33 4 7676 5586; E-mail: mjoyeuxfaure@chu-grenoble.fr

**Received** 8 June 2017; **Accepted** 23 June 2017

Bruno Revol<sup>1,2,3</sup>, Ingrid Jullian-Desayes<sup>1,2</sup>, Jean-Louis Pepin<sup>1,2</sup> and Marie Joyeux-Faure<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>HP2 laboratory, Inserm U1042 unit, University Grenoble Alps, Grenoble, France, <sup>2</sup>EFCR laboratory, Thorax and Vessels, Grenoble Alps University Hospital, Grenoble, France, and <sup>3</sup>Pharmacovigilance Department, Grenoble Alps University Hospital, Grenoble, France

**Keywords** concomitant medications, obstructive sleep apnoea, pharmacovigilance data, randomized controlled trial

We greatly appreciated the Letter to the Editor from Montastruc and colleagues [1] in response to our review dealing with the impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea (OSA) [2]. As little is known about the putative role of drugs on OSA, we reviewed drugs in terms of their possible impact on OSA – i.e. drugs: (i) which may worsen OSA; (ii) which are unlikely to have an impact on OSA; (iii) for which data are scarce or contradictory; and (iv) with a potentially beneficial effect. The level of evidence was ranked according to three different grades: randomized controlled trials (RCTs) with a large sample size and sufficient power; RCTs with a small sample size, nonrandomized comparative studies and observational studies; retrospective studies or case reports. Our work has enabled us to propose expert clinical recommendations: drugs exacerbating OSA that should be avoided were identified (i.e. opiates, benzodiazepines, **baclofen** or drugs associated with weight gain), based on robust RCTs.

The two pharmacovigilance studies investigating drugs associated with OSA from Linselle and colleagues [3, 4] offer very important additional data from original databases in real-life situations. These two studies use the French Pharmacovigilance Database (based on six spontaneously registered reports [3]) and VigiBase®, the World Health Organization Global Individual Case Safety Report (ICSR) database (covering 3325 adverse drug reactions [4]). The authors concluded that the main drugs associated with OSA were psychotropic agents (benzodiazepines, neuroleptic drugs), coxibs and opioids, reinforcing the results of randomized trials. Other pharmacovigilance signals have been described for drugs for which the underlying mechanism linking the drug to OSA was difficult to elucidate – concerning individual drugs (**alendronic acid**, **digoxin** and **esomeprazole**)

and also classes of drugs (bisphosphonates, interferons, **proton pump** inhibitors and thiazolidinediones). The causal relationship with OSA remains to be demonstrated as these drugs might be markers of OSA-related symptoms or comorbidities rather than drugs favouring OSA or increasing its severity. For example, oesophageal reflux is clearly linked to huge variations in intrathoracic pressure during apnoeas and hypopnoeas, and it is plausible that proton pump inhibitors were used in this indication. Accordingly, a recent systematic review and meta-analysis concluded that proton pump inhibitors might improve the quality of sleep in OSA patients with concomitant gastroesophageal reflux disease, without any effect on apnoea–hypopnoea indices [5]. Along the same lines, OSA is highly prevalent in patients with multiple sclerosis [6] and this might explain the pharmacovigilance signal observed for interferons. As an example of a contradictory result between the literature and the case–noncase study from Linselle and colleagues [4], the Cochrane Collaboration has proposed **sodium oxybate** as a potential therapeutic option for a subgroup of patients with OSA [7].

We agree with the authors that **quetiapine**, **clozapine**, benzodiazepines, opium alkaloids and thiazolidinediones could worsen OSA. The weight gain induced by neuroleptic agents unequivocally worsens OSA [8]. Finally, new pharmacovigilance signals have been provided by Linselle and colleagues for drugs previously unexplored in OSA – digoxin and bisphosphonates [4] – that need to be further investigated.

It is important to note that our results were based mainly on patients, in whom there was well-documented sleep studies and a distinction between obstructive and central sleep apnoea. Information about polysomnographic testing is not systematically available in pharmacovigilance databases. Moreover, in most



studies included in our review, patients had already been diagnosed with OSA before the introduction of the drug and the monitoring of apnoea-hypopnea index variations under treatment. This prospective approach differs from a case–non-case method, where reporting odds ratio (ROR) values have to be considered as a pharmacovigilance signal. It is now time to identify the specific mechanisms involved for each drug, or class of drug, and determine their true impact through well-designed studies.

### *Nomenclature of targets and ligands*

Key protein targets and ligands in this article are hyperlinked to corresponding entries in <http://www.guidetopharmacology.org>, the common portal for data from the IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY [9], and are permanently archived in the Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16 [10].

### Competing Interests

There are no competing interests to declare.

### References

- 1 Montastruc F, Sommet A, Montastruc J-L. Concomitant medications and obstructive sleep apnoea. *Br J Clin Pharmacol* 2017; <https://doi.org/10.1111/bcp.13337>
- 2 Jullian-Desayes I, Revol B, Chareyre E, Camus P, Villier C, Borel JC, *et al.* Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 688–708.
- 3 Linselle M, Montastruc F, Jantzen H, Valnet-Rabier MB, Haramburu F, Coquerel A, *et al.* Drugs and sleep apneas? A review of the French pharmacovigilance database. *Therapie* 2015; 70: 347–50.
- 4 Linselle M, Sommet A, Bondon-Guitton E, Moulis F, Durrieu G, Benevent J, *et al.* Can drugs induce or aggravate sleep apneas? A case-noncase study in VigiBase®, the WHO pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol* 2017; 31: 359–66.
- 5 Rassameehiran S, Klomjit S, Hosiriluck N, Nugent K. Meta-analysis of the effect of proton pump inhibitors on obstructive sleep apnea symptoms and indices in patients with gastroesophageal reflux disease. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2016; 29: 3–6.
- 6 Braley TJ, Segal BM, Chervin RD. Obstructive sleep apnea and fatigue in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 155–62.
- 7 Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7): CD011090.
- 8 Kushner RF, Ryan DH. Assessment and lifestyle management of patients with obesity: clinical recommendations from systematic reviews. *JAMA* 2014; 312: 943–52.
- 9 Southan C, Sharman JL, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Alexander SP, *et al.* The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY in 2016: towards curated quantitative interactions between 1300 protein targets and 6000 ligands. *Nucleic Acids Res* 2016; 44 (D1): D1054–68.
- 10 Alexander SPH, Kelly E, Marrion N, Peters JA, Benson HE, Faccenda E, *et al.* The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Transporters. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 6110–202.

## 2. Syndrome d'apnées centrales du sommeil (SACS)

Le SACS est relativement rare (moins de 5 % des SAS adressés en centre du sommeil). Sa prévalence est néanmoins plus élevée dans certaines populations : environ 15 à 20 % des insuffisants cardiaques en sont atteints, qu'il s'agisse d'insuffisance systolique (fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée) [111] ou diastolique (fraction préservée) [112]. Il est également observé au décours immédiat d'un accident vasculaire cérébral, mais semble s'amender en quelques semaines [113]. Avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité, le SACS accompagne également le syndrome obésité-hypoventilation (SOH). Enfin pour autant que l'altitude soit suffisante pour entraîner une hypoxémie (3000 à 4000 m), des apnées centrales sont fréquemment observées.

Trois mécanismes peuvent être responsables de SACS : tout d'abord l'hypoxémie, qui provoque une augmentation de la ventilation et une baisse de la PaCO<sub>2</sub> en dessous du seuil d'apnée, par conséquent une baisse de la commande respiratoire aboutissant à une apnée. La tolérance au CO<sub>2</sub>, comme dans le SOH, provoque également une baisse de la commande respiratoire. Une instabilité de la boucle de contrôle respiratoire ou « *loop gain* » peut également être à l'origine d'apnées centrales, comme dans la respiration de Cheyne-Stokes, alternance régulière de périodes d'apnée et d'hyperpnée, le plus souvent observée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Les SACS sont répartis en deux grands groupes en fonction de la capnie à l'éveil : hypercapniques ou normo-hypocapniques, correspondant à des mécanismes physiopathologiques et des étiologies différentes [114].

## 2.1. SACS hypercapnique

Pendant le sommeil, la réponse au CO<sub>2</sub> est diminuée de façon physiologique, quel que soit le stade de sommeil et cet effet est maximal en sommeil paradoxal. Les situations d'hypoventilation d'éveil (hypercapnies) ne peuvent donc que se majorer pendant le sommeil. Parmi elles, on retrouve des formes liées à une altération de la commande ventilatoire : lésions acquises du tronc cérébral (tumeur, traumatisme, accident vasculaire, etc.), syndrome congénital d'hypoventilation (syndrome d'Ondine) ou malformations d'Arnold Chiari. Les hypoventilations peuvent également être liées à une altération de l'effecteur respiratoire : maladies neuromusculaires, atteintes du diaphragme et pathologies restrictives (déformations de la cage thoracique, obésité morbide, etc.) occasionnent également un SACS hypercapnique. Le rythme respiratoire automatique résulte de l'activité de réseaux neuronaux situés dans le bulbe rachidien. De nombreux arguments suggèrent que l'origine primordiale du rythme inspiratoire se trouve dans les cellules *pacemaker* d'une région limitée appelée le complexe de pré-Bötzinger (CPB). Les neurones du CPB expriment entre autres le récepteur mu et sont inhibés par les opioïdes. Une deuxième région du tronc cérébral, appelée groupe respiratoire parafacial, contient également des neurones *pacemaker* potentiellement impliqués dans la production du rythme ventilatoire. Par rapport à ceux du CPB, ces neurones se caractérisent par une activité pré-inspiratoire et par leur absence de sensibilité aux opioïdes. CPB et groupe respiratoire parafacial activent des réseaux de neurones responsables de l'organisation finale de la commande ventilatoire.

Les médicaments dépresseurs respiratoires, en particulier les **opioïdes**, provoquent donc une diminution de la fréquence respiratoire et de l'amplitude de celle-ci. Les opioïdes exogènes auraient également un effet dépresseur sur certaines zones du

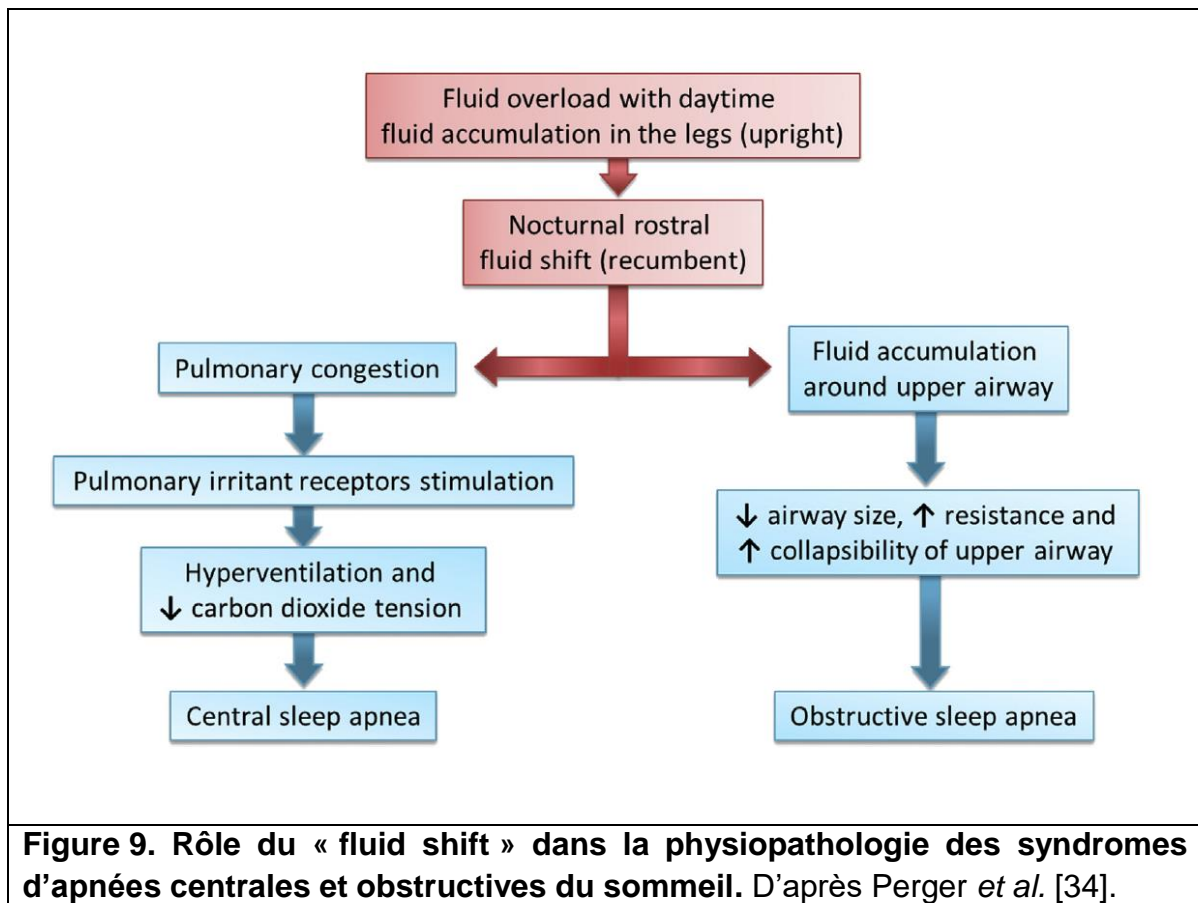
cortex associées à la respiration [115] et ils perturbent l'architecture du sommeil [116]. Enfin, peu de dépressions respiratoires sont observées dans la journée chez les patients traités au long cours par opioïdes, car l'éveil reste le principal stimulus respiratoire. Au cours du sommeil en revanche, la réponse au CO<sub>2</sub>, principal stimulant de la respiration nocturne, est non seulement diminuée de façon physiologique, mais elle est aussi diminuée par les opioïdes [117].

Une revue systématique de la littérature a montré une prévalence des troubles respiratoires du sommeil (IAH > 5 événements/h) comprise entre 42 et 85 % [118], parmi les patients traités au long cours par opioïdes. Dans cette population, 4 à 6 fois plus de patients présentent un SACS plutôt qu'un SAOS [119, 120]. Des résultats comparables sont observés chez les patients traités au long cours par **méthadone** à visée substitutive, avec une augmentation significative des apnées centrales [121].

En plus d'un indice de masse corporelle (IMC) faible, une dose d'équivalent morphine supérieure à 200 mg est un facteur de risque identifié [122], tout comme la prise concomitante d'**antidépresseurs** et de **benzodiazépines** [121, 123]. De plus, l'usage concomitant d'opioïdes et de **gabapentinoïdes** (gabapentine, prégabaline) est associé à une augmentation de la mortalité par dépression respiratoire [124].

## 2.2. SACS normo-hypocapnique

Le SACS non hypercapnique a d'abord été décrit chez les patients insuffisants cardiaques. La présence d'un SACS avec respiration de Cheyne-Stokes constitue alors un mauvais facteur pronostique [125]. Chez ces patients, le « *fluid shift* » contribue à la fois à la survenue d'apnées obstructives et centrales [126]. De façon générale, la rétention des fluides participe donc au développement des deux types d'apnées du sommeil (figure 9).



La survenue d'apnées centrales d'origine iatrogène a été associée à la prise d'**oxybate de sodium** [127]. La normocapnie suggère ici un mécanisme différent de celui des opiacés. L'oxybate de sodium est un composé endogène, métabolite du GABA, d'abord développé comme dépresseur du système nerveux central et utilisé comme adjuvant anesthésique dans des interventions mineures. Il est aujourd'hui indiqué dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez l'adulte. Ce médicament est le sel de sodium du  $\gamma$ -hydroxybutyrate ou GHB, plus connu en raison de son usage récréatif ou du risque associé de soumission chimique. L'oxybate de sodium se comporte comme un agoniste des récepteurs GABA<sub>B</sub>. Il possède également un récepteur propre, qui présente de nombreuses homologues fonctionnelles avec le récepteur GABA<sub>B</sub>. Il a été observé chez l'animal, que les neurones du CPB expriment le récepteur de type 1

des neurokinines (R-NK1) et le récepteur GABA<sub>B</sub> [128], en plus du récepteur mu des opioïdes. D'autres auteurs ont également observé la présence de populations de neurones inhibiteurs GABAergiques dans le CPB [129]. Même s'il n'est pas connu avec précision, le mécanisme des apnées centrales imputables à l'oxybate de sodium implique probablement le système GABAergique, comme le suggère des données animales [130]. Chez l'homme, des cas de décès ont été rapportés en cours de traitement et l'hypothèse d'une dépression respiratoire a été évoquée [131]. A l'occasion des essais ayant évalué l'intérêt de l'oxybate de sodium dans la prise en charge du SAOS, une augmentation significative du nombre d'apnées centrales a été mise en évidence chez 3 patients [69], aboutissant à des recommandations d'usage en cas de troubles respiratoires du sommeil chez les patients narcoleptiques [132]. Une association significative entre la prise d'oxybate de sodium et la survenue d'un SAS a également été mise en évidence dans une analyse de disproportionnalité à partir des données de la base de pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [133].

### Publication 3

#### “Diagnosis and management of central sleep apnea syndrome”

Baillieul S, **Revol B**, Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Pépin JL.

*Expert Review of Respiratory Medicine* 2019; 13: 545-557.

#### Résumé

Le SACS a suscité un intérêt grandissant au cours des dix dernières années. Il est surreprésenté dans des sous-populations particulières, telles que les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral ou atteints d'une insuffisance cardiaque. La détection et le diagnostic précoces, ainsi que le traitement approprié des troubles de la respiration centrale au cours du sommeil restent difficiles.

A partir d'une revue systématique de la littérature, les preuves cliniques et les modèles polysomnographiques utiles chez l'adulte pour discerner les événements centraux des événements obstructifs sont examinés. Les indications thérapeutiques actuelles et les perspectives sont présentées, en fonction du type de troubles respiratoires, des modifications des gaz sanguins et du contrôle ventilatoire.

D'autres études sont nécessaires concernant les conséquences à long terme du SACS ou évaluant l'impact des stratégies de traitement actuelles.

## Diagnosis and management of central sleep apnea syndrome

Sébastien Baillieux, Bruno Revol, Ingrid Jullian-Desayes, Marie Joyeux-Faure, Renaud Tamisier and Jean-Louis Pépin

Grenoble Alpes University, HP2 Laboratory, INSERM U1042, Grenoble, France; Pôle Thorax et Vaisseaux, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

### ABSTRACT

**Introduction:** Central sleep apnea (CSA) syndrome has gained a considerable interest in the sleep field within the last 10 years. It is overrepresented in particular subpopulations such as patients with stroke or heart failure. Early detection and diagnosis, as well as appropriate treatment of central breathing disturbances during sleep remain challenging.

**Areas covered:** Based on a systematic review of CSA in adults the clinical evidence and polysomnographic patterns useful for discerning central from obstructive events are discussed. Current therapeutic indications of CSA and perspectives are presented, according to the type of respiratory disturbances during sleep, alterations in blood gases and ventilatory control.

**Expert opinion:** The precise identification of central events during polysomnographic recording is mandatory. Therapeutic choices for CSA depend on the typology of respiratory disturbances observed by polysomnography, changes in blood gases and ventilatory control. In CSA with normocapnia and ventilatory instability, adaptive servo-ventilation is recommended. In CSA with hypercapnia and/or rapid-eye movement sleep hypoventilation, non-invasive ventilation is required. Further studies are required as strong evidence is lacking regarding the long-term consequences of CSA and the long-term impact of current treatment strategies.

### ARTICLE HISTORY

Received 13 November 2018  
Accepted 4 April 2019

### KEYWORDS

Central sleep apnea; intermittent hypoxia; heart failure; stroke; polysomnography; adaptive servo-ventilation; ventilatory control; prognosis

## 1. Introduction

Central sleep apnea (CSA) syndrome encompasses a group of sleep-related breathing disorders (SRBD) that are often associated with other medical conditions. CSA is characterized by repeated episodes of airflow reduction or interruption due to a transitory decrease or pause in central ventilatory drive during sleep [1]. Despite its lower prevalence in the general population compared to obstructive sleep apnea (OSA) [2], CSA is overrepresented in specific subpopulations including in patients with heart failure (a prevalence of 21–37% for an apnea-hypopnea index (AHI)  $\geq 15$  in patients with stable congestive heart failure with reduced ejection fraction [3–5]), following stroke (a prevalence varying widely between 3 and 72% [1,6–8]), in patients on opioid medications, and in patients treated with continuous positive airway pressure (CPAP) so-called treatment-emergent CSA (TE-CSA) [1,9]. CSA triggers a cascade of acute physiological consequences including arterial oxygen desaturation, hypercapnia, sleep fragmentation, and surges in blood pressure that in turn produce sympathetic activation, which can potentially aggravate the underlying disease and lead to an increased risk of cardiovascular events and mortality (although this remains to be better documented). Obviously, robust evidence is lacking regarding the long-term consequences of CSA in rare diseases and data are relatively scarce on the long-term impact of current treatment strategies. This should be taken into consideration when evaluating the need for early assessment and appropriate treatment [9]. In this review, focusing on adults seen in everyday practice, key polysomnographic patterns for distinguishing

central from obstructive events are provided. Current therapeutic indications for CSA and perspectives are presented, according to the clinical scenario, the nature of the respiratory disturbances during sleep, abnormal blood gases, and impaired ventilatory control.

The novelty of this review is to describe the underlying mechanisms, the different contexts in which CSA occurs, and the most common challenges encountered in its recognition and management. Expanding awareness of CSA and understanding its underlying mechanisms will improve patients' integrated care. We report the main ongoing clinical studies in the field and suggest new avenues for clinical research.

## 2. Diagnosis of central sleep apnea

In a recent task force report, Randerath et al. [1] highlighted that particular polysomnographic patterns (central apneas, hypopneas and periodic breathing [cyclical waxing and waning variations in airflow and related ventilatory effort]) can be associated with a variety of clinical entities. They recommended that the observed polysomnographic patterns should be described precisely so as to identify the underlying and sometimes overlapping etiology(ies) or risk(s), in order to improve the diagnosis and treatment of CSA syndrome. Separating central from obstructive hypopneas is one of the most difficult challenges faced when scoring abnormal respiratory events in a sleep study. This is a crucial and necessary step in the diagnosis of CSA.



**Article highlights**

- Central sleep apnea (CSA) syndrome encompasses a group of sleep-related breathing disorders often associated with various other medical conditions.
- Robust evidence is currently lacking regarding the long-term consequences of CSA and data are relatively scarce on the long-term impact of current treatment strategies. This should be taken into consideration when evaluating the need for early assessment and appropriate treatment.
- Differentiating central versus obstructive hypopneas during polysomnographic scoring is strongly recommended in order to properly diagnose CSA.
- The distinction between hypercapnic vs. eucapnic/hypocapnic (non-hypercapnic) CSA is valuable both for identification of the underlying disease/context and deciding on the appropriate ventilatory support.
- Congestive heart failure (CHF) is the most common condition associated with CSA. Cheyne-Stokes breathing (CSB) is a stereotypical breathing pattern of CSA in CHF, characterized by repetitive, cyclic, waxing and waning changes in tidal volume interspersed by central apnea with a prolonged cycle time.
- In CSA related to heart failure with reduced ejection fraction, Adaptive Servo-Ventilation (ASV) is associated with an increase in all-cause and cardiovascular mortality and is currently contraindicated in this specific population (SERVE-HF study). ASV remains indicated in CHF with preserved ejection fraction.
- Treatment-emergent CSA patients were at higher risk of therapy termination versus those who did not develop CSA and should be shifted from CPAP to ASV.
- Therapeutic choices for CSA are dependent on the type of respiratory disturbances during sleep documented by PSG and on the nature of modifications in blood gases and ventilatory control. In CSA with normocapnia and ventilatory instability, ASV is the appropriate ventilatory support. In hypercapnia and/or REM sleep hypoventilation, non-invasive ventilation is required.

This box summarizes key points contained in the article.

### 2.1. Scoring rules for identifying central apneas

The gold standard for CSA diagnosis is full polysomnography with esophageal pressure measurement [1,10]. In adults, according to the third International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3), the polysomnographic criteria defining CSA are: an AHI > 5 events per hour of sleep, with more than 50% of these events being due to central apneas or hypopneas. Differentiation of central from obstructive hypopneas is strongly recommended [1].

A detailed description of polysomnographic patterns requires that central respiratory events occurring during sleep are identified. According to the American Academy of Sleep Medicine (AASM) scoring rules, a respiratory event occurring during sleep can be considered as an apnea if it combines: (i) a peak in the drop signal excursion  $\geq 90\%$  of pre-event baseline using an oronasal thermal sensor (diagnostic study), positive airway pressure device flow (titration study) or an alternative apnea sensor; and (ii) the duration of the  $\geq 90\%$  drop in sensor signal is  $\geq 10$  seconds. In contrast to an obstructive event, the classification of an apnea as central is based on the cessation (*i.e.* absence) of ventilatory effort during the event, assessed by esophageal pressure measurement (gold standard), or using surrogates such as strain gauges, respiratory inductive plethysmography (RIP), or belts with piezoelectric or polyvinylidene fluoride (PVDF) sensors [1]. It should be noted that no criterion of desaturation or of arousal is required to consider an event as an apnea [11].

### 2.2. Scoring rules for identifying central hypopneas

As mentioned above, scoring of hypopneas of central origin is recommended and central hypopneas should be considered in the evaluation of the severity of CSA syndrome [1]. Respiratory events occurring during sleep can be classified as hypopneas if they combine the following criteria: (i) the peak signal excursion drop is  $\geq 30\%$  of pre-event baseline using nasal pressure (diagnostic study), positive airway pressure device flow (titration study) or an alternative apnea sensor, (ii) the duration of the  $\geq 30\%$  fall in sensor signal is  $\geq 10$  seconds and (iii) there is  $\geq 3\%$  oxygen desaturation from pre-event baseline or the event is associated with an arousal [11]. As with central apnea, central hypopneas are characterized by a temporary reduction in ventilatory effort during sleep (Figure 1).

While it is recommended to distinguish between obstructive and central hypopneas, AASM scoring rules admit that this can be challenging, since effort is not always directly measured (*i.e.* via esophageal pressure or diaphragm electromyography) and non-invasive signals should be used to infer the absence of pharyngeal obstruction [9,11]. Thus hypopnea can be considered as central if none of the following criteria are present: (i) snoring during the event; (ii) increased inspiratory flattening in nasal pressure or a positive airway pressure device flow signal compared to baseline breathing; and (iii) an associated thoracoabdominal paradox occurs during the event but not during pre-event breathing [11]. Other polysomnographic characteristics can be helpful in the identification of the central nature of the ventilatory event. Thus, a crescendo-decrescendo shape in the inspiratory flow, limited desaturation following the event, as well as arousal occurring in the middle of the ventilatory upturns, are non-consensual but helpful signs of the central origin of ventilatory events [12].

An hypopnea can be considered as central if none of the following criteria are present: (i) snoring during the event, (ii) increased inspiratory flattening in nasal pressure compared to baseline breathing or (iii) an associated thoracoabdominal paradox occurs only during the event, not during pre-event breathing. Other polysomnographic patterns can be helpful in the identification of the central nature of the ventilatory event: a crescendo-decrescendo shape in the inspiratory flow (red curved arrows), limited desaturation following the event as well as arousal occurring in the middle of the ventilatory upturns (not shown). In this example, there is no flattening of the nasal pressure curve, traducing a reduction in signal amplitude, without flow limitation. Abdomen and thorax effort channels (thoracoabdominal inductive plethysmography bands) are continuously in-phase (vertical dashed lines).

## 3. Pathophysiology of central sleep apnea

CSA subtypes are characterized by specific pathophysiological mechanisms that trigger specific central breathing patterns. These can contribute to the identification of the underlying disease or can explain the context of the occurrence of CSA. A precise knowledge of CSA pathophysiology is essential for accurate nosology and to improve diagnosis and treatment strategies. Specific subtypes of CSA can be distinguished depending on waking  $\text{CO}_2$  levels *i.e.* hypercapnic vs. eucapnic/hypocapnic (non-hypercapnic) CSA [13]. This distinction is

valuable both for identification of the underlying disease/context and for deciding on the appropriate ventilatory support.

Hypercapnic CSA and hypoventilation can arise from: (i) functional or anatomical lesions at the level of the respiratory centers reducing ventilatory drive (e.g. congenital central alveolar hypoventilation syndrome, idiopathic central alveolar hypoventilation syndrome, obesity hypoventilation syndrome, structural lesions [brain tumors, Chiari's syndrome, cerebrovascular diseases] or medication induced-CSA); (ii) an inability to translate the central drive into adequate ventilation (e.g.

neuromuscular disorders [motor neuron disease, poliomyelitis, neuropathy, neuromuscular junction disorders such as myasthenia, and myopathies] and restrictive thoracic cage disorders such as scoliosis) [14]. In these situations, the breathing pattern can be erratic with more or less ataxic ventilation and hypoventilation during REM sleep (Figure 2).

In eucapnic/hypocapnic CSA, the main underlying mechanism is instability in ventilatory control [15]. Ventilatory control instability manifests typically as low PaCO<sub>2</sub>, chronic hyperventilation and high respiratory drive that can be demonstrated by high chemo-

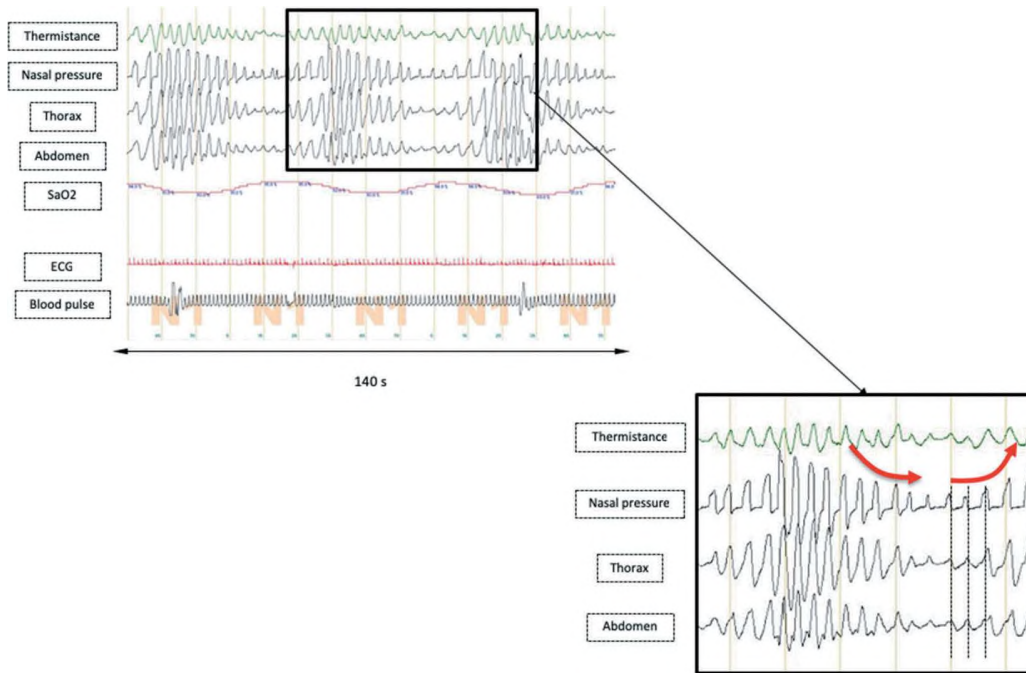


Figure 1. Interpretation of polysomnographic patterns. In detail, two central hypopneas occurring in stage 1 sleep.

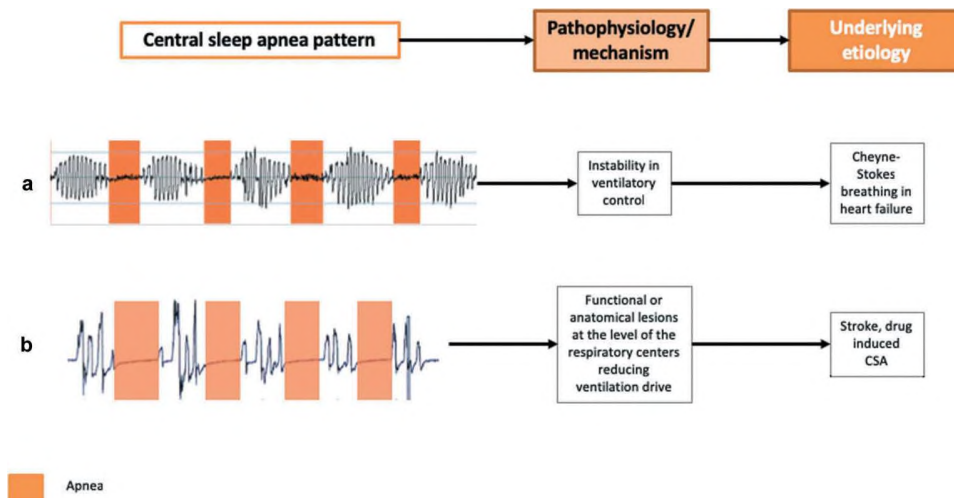


Figure 2. Polysomnographic patterns of central sleep apnea (CSA).

This figure shows flow traces in two types of central sleep apnea (CSA) syndromes. The analysis of the central breathing pattern can help in identifying the underlying pathophysiology and etiology.

A. Cheyne-Stokes breathing (CSB) is the stereotypical breathing pattern of CSA in congestive heart failure. CSB is characterized by repetitive, cyclic, waxing and waning changes in tidal volume interspersed by central apnea with a prolonged cycle time (from 45 to 75 seconds).

B. Ataxic breathing: the breathing pattern can be erratic with increased or reduced ataxic ventilation and hypoventilation and occurs predominantly during REM sleep.

sensitivity when measuring ventilatory responses to CO<sub>2</sub>. The respiratory pattern is characterized by more or less prolonged breathing cycles with distinctive alternation between central apneas/hypopneas (waning) and hyperpneas (waxing) (Figures 1 and 2). CSA occurs predominantly at the onset of sleep or during light non-rapid eye movement (NREM) sleep. During NREM sleep, the suprapontine control of ventilation is inactive and ventilation is dynamically regulated through metabolic factors, mainly CO<sub>2</sub> levels [14,15]. Stable PaCO<sub>2</sub> is maintained by negative feedback loops that regulate ventilatory effort: an increase in PaCO<sub>2</sub> triggers a rise in minute ventilation, through a direct action on chemoreceptors that will subsequently lead to an inversely proportional reduction in PaCO<sub>2</sub> towards a corrective reduction in PaCO<sub>2</sub>, the so-called metabolic hyperbola.

In CSA, two main determinants play a role in ventilatory control instability: high loop gain and a narrow CO<sub>2</sub> reserve ( $\Delta$ PaCO<sub>2</sub> between eupnea and apnea thresholds, a condition in which the sleep eupneic CO<sub>2</sub> set point is near the sleep PaCO<sub>2</sub> apnea threshold) [9,15]. Loop gain can be defined as the magnitude of the response to a given disturbance [9,14,16] and has three main components: controller gain ( $\Delta$ Ventilation/ $\Delta$ PaCO<sub>2</sub>, i.e. change in minute ventilation in response to a change in

PaCO<sub>2</sub>), plant gain ( $\Delta$ PaCO<sub>2</sub>/ $\Delta$ Ventilation, i.e. blood gas response to a change in minute ventilation, mainly depending on baseline CO<sub>2</sub> levels and lung volume) and feedback gain (the speed of the feedback signal from plant back to the controller, mainly determined by circulation time (i.e. cardiac output)).

A high loop gain is defined as a ratio >1, i.e. a disproportional response to a given stimulus, promoting instability of the system (Figure 3). The main determinant of high loop gain is heightened chemo-sensitivity to CO<sub>2</sub>, i.e. a high controller gain, promoting fluctuations towards the borders of the CO<sub>2</sub> reserve, namely the apnea threshold. When combined with a narrow CO<sub>2</sub> reserve, a cycle of hypocapnia-induced central apnea will be initiated [15]. The cyclical repetition of central apneas, through the resulting intermittent hypoxia and long term facilitation (sustained increase in ventilation triggered by intermittent hypoxia, for review see [17]), may lead to a progressive narrowing of the CO<sub>2</sub> reserve, further destabilizing ventilation.

Another determinant of controller gain is the sleep state transition. Apnea-related arousal, occurring mainly at the acme of hyperpnea and reflecting a rise in ventilatory drive, often provides an additional increase in ventilatory drive, further increasing ventilation and thus worsening hypocapnia [9].

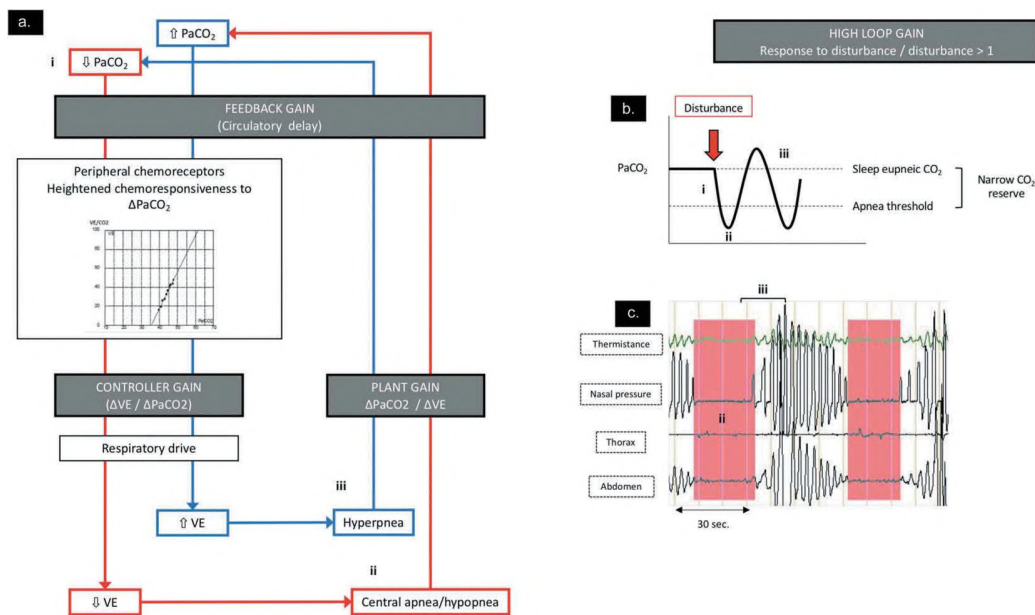


Figure 3. High loop gain and the pathogenesis of Central Sleep Apnea (CSA).

- (A) Simplified block diagram of the respiratory control system.
- (B) CO<sub>2</sub> levels in a subject with ventilatory instability and a narrow CO<sub>2</sub> reserve.
- (C) Polysomnographic trace of Central Sleep Apnea.

In CSA, two main determinants play a role in ventilatory control instability: a high loop gain and a narrow CO<sub>2</sub> reserve ( $\Delta$ PaCO<sub>2</sub> between eupnea and apnea thresholds, a condition in which the sleep eupneic PaCO<sub>2</sub> set point is near the sleep PaCO<sub>2</sub> apnea threshold). Loop gain can be defined as the magnitude of the response to a given disturbance and has three main components: controller gain ( $\Delta$ Ventilation/ $\Delta$ PaCO<sub>2</sub>, i.e. change in minute ventilation in response to a change in PaCO<sub>2</sub>), plant gain ( $\Delta$ PaCO<sub>2</sub>/ $\Delta$ Ventilation, i.e. blood gas response to a change in minute ventilation, mainly affected by baseline CO<sub>2</sub> levels and lung volume) and feedback gain (the speed of the feedback signal from plant back to the controller, mainly determined by circulation time (i.e. cardiac output)).

A high loop gain is defined as a ratio >1, i.e. a disproportional response to a given stimulus, promoting instability of the system. The main determinant of high loop gain is heightened chemo-sensitivity to CO<sub>2</sub> when measuring ventilator responses to CO<sub>2</sub>, i.e. a higher controller gain. When combined with a narrow CO<sub>2</sub> reserve, a cycle of hypocapnia-induced central apnea will be initiated. A disturbance to this system (e.g. hyperventilation) temporarily decreases alveolar (PACO<sub>2</sub>) and arterial (PaCO<sub>2</sub>) CO<sub>2</sub> levels (i). After a delay (circulatory delay, i.e. feedback gain), the controller detects the blood gas change and decreases its output to counter the original disturbance, leading to a central apnea event (ii), resulting in an increase in PaCO<sub>2</sub> levels (Plant gain). In high loop gain, each response to a disturbance is greater than the initial disturbance, resulting in a corrective hyperpnea (iii) that will send PaCO<sub>2</sub> levels towards the borders of the CO<sub>2</sub> reserve and *in fine* a new oscillation of the ventilatory system. The respiratory pattern is characterized by more or less prolonged breathing cycles (depending on feedback gain) with distinctive alternation between central apneas/hypopneas (waning) and hyperpneas (waxing).

The patterns of central breathing instability occurring during sleep show high inter-individual variability, and also vary depending on the pathophysiology of CSA [1,14]. Thus, accurate assessment of the mechanisms of CSA along with the identification of all the medical conditions and/or risk factors that can potentially trigger CSA are mandatory steps towards efficient treatment.

#### 4. Associated medical disorders or clinical scenarios of CSA and their treatments (Table 1 and Figure 4)

##### 4.1. Hypocapnic and normocapnic CSA

###### 4.1.1. Congestive heart failure

Congestive heart failure (CHF) is the most common condition associated with CSA [18]. CSA occurs in up to one-third of patients with stable CHF, with either preserved or reduced ejection fraction (HfpEF and HfrEF respectively) [18,19]. The severity of CSA is related to the severity of CHF [1] and is worsened during heart failure (HF) exacerbations [20,21]. Identified risk factors of CSA in patients with chronic HF are male gender, age >60, frequent admissions for acute heart failure, objective confirmation of HF severity measured by left ventricular ejection fraction (LVEF) and coexisting atrial fibrillation [22]. CSA negatively and markedly influences the prognosis of patients having HfrEF. Moreover, the risk of arrhythmia is increased in heart failure patients with CSA and CSA can promote malignant ventricular arrhythmias [23,24]. Consequently, moderate-to-severe CSA (AHI  $\geq 20$  events per hour) is independently associated with increased mortality rate [20]. Nocturnal hypoxemia seems to play a crucial role in the observed increase in mortality as it contributes to enhanced sympathetic activity, which is a well-established determinant of heart failure progression and mortality [25]. It is noteworthy that CSA is also highly prevalent in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction [26] and may contribute to the progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic HF [27].

Cheyne-Stokes breathing (CSB) is the stereotypical breathing pattern of CSA in CHF. CSB is characterized by repetitive, cyclic, waxing and waning changes in tidal volume interspersed by central apnea with a prolonged cycle time (from 45 to 75 seconds) [9,22]. CSA in CHF arises from three determinant factors: low cardiac output (increased circulation delay, dampening in feedback gain), high sympathetic activation and pulmonary congestion [9,22] triggering hyperventilation, which decreases PaCO<sub>2</sub> to below the apneic threshold. Chemosensitivity (higher controller gain, leading to high loop gain) is involved in the pathogenesis of CSA and the typical periodic breathing of CSB [9,22]. Cardiac output, reflected by the speed of the feedback signal from plant back to controller, is the key determinant of the length and duration of breathing instability in this pathology. In patients with CHF with left ventricular dysfunction and CSA, the number and duration of central apneas increase during the late hours of sleep [28]. By studying the pattern of hyperpnea in the CSB cycle, Perger et al. [29] have shown that a negative hyperpnea pattern (when end-expiratory lung volume falls below functional residual capacity, indicative of marked activation of the expiratory muscles, and

resulting in a significant increase in expiratory intrathoracic pressure) was associated with worse cardiac function compared to patients with a positive hyperpnea pattern (when end-expiratory lung volume remains at or above functional residual capacity, resulting in a smaller increase in expiratory intrathoracic pressure compared to the negative hyperpnea pattern). They further hypothesized that a negative hyperpnea pattern and the resulting increase in intrathoracic pressure may serve to support cardiac function during expiration (in terms of stroke volume) and may unload weak inspiratory muscles in the initial phase of inspiration, providing arguments for a potential adaptive role of CSB in HfrEF.

Adaptive Servo-Ventilation (ASV) devices are specifically designed to treat CSA. They continually measure either minute ventilation or airflow and the inbuilt algorithm calculates a target level of ventilation. The device then delivers just enough positive airway pressure to maintain optimal ventilation [30]. ASV devices support the patient's own respiration and provide backup pressure to suppress CSA. ASV units also incorporate a fixed or auto-titrated expiratory positive airway pressure to maintain upper airway patency [30]. However, in patients with CSA related to HfrEF, ASV is currently contraindicated because the SERVE-HF study showed that ASV was associated with an increase in all-cause and cardiovascular mortality [31]. Patients included in the SERVE-HF trial: (i) were  $\geq 22$  years old; (ii) presented CHF ( $\geq 12$  weeks since diagnosis) defined according to European Society of Cardiology guidelines; (iii) had left ventricular systolic dysfunction (LVEF  $\leq 45\%$ ) documented  $< 12$  weeks before randomization; (iv) were New York Heart Association (NYHA) class III or IV, or class II with  $\geq 1$  hospitalization for HF in the last 24 months; (v) had not been hospitalized for HF in the 4 weeks prior to enrolment; (vi) had optimized medical treatment according to applicable guidelines with no new class of disease-modifying drug for  $\geq 4$  weeks prior to randomization (where there was no treatment with  $\beta$ -blockers or ACE inhibitors/angiotensin receptor blockers then the reasons had to be documented); (vii) and predominant CSA defined as an AHI  $> 15/h$  with  $\geq 50\%$  central events and a central AHI  $\geq 10/h$ , derived from polygraphy (PG) or polysomnography (PSG) and based on total recording time, documented within 4 weeks of randomization, with flow measurement performed using a nasal cannula [31]. It should be mentioned that some aspects of the SERVE-HF study are controversial: there are concerns about the methodology of the study [32,33], as in both the treated and control groups patients were included despite not meeting eligibility criteria. Some essential data, such as baseline right heart function, were missing. Furthermore, the algorithm in the ASV device used in the study has since been discontinued [34], and also compliance to the ASV treatment was low. Moreover, a multistate modeling analysis performed by Eulenburg et al. [35] showed that in the subgroup with LVEF  $\leq 30\%$ , use of ASV markedly increased the risk of cardiovascular death without previous hospital admission.

In patients with systolic heart failure, optimization of medical therapy for heart failure and cardiac resynchronization, when indicated, are the main alternatives (to ASV) for CSA treatment. In symptomatic HfrEF patients alternative therapies including oxygen therapy [36], fixed CPAP or phrenic nerve stimulation [37] might be implemented in

**Table 1.** Classification and treatment of Central Sleep Apnea (CSA) according to the underlying pathophysiological mechanism.

CSA Type	Pathophysiological mechanism	Medical disorders	Therapy
Hypocapnic and normocapnic CSA	Instability in ventilatory control	Congestive heart failure either with preserved (LVEF > 45%) or reduced ejection fraction (LVEF ≤ 45%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Optimize medical therapy for heart failure</li> <li>– Cardiac resynchronization when indicated</li> <li>– Oxygen therapy, fixed CPAP or phrenic nerve stimulation in symptomatic patients with reduced ejection fraction</li> <li>– Only consider ASV in patients with preserved ejection fraction after a CPAP trial</li> <li>– Systematic telemonitoring and rapid intervention, if needed, to reduce the risk of therapy discontinuation</li> <li>– Shift to a more efficient ventilator modality, namely ASV</li> <li>– Zolpidem, acetazolamide treatment</li> <li>– Added dead space</li> <li>– ASV when symptomatic</li> <li>– Supplemental oxygen</li> <li>– Added dead space</li> <li>– Nocturnal supplemental oxygen and acetazolamide may improve nocturnal oxygenation and periodic breathing in precapillary pulmonary hypertension</li> <li>– CPAP or ASV in symptomatic patients with chronic kidney disease or acromegaly</li> <li>– ASV (hypocapnic) or non-invasive ventilation (hypercapnic) depending on the nature of respiratory disturbances and blood gases abnormalities</li> <li>– Non-invasive ventilation</li> </ul>
		Treatment-emergent CSA	
		Idiopathic CSA	
		CSA at altitude	
Hypercapnic CSA	Functional or anatomical lesions at the level of the respiratory centers reducing ventilation drive	Medical disorders associated with chronic hyperventilation and CSA <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Medication reduction or withdrawal when possible</li> <li>– ASV or non-invasive ventilation depending on the nature of the respiratory disturbances</li> <li>– a CPAP trial is recommended initially but ASV is generally superior in the long-term</li> <li>– Non-invasive ventilation</li> </ul>
		Stroke	
		Congenital central alveolar hypoventilation syndrome Idiopathic central alveolar hypoventilation syndrome Obesity hypoventilation syndrome Structural lesions (brain tumors, Chiari's syndrome) Drug-induced CSA <sup>b</sup>	
	Inability to translate central drive into adequate ventilation	Co-existing CSA and OSA	
		Neuromuscular disorders (motor neuron disease, poliomyelitis, neuropathy, neuromuscular junction disorders such as myasthenia, and myopathies) Disorders restricting thoracic cage movements, such as scoliosis	

Abbreviation: LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction

<sup>a</sup>Endocrine and hormonal disturbances, precapillary pulmonary hypertension, chronic kidney diseases.<sup>b</sup>Opioids, benzodiazepines, baclofen, gabapentinoids, ticagrelor.

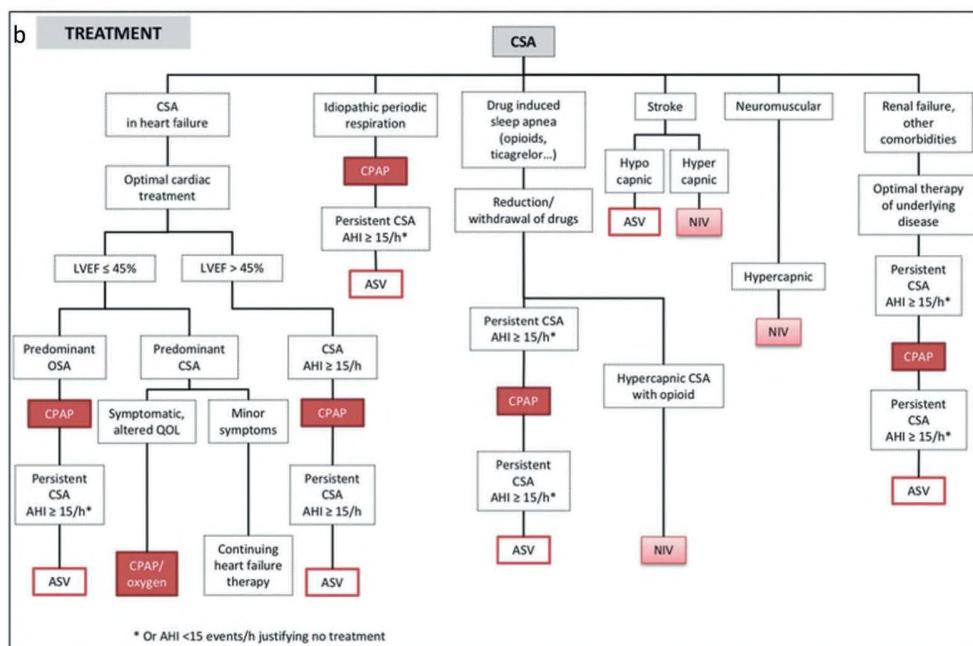
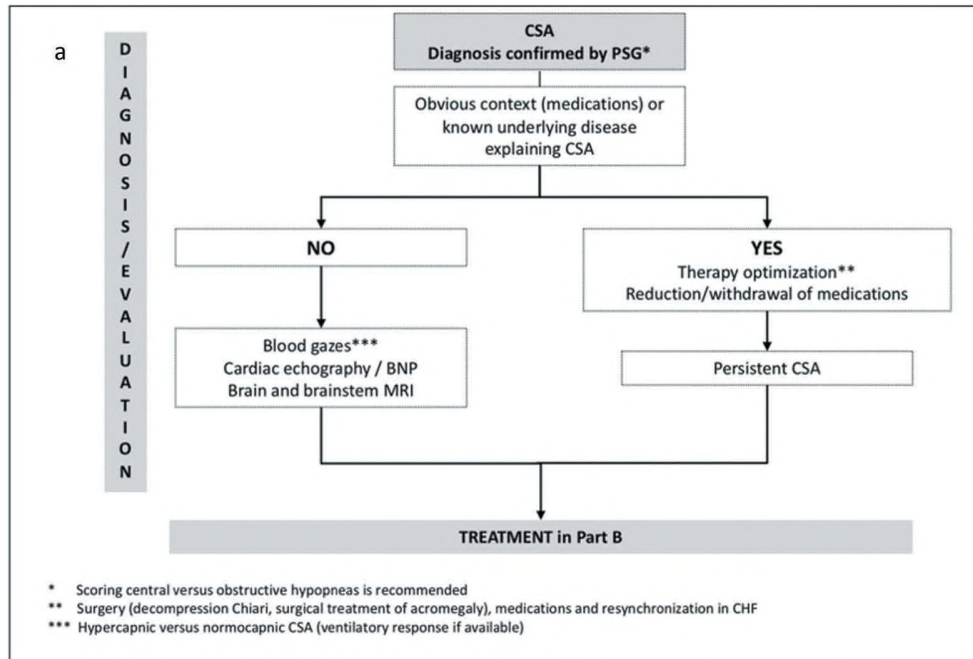


Figure 4. A proposed decision algorithm for CSA diagnosis and appropriate treatment.

**Panel A: CSA diagnosis and identification of underlying cause and mechanisms.**

\* Scoring central versus obstructive hypopneas is recommended

\*\* Surgery (decompression of Chiari malformation, surgical treatment of acromegaly), medications and resynchronization in CHF

\*\*\* Hypercapnic versus normocapnic CSA (ventilatory response if available)

**Panel B: Decision algorithm for CSA treatment and choice of appropriate ventilatory support (Panel B). Adapted from [1].**

\*Or AH1 < 15 events per h justifying no treatment

Abbreviations: AH1: Apnea-Hypopnea Index; ASV: Adaptive Servo-Ventilation; BNP: Brain Natriuretic Peptide; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; CSA: Central Sleep Apnea; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; MRI: Magnetic Resonance Imaging; NIV: Non Invasive Ventilation; OSA: Obstructive Sleep Apnea; PSG: Polysomnography; QOL: Quality Of Life.

expert centers, but there is currently no evidence for their efficacy in terms of hard long-term outcomes, including mortality. Results of the ongoing ADVENT-HF trial [38] are expected to resolve this issue in this challenging but frequent clinical situation.

For patients with HfpEF ASV is suggested as being beneficial in terms of quality of life and reduction in hospitalizations, and is thus still indicated in this subgroup, usually after a CPAP trial showing uncontrolled central respiratory events [1,39].

#### 4.1.2. Treatment-emergent central sleep apnea

CSA may emerge or persist in some patients with OSA treated by CPAP [1,40]. Older age, male gender, low BMI, heart failure and ischemic heart disease, as well as the use of high PAP levels, higher residual AHI, central apnea index and arousal index, and leaks have been identified as predisposing to and risk factors of TE-CSA [40,41]. Furthermore, the CPAP-induced changes in breathing patterns can trigger CSA in patients with heightened chemoreflex sensitivity (i.e. higher loop gain) [41]. A recent big-data analysis of telemonitoring CPAP device data from the USA has identified several trajectories of CSA corresponding to different phenotypes [40]. One subgroup exhibited transient CSA after CPAP initiation with spontaneous resolution after two weeks of treatment. In another subgroup, CSA was persistent under CPAP (treatment-persistent CSA) or developed some time after CPAP initiation (true treatment-emergent central sleep apnea) [40]. All patients who developed treatment-emergent CSA were at higher risk of therapy discontinuation than those who did not develop CSA. The systematic telemonitoring of OSA patients treated with CPAP is thus recommended, particularly in the first months following CPAP initiation. Identification of treatment-emergent CSA by telemonitoring could facilitate early intervention to reduce the risk of therapy discontinuation or signal the need for a change to a more efficient ventilator modality, namely ASV, according to clinical judgement.

#### 4.1.3. Sleep instability and idiopathic CSA

As mentioned by Randerath et al. in their recent task force report, idiopathic central sleep apnea is rare and of unknown prevalence and origin [1], occurring in patients without any underlying cardiac or neurological disease [9]. Described as an hypocapnic CSA, the episodes of CSB are approximately 30–40 seconds long, mainly driven by an elevated chemosensitivity to PaCO<sub>2</sub> (high-loop gain *per se*) [9]. Arousals, occurring in a characteristic manner at the peak of hyperventilation, contribute to the increase in ventilation, perpetrating cyclical breathing patterns through enhanced chemo-responsiveness [9]. Controlling PaCO<sub>2</sub> levels, as well as reducing the arousal index are two potential therapeutic targets. Thus, added dead space, by elevating CO<sub>2</sub> levels, or CO<sub>2</sub> inhalation have been proposed as treatment strategies for idiopathic CSA. Zolpidem and Acetazolamide have shown efficacy in reducing arousals and central apneas in this condition [9]. Sharing the same mechanisms, hyperventilation syndrome (HVS), a frequent behavioral condition, is associated with CSA [42]. Taking into account the underlying mechanisms, ASV may be indicated for symptomatic idiopathic CSA and HVS.

#### 4.1.4. Central sleep apnea at altitude

CSA is common at high altitude and its severity is correlated with ventilator adaptation, particularly to hypoxia [43]. Independently of CSA, many mountaineers use hypnotics to improve sleep efficiency [44], but these drugs deteriorate cognitive function and postural control with potentially deleterious consequences for the safety of climbers [45]. ASV has been recently reported as not efficacious in controlling CSA at altitude [46], whereas supplementary oxygen and added dead space resolved the CSA in this setting.

#### 4.1.5. Medical disorders associated with chronic hyperventilation and normo/hypocapnic CSA

Pulmonary hypertension, and in particular idiopathic or chronic thromboembolic pulmonary hypertension can promote CSA [1,47,48]. However, there is currently limited evidence to suggest that the prevalence of CSA is increased in pulmonary hypertension. Several potential pathophysiological mechanisms may be involved in the development of CSA in pulmonary hypertension, including (not exhaustively): (i) impaired feedback gain, related to impaired cardiac output and/or ventilation-perfusion mismatching, both leading to hyperventilation and hypocapnia and predisposing to CSA [49]; (ii) changes in chemosensitivity with dampened hypoxic drive resulting in prolonged apneas [47]. The European Task Force [1] pointed out, on the basis of preliminary evidence, that both nocturnal supplemental oxygen and acetazolamide may improve nocturnal oxygenation and periodic breathing in precapillary pulmonary hypertension [1,47,50]. At present the clinical significance of CSA in pulmonary hypertension remains unclear.

The prevalence of CSA is increased by up to 10% in patients with chronic kidney disease (CKD) [51,52]. Various pathophysiological mechanisms have been associated with the development of CSA in CKD including the presence of interstitial pulmonary edema, chronic metabolic acidosis and anemia. All these factors trigger hyperventilation, heightened chemoreflex sensitivity and in turn CSA. Moreover, sleep quality is impaired in these patients, with the frequent occurrence of restless leg syndrome and periodic leg movements favoring sleep fragmentation and CSA.

In patients with acromegaly, central sleep apnea is associated with hyperventilation owing to an increased ventilatory response to CO<sub>2</sub> driven by the hypersecretion of growth hormone.

The European Task Force recommends CPAP or ASV for acromegaly or CKD patients with clinically significant CSA [1].

## 4.2. Hypercapnic CSA

### 4.2.1. Stroke

Sleep-related breathing disorders are frequent following stroke, with a prevalence that ranges from 30% in stroke survivors with an AHI  $\geq$  30 events per hour of sleep to 70% in those with an AHI  $\geq$  5 events per hour of sleep [53]. Also considered as a risk factor for stroke, OSA is the most prevalent SRBD following stroke [54].

CSA in the context of stroke mainly occurs as a sequel to extensive cerebrovascular events and evolves in a characteristic way, with high incidence at the acute phase, and markedly decreasing at 3 and 6 months post-stroke [1]. Recently, in a retrospective analysis of a large cohort of United States Veterans, stroke has been described as a predictor of CSA (OR = 1.65, 95% CI: 1.50–1.82,  $p < 0.0001$ ) [55]. Stroke-related CSA can be either normo- or hypercapnic. Different stroke locations generate either ventilatory instability (normocapnic CSA) or decreased ventilatory drive during sleep (hypercapnic CSA). Moreover, hypoventilation syndromes may be observed in the context of stroke [53]. Although no clear associations have been shown until recently, certain stroke lesion locations may predispose CSA, in particular brainstem stroke [14]. As brainstem stroke comprises at least 10% of ischemic strokes, more studies are needed to determine the mechanisms and pathophysiology of CSA following brainstem strokes.

The influence of CSA on post-stroke recovery remains unclear. Unfortunately only tolerated by a minority of patients, CPAP therapy is currently the preferred therapeutic option [1,56]. More research is needed to refine the therapeutic strategy, including the timing and modality of interventions to treat CSA following stroke. A multicenter European study is currently investigating whether early treatment of SRBD with ASV, the method of choice to treat obstructive, central and mixed forms of SRBD, has a beneficial effect on the evolution of the lesion volume and on clinical stroke outcomes [Early Sleep Apnea Treatment in Stroke (eSATIS), NCT02554487].

Therapeutic indications after stroke depend on the nature of the respiratory disturbances during sleep documented by PSG and the exact modifications in blood gases and ventilatory control. In CSA with normocapnia and ventilatory instability, ASV is the appropriate ventilatory support. In patients with hypercapnia and/or REM sleep hypoventilation, non-invasive ventilation is required.

#### 4.2.2. Other neurological and neuromuscular conditions that can promote CSA

Sleep-related breathing disorders are highly prevalent in several neurological diseases [1,14]. In the field of neurodegenerative diseases (Parkinson's disease, Alzheimer's disease) few studies have specifically investigated CSA and consistent data are insufficient to draw any conclusions.

CSA is highly prevalent in multiple-system atrophy, and can be the primary manifestation of the disease [57]. In this condition, several CSA patterns are observed, including CSB and dysrhythmic breathing [58].

In amyotrophic lateral sclerosis, a neurodegenerative disease caused by motoneuron degeneration of bulbar, diaphragm and intercostal muscles, sleep-disordered breathing has been described and may arise from impaired central control of ventilation [59], as well as being due to respiratory muscle weakness that promotes hypoventilation, in particular during REM sleep [14].

In multiple sclerosis, sleep disturbances and fatigue are common and disabling symptoms. Both brainstem demyelinating plaques and muscle weakness that occurs in the late stages of the disease may contribute to the occurrence of CSA [14,60], which may go underdiagnosed in this population [61].

CSA and hypoventilation can also occur when neural structures are constrained by benign (Chiari type 1 malformation) or malignant tumors. In both cases, the resulting neural compression of respiratory centers and/or pathways disrupts ventilatory control and alters chemoreceptor function, thus promoting CSA and hypoventilation through diminished ventilatory motor output [14]. Chiari type 1 malformation can trigger both CSA and hypoventilation [62]. However, in adults, the obstructive component of SRBD appears to predominate [62]. SRBD occur both during REM and non-REM sleep and polysomnographic findings appear to be correlated to magnetic resonance imaging findings [14]. Decompression surgery may reverse CSB disturbances [63]. In the case of central nervous system tumors, CSA may occur both in the presence of brain tumors and following their surgical resection. Tumor-associated edema, as well as hemorrhage can both promote or aggravate CSA [14].

Infections of the central nervous system, particularly those affecting the brainstem, can also promote CSA. In a case report of

*Listeria monocytogenes* rhombencephalitis, Launois et al. [64] reported severe CSA (AHI = 35 events per hour). The CSA was associated with a blunted ventilatory response to CO<sub>2</sub> (0.6 L/min/mmHg, reflecting profound central chemo-sensitivity impairment) and brainstem lesions in the area of respiratory centers. CSA was treated by non-invasive bi-level nocturnal ventilation.

CSA can occur in several neuromuscular diseases (for review see [65]). There is a complex interplay between the pathophysiological characteristics of neuromuscular diseases and the physiology of sleep (NREM sleep, reduced lung volume in a supine position) that favors the occurrence of SRBD. Non-invasive ventilation (NIV) is required to replace the activity of the respiratory centers and support muscle weakness, and has many beneficial effects, improving the quality of life and survival of the patients. However, in some situations NIV should be used with caution (for instance, in the presence of concomitant cardiomyopathy) [65]. A precise diagnosis of the sleep-related breathing disorder and a fine appraisal of the underlying disease are obligatory [66].

#### 4.3. Drug-induced central sleep apnea

Several classes of medications induce CSA by reducing ventilatory drive or generating respiratory instability.

Opiates and opioids are known central nervous system respiratory depressants. Opiate respiratory disturbances are mainly due to the activation of the  $\mu$ - and  $\delta$ -receptor subtypes and involve specific respiratory-related neurons in the ventrolateral medulla. Synthetic opiates depress the rate and depth of respiration, induce chest and abdominal wall rigidity, reduce upper airway patency and blunt respiratory responsiveness to carbon dioxide and hypoxia [67]. Most data support a dose-response relationship between daily opioid dose and the severity of SRBD (a daily morphine dose equivalent >200 mg is associated with the highest risk). A systematic review on CSA and chronic opioid use identified eight studies comprising a total of 560 patients [68]: the overall prevalence of SRBD (defined as an AHI  $\geq$  5) ranged from 42 to 85%. The mean prevalence of CSA was 24%. In studies that reported the central sleep apnea index (CAI), the mean CAI ranged from 5 to 13 per hour [69]. Among 50 patients on long-term methadone maintenance therapy and matched controls, the mean AHI was significantly higher in patients on methadone (44 versus 30 per hour), and this was primarily due to an increase in central apneas (13 versus 2 per hour) [70].

Other risk factors identified in some but not all studies include concomitant antidepressant use and concomitant benzodiazepine use. Benzodiazepines are  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) type A receptor agonists, known to blunt the arousal response to hypoxia and hypercapnia during sleep [71]. Vigilance is required in cases of frequent use of benzodiazepines. Baclofen, a centrally acting GABA type B receptor agonist, has been recently associated with sleep apnea, especially the high oral doses prescribed for alcohol addiction [72]. According to the depressant effects of GABA on the central nervous system, baclofen can induce or aggravate SRBD by depressing central ventilatory drive and/or increasing upper airway obstruction.

In contrast, other drugs may increase the activity of respiratory centers. Thus, CSA may arise with ticagrelor, a P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist used in first-line dual-antiplatelet therapy



after acute coronary syndrome [73–75]. The mechanism may be through the effect of ticagrelor on pulmonary C fibers, either as a consequence of ticagrelor's inhibition of the type 1 equilibrative nucleoside transporter protein and its effects on tissue adenosine levels or due to putative P2Y(12) receptors on the pulmonary C fibers.

From a therapeutic point of view, when possible and if accepted by patients, the first line intervention should be medication reduction or withdrawal. However, when medication reduction or withdrawal is not accessible, therapeutic indications should be determined by the type of respiratory disturbances during sleep documented by polysomnography and the modifications in blood gases and/or ventilatory control. In CSA with normocapnia and ventilatory instability, ASV is the appropriate ventilatory support. In cases of hypercapnia and/or REM sleep hypoventilation, NIV is required.

#### 4.4. Co-existing CSA and OSA

Coexisting CSA and OSA is a growing concern as most of the patients referred for sleep studies suffer from cardiovascular and/or neurologic comorbidities which increase the likelihood of suffering from both central and obstructive events. The respective contributions of unstable sleep, underlying cardiac function, body position and rostral fluid shifts during the night need to be identified in each patient to explain inter-night and intra-night transitions from CSA to OSA and vice versa [76]. In patients with a significant proportion of obstructive events, a CPAP trial is recommended in the first instance, but ASV is generally superior in the long-term [77].

In patients with HF or in multimorbid individuals the obstructive component of SDB can be significant or predominant. CPAP at fixed pressure is the first-line therapy but in the context of HF or of multiple cardiac comorbidities, the central component emerges or persists in a significant number of patients and a shift to ASV is then recommended [1,78]. The prescription of ASV in real-life clinical practice needs better documentation. To meet this need, several national and international registries have been set up [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02835638 and NCT03032029].

Nocturnal Oxygen Therapy (NOT) has been demonstrated as able to reduce central events during sleep by approximately 50%. Long-term NOT studies with hard outcomes are lacking but a large randomized controlled trial (n = 858) will start in 2019 with the goal of documenting the impact of low-flow NOT on hospital admissions and mortality in patients with heart failure and central sleep apnea [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03745898].

### 5. Management strategies, evaluation and treatment in CSA

Figure 4 summarizes the decision algorithm for CSA diagnosis, identification of underlying cause, and possible mechanisms (Panel A). Panel B outlines the appropriate ventilatory support.

### 6. Expert opinion

Within the last ten years central sleep apnea (CSA) has gained considerable interest in the sleep field. This awareness has been

mainly driven by the well documented role of CSA in aggravating the progression of chronic cardiac failure and increasing mortality. It is anticipated that treating CSA will improve quality of life and survival, reducing the high personal and societal burden of this condition. The SERVE-HF study on the treatment of predominant CSA by Adaptive Servo Ventilation in patients with HfrEF demonstrated that while ASV effectively controlled CSA, HfrEF patients randomized to ASV had higher rates of cardiovascular mortality compared with those in the control group. Currently, the management of cardiac failure patients with CSA remains a highly controversial topic requiring additional randomized controlled trials and data from prospective real-life registries. European recommendations keep the door open for ASV use in HfrEF, whereas the contraindication persists in the SERVE-HF population.

Outside cardiac failure, CSA is a heterogeneous condition associated with numerous medical disorders and contexts. Its pathophysiology is now quite well described with two fundamental categories:

#### 6.1. Normo/hypocapnic CSA associated with instable respiratory control

These CSA subgroups respond to any treatment that reduces chronic hyperventilation, hypocapnia and stabilizes ventilation. This can be achieved by improvement and stabilization of the underlying disease triggering the respiratory instability (cardiac failure, chronic kidney disease), withdrawal of medications (ticagrelor), increasing PaCO<sub>2</sub> with a larger dead space, and in the majority of patients by using ASV (Figure 4).

#### 6.2. Hypercapnic CSA with functional or anatomic lesions of the respiratory centers, neurological pathways or respiratory muscles

In a limited number of specific cases, function can be restored by surgical decompression (Chiari malformation) or medication withdrawal (opioids) but the large majority of these patients require non-invasive ventilation.

CSA is now recognized as an important topic. However, the necessary evaluation techniques needed to identify the different CSA etiologies and mechanisms are not yet well established. There are several ongoing prospective national and European registries that should provide additional important data. We expect that in 5 years, thanks to further research, the assessment and the impact of CSA on long-term outcomes will become clearer. The results of the ADVENT-HF trial should better delineate the place of ASV for patients with heart failure with reduced ejection fraction. Randomized clinical trials are necessary to complete the CAT-HF data (Cardiovascular improvements with minute ventilation-targeted ASV Therapy in Heart Failure [CAT-HF]; NCT01953874) regarding the impact of ASV in reducing hospitalizations for cardiac heart failure with preserved ejection fraction. Finally, more studies in collaboration with pharmacovigilance agencies are required to better investigate the causal role of medications in triggering CSA. In the last three years several widely used drugs have been incriminated and there is certainly additional work to be done that will have an immediate impact on routine practice.

## Acknowledgments

We thank Alison Foote, PhD (Grenoble Alpes University Hospital) for critical reading and substantial language editing of the revised manuscript.

## Reviewers disclosure

Professor Jean-Louis Pepin declares grants and research funds from Air Liquide Foundation, Agiradom, AstraZeneca, Fisher and Paykel, Mutuality, Philips, Resmed and Vitalaire and receiving fees from Agiradom, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Jazz pharmaceutical, Night Balance, Philips, Resmed and Sefam. Professor Renaud Tamisier declares receiving grants and research funds from Resmed, Vitalaire and Philips and travel grants from Agiradom. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

## Declaration of interest

No potential conflict of interest was reported by the authors.

## References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (\*) or of considerable interest (\*\*) to readers.

- Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J*. 2017; 49.
- This European task force provides evidence-based recommendations for the management of central breathing disturbances during sleep.**
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:310–318.
- Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail*. 2009;15:279–285.
- Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol*. 2006;106:21–28.
- Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1101–1106.
- Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010;6:131–137.
- Nachtmann A, Siebler M, Rose G, et al. Cheyne-Stokes respiration in ischemic stroke. *Neurology*. 1995;45:820–821.
- Siccoli MM, Valko PO, Hermann DM, et al. Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke - neurogenic and cardiogenic factors. *J Neurol*. 2008;255:1687–1692.
- Orr JE, Malhotra A, Sands SA. Pathogenesis of central and complex sleep apnoea. *Respirology*. 2017;22:43–52.
- A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms of central sleep apnea providing a strong rationale for understanding clinical management of central sleep disturbances during sleep.**
- Randerath W. Central sleep apnea: the problem of diagnosis. *Sleep Med*. 2017;34:224–225.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:597–619.
- Randerath WJ, Trembl M, Priegnitz C, et al. Evaluation of a noninvasive algorithm for differentiation of obstructive and central hypopneas. *Sleep*. 2013;36:363–368.
- This article is describing how to practically differentiate central vs. obstructive hypopneas, in order to improve the diagnosis of central sleep apnea syndrome.**
- Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, et al. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007;131:595–607.
- Martins RT, Eckert DJ. Central sleep apnea due to other medical disorders. *Sleep Med Clin*. 2014;9:57–67.
- Hernandez AB, Patil SP. Pathophysiology of central sleep apneas. *Sleep Breath*. 2016;20:467–482.
- This review paper presents supplemental key elements of central sleep apnea pathophysiology, and in particular an accurate description of mechanisms implied in ventilatory control during the night.**
- Naughton MT. Loop gain in apnea: gaining control or controlling the gain? *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:103–105.
- Mateika JH, Syed Z. Intermittent hypoxia, respiratory plasticity and sleep apnea in humans: present knowledge and future investigations. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;188:289–300.
- Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:841–858.
- Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, et al. Prevalence and predictors of sleep-disordered breathing in patients with stable chronic heart failure: the SchlaHF registry. *JACC Heart Fail*. 2016;4:116–125.
- Khayat R, Jarjoura D, Porter K, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J*. 2015;36:1463–1469.
- Tremel F, Pepin JL, Veale D, et al. High prevalence and persistence of sleep apnoea in patients referred for acute left ventricular failure and medically treated over 2 months. *Eur Heart J*. 1999;20:1201–1209.
- Naughton MT, Kee K. Sleep apnoea in heart failure: to treat or not to treat? *Respirology*. 2017;22:217–229.
- Bitter T, Westerheide N, Prinz C, et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2011;32:61–74.
- Kreuz J, Skowasch D, Horlbeck F, et al. Usefulness of sleep-disordered breathing to predict occurrence of appropriate and inappropriate implantable-cardioverter defibrillator therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 2013;111:1319–1323.
- Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016;37:1695–1703.
- Lanfranchi PA, Somers VK, Brahamioli A, et al. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation*. 2003;107:727–732.
- Javaheri S, Blackwell T, Ancoli-Israel S, et al. Sleep-disordered breathing and incident heart failure in older men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:561–568.
- Javaheri S, McKane SW, Cameron N, et al. In patients with heart failure the burden of central sleep apnea increases in the late sleep hours. *Sleep*. 2019;42.
- Perger E, Inami T, Lyons OD, et al. Distinct patterns of hyperpnea during Cheyne-Stokes respiration: implication for cardiac function in patients with heart failure. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:1235–1241.
- Javaheri S, Brown LK, Randerath WJ. Positive airway pressure therapy with adaptive servoventilation: part 1: operational algorithms. *Chest*. 2014;146:514–523.
- Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015;373:1095–1105.
- Javaheri S, Brown LK, Randerath W, et al. SERVE-HF: more questions than answers. *Chest*. 2016;149:900–904.
- Khayat RN, Abraham WT. Current treatment approaches and trials in central sleep apnea. *Int J Cardiol*. 2016;206(Suppl):S22–7.
- Knitter J, Bailey OF, Poongkunran C, et al. Comparison of physiological performance of four adaptive servo ventilation devices in

- patients with complex sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:925–928.
35. Eulenburg C, Wegscheider K, Woehrle H, et al. Mechanisms underlying increased mortality risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction randomly assigned to adaptive servoventilation in the SERVE-HF study: results of a secondary multistate modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4:873–881.
    - **This paper reports the results of a secondary analysis of the SERVE-HF study and proposes an in-depth analysis of the mechanisms underlying increased mortality risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction treated by adaptive servoventilation.**
  36. Bordier P, Lataste A, Hofmann P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a systematic review. *Sleep Med.* 2016;17:149–157.
  37. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, et al. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388:974–982.
  38. Lyons OD, Floras JS, Logan AG, et al. Design of the effect of adaptive servo-ventilation on survival and cardiovascular hospital admissions in patients with heart failure and sleep apnoea: the ADVENT-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:579–587.
  39. O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M, et al. Cardiovascular outcomes with minute ventilation-targeted adaptive servo-ventilation therapy in heart failure: the CAT-HF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1577–1587.
  40. Liu D, Armitstead J, Benjafield A, et al. Trajectories of emergent central sleep apnea during CPAP therapy. *Chest.* 2017;152:751–760.
    - **This paper provides an identification of a variety of central sleep apnea trajectories during CPAP therapy, underpinned by several different clinical phenotypes. The authors highlight the importance of telemonitoring on the identification of treatment-emergent central sleep apnea, in order to facilitate early intervention to reduce the risk of therapy discontinuation and shift to more efficient ventilator modalities.**
  41. Nigam G, Pathak C, Riaz M. A systematic review on prevalence and risk factors associated with treatment-emergent central sleep apnea. *Ann Thorac Med.* 2016;11:202–210.
  42. Pevernagie D, Mariman A, Vandebussche N, et al. Behavioural hyperventilation as a novel clinical condition associated with central sleep apnoea: a report of three cases. *Sleep Med.* 2012;13:1317–1320.
  43. Burgess KR, Ainslie PN. Central sleep apnea at high altitude. *Adv Exp Med Biol.* 2016;903:275–283.
  44. Robach P, Trebes G, Lasne F, et al. Drug use on Mont Blanc: a study using automated urine collection. *PLoS One.* 2016;11:e0156786.
  45. Bouzat P, Sechaud G, Banco P, et al. The effect of zolpidem on cognitive function and postural control at high altitude. *Sleep.* 2018;41.
  46. Orr JE, Heinrich EC, Djokic M, et al. Adaptive servoventilation as treatment for central sleep apnea due to high-altitude periodic breathing in nonacclimatized healthy individuals. *High Alt Med Biol.* 2018;19:178–184.
  47. Schulz R, Baseler G, Ghofrani HA, et al. Nocturnal periodic breathing in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2002;19:658–663.
  48. Ulrich S, Fischler M, Speich R, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2008;133:1375–1380.
  49. Minic M, Granton JT, Ryan CM. Sleep disordered breathing in group 1 pulmonary arterial hypertension. *J Clin Sleep Med.* 2014;10:277–283.
  50. Ulrich S, Keusch S, Hildenbrand FF, et al. Effect of nocturnal oxygen and acetazolamide on exercise performance in patients with pre-capillary pulmonary hypertension and sleep-disturbed breathing: randomized, double-blind, cross-over trial. *Eur Heart J.* 2015;36:615–623.
  51. Nigam G, Pathak C, Riaz M. A systematic review of central sleep apnea in adult patients with chronic kidney disease. *Sleep Breath.* 2016;20:957–964.
  52. Nigam G, Riaz M. Pathophysiology of central sleep apnea in chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27:1068–1070.
  53. Duss SB, Brill AK, Bargiotas P, et al. Sleep-wake disorders in stroke-increased stroke risk and deteriorated recovery? An evaluation on the necessity for prevention and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18:72.
    - **This narrative review proposes an update on the interplay between stroke, sleep apnea and sleep disturbances. Beyond an increased stroke risk, the impact of sleep apnea and sleep disturbances on recovery following stroke is detailed.**
  54. Dong R, Dong Z, Liu H, et al. Prevalence, risk factors, outcomes, and treatment of obstructive sleep apnea in patients with cerebrovascular disease: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27:1471–1480.
  55. Ratz D, Wiitala W, Badr MS, et al. Correlates and consequences of central sleep apnea in a national sample of US veterans. *Sleep.* 2018;41.
  56. Brill AK, Horvath T, Seiler A, et al. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: a meta-analysis of randomized trials. *Neurology.* 2018;90:e1222–e30.
    - **This meta-analysis offers guidance for the treatment of sleep disordered breathing even in an acute setting following stroke.**
  57. Cormican LJ, Higgins S, Davidson AC, et al. Multiple system atrophy presenting as central sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2004;24:323–325.
  58. Ferini-Strambi L, Marelli S. Sleep dysfunction in multiple system atrophy. *Curr Treat Options Neurol.* 2012;14:464–473.
  59. Howell BN, Newman DS. Dysfunction of central control of breathing in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2017;56:197–201.
  60. Braley TJ, Segal BM, Chervin RD. Sleep-disordered breathing in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012;79:929–936.
  61. Braley TJ, Boudreau EA. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16:50.
  62. Ferre A, Poca MA, de la Calzada MD, et al. Sleep-related breathing disorders in Chiari malformation type 1: a prospective study of 90 patients. *Sleep.* 2017;40.
  63. Gagnadoux F, Meslier N, Svab I, et al. Sleep-disordered breathing in patients with Chiari malformation: improvement after surgery. *Neurology.* 2006;66:136–138.
  64. Launois SH, Siyanko N, Joyeux-Faure M, et al. Acquired central hypoventilation following *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis. *Thorax.* 2017;72:763–765.
  65. Aboussouan LS. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:979–989.
  66. O'Donoghue FJ, Borel JC, Dauvilliers Y, et al. Effects of 1-month withdrawal of ventilatory support in hypercapnic myotonic dystrophy type 1. *Respirology.* 2017;22:1416–1422.
  67. Lalley PM. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;164:160–167.
  68. Correa D, Farney RJ, Chung F, et al. Chronic opioid use and central sleep apnea: a review of the prevalence, mechanisms, and perioperative considerations. *Anesth Analg.* 2015;120:1273–1285.
  69. Walker JM, Farney RJ, Rhondeau SM, et al. Chronic opioid use is a risk factor for the development of central sleep apnea and ataxic breathing. *J Clin Sleep Med.* 2007;3:455–461.
  70. Wang D, Teichtahl H, Drummer O, et al. Central sleep apnea in stable methadone maintenance treatment patients. *Chest.* 2005;128:1348–1356.
  71. Lu B, Budhiraja R, Parthasarathy S. Sedating medications and undiagnosed obstructive sleep apnea: physician determinants and patient consequences. *J Clin Sleep Med.* 2005;1:367–371.

72. Revol B, Jullian-Desayes I, Bailly S, et al. Baclofen and sleep apnoea syndrome: analysis of VigiBase, the WHO pharmacovigilance database. *Eur Respir J*. 2018;51:1701855.
73. Giannoni A, Emdin M, Passino C. Cheyne-Stokes respiration, chemoreflex, and ticagrelor-related dyspnea. *N Engl J Med*. 2016;375:1004–1006.
74. Lamberts V, Baele P, Kahn D, et al. Dyspnea or Cheyne-Stokes respiration associated with ticagrelor? *Sleep Med*. 2018;43:4–6.
75. Revol B, Jullian-Desayes I, Tamisier R, et al. Ticagrelor and central sleep apnea. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2378–2379.
76. Contal O, Pepin JL, Borel JC, et al. Underlying mechanisms for coexisting central and obstructive sleep apnea: nocturnal PaCO<sub>2</sub> and poor sleep quality are key issues. *Respiration*. 2015;89:416–419.
77. Randerath WJ, Nothofer G, Priegnitz C, et al. Long-term auto-servoventilation or constant positive pressure in heart failure and coexisting central with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012;142:440–447.
78. Pepin JD, Woehrle H, Liu D, et al. Adherence to positive airway therapy after switching from CPAP to ASV: a big data analysis. *J Clin Sleep Med*. 2018;14:57–63.

Au total, ces dernières années ont marqué un tournant dans la compréhension de la physiopathologie des apnées du sommeil. Différents groupes de patients ou “phénotypes” ont été mis en évidence, en fonction de leurs facteurs de risque, symptômes ou comorbidités. La connaissance des mécanismes complexes contribuant au collapsus des VAS ou impliqués dans les apnées centrales, ont également permis des progrès notables dans le domaine de la pharmacologie. En particulier, certains médicaments sont susceptibles d’induire ou d’aggraver des apnées du sommeil.

Dans la deuxième partie, notre travail s’attache à déterminer la liste de ces médicaments, qui doivent faire l’objet d’une vigilance accrue de la part du clinicien.

## Partie II. Causes médicamenteuses d'apnées du sommeil

L'AMM d'un médicament se fonde sur les résultats d'efficacité et de sécurité obtenus dans des essais, le plus souvent randomisés, contrôlés et menés en double insu. Dans le domaine des apnées du sommeil, alors que de nombreux médicaments ont fait l'objet d'essais précédemment cités, leurs conclusions s'avèrent limitées et peu de données pertinentes sont disponibles pour la pratique clinique. En cause, la durée limitée de ces essais et leurs faibles effectifs, mais aussi le fait qu'ils ne tiennent pas compte des mécanismes multifactoriels des apnées du sommeil et de l'hétérogénéité des malades. De façon générale, des écarts de 30 à 60 % et plus ont été mis en évidence entre les caractéristiques des populations ayant reçu un médicament au cours des essais cliniques et celles traitées en condition réelle avec le même médicament [134]. Les limites des essais cliniques sont ainsi résumées par la règle des « 5 trop » [135] :

1. Les essais cliniques incluent un *trop petit nombre de patients*,
2. Ils sont *trop simples*, n'incluant pas les patients polypathologiques ou polymédiqués la plupart du temps,
3. Ils concernent *trop souvent les âges médians*, excluant les patients très jeunes ou âgés,
4. Ils sont *trop étroits*, respectant des indications très précises et bien définies, non suivies dans la réalité quotidienne,
5. Ils sont *trop brefs*, quelques mois au plus pour une maladie chronique.

Enfin les essais cliniques sont peu adaptés à l'étude des effets indésirables, en particulier s'ils sont rares (< 1/1 000) ou très rares (< 1/10 000), ce qui nécessiterait un

échantillon de 3 000 à 30 000 patients inclus pour une seule occurrence de ces effets [136].

Il apparaît donc indispensable d'observer, en conditions réelles et sur de grandes populations, l'usage, l'efficacité et le risque des médicaments : telle est la définition de la pharmacoépidémiologie [17]. En termes d'évaluation des effets indésirables, ces études complètent les méthodes mises en œuvre par la pharmacovigilance, qui reposent sur la notification spontanée, l'analyse clinique et pharmacologique. Ensemble, elles forment un faisceau d'arguments nécessaire à l'alerte et à l'identification du profil d'effets indésirables des médicaments. Ainsi, toute enquête de pharmacovigilance inclut désormais des données de pharmacoépidémiologie, qui, bien que la méthodologie soit observationnelle, autorisent à la fois une approche descriptive et une approche comparative. Des associations entre la survenue d'effets indésirables et l'exposition à un ou plusieurs médicaments peuvent ainsi être recherchées dans une base de pharmacovigilance, au moyen d'une analyse de disproportionnalité.

## **1. Analyse de disproportionnalité**

En 1982, à l'occasion d'une étude explorant le lien entre l'utilisation d'acide valproïque pendant la grossesse et les malformations fœtales de type *spina bifida*, une équipe utilise un design de type cas-témoin dans lequel les témoins sont des cas de malformations congénitales autres que le *spina bifida*, c'est à dire des « non-cas » [137]. Rétrospectivement, cette étude est considérée comme la première analyse de disproportionnalité par la méthode cas/non-cas [138]. Depuis les années 1990, elles connaissent un intérêt croissant, en raison du développement des bases de données nationales et internationales de pharmacovigilance.

L'objectif des études de disproportionnalité des notifications spontanées est de générer, le plus précocement possible après la commercialisation, des « signaux » concernant des effets indésirables non connus ou sous-estimés. On entend par signal de disproportionnalité, un nombre de notifications supérieur à celui attendu, c'est-à-dire un taux de notification « disproportionné » associé à un médicament d'intérêt par rapport aux autres, vis-à-vis d'un même effet indésirable. La définition des termes « signal de pharmacovigilance » ou « signal de sécurité » est plus large, puisqu'elle correspond à toute information mentionnant un risque, quelle qu'en soit la source, dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif nécessite une investigation. Il peut s'agir de données cliniques, physiopathologiques, pharmacologiques ou épidémiologiques [139].

### **1.1. Principe et méthodes**

Le principe d'une étude de disproportionnalité repose sur l'analyse d'un tableau de contingence 2 x 2 (tableau 1). Les notifications de l'effet indésirable médicamenteux d'intérêt sont appelées « cas » et les autres notifications « non-cas ». Le nombre de notifications dans chacune des cases du tableau de contingence est représenté par les lettres (a) correspondant aux cas exposés au médicament d'intérêt, (b) aux non-cas exposés au médicament d'intérêt, (c) aux cas exposés aux autres médicaments et (d) aux non-cas exposés aux autres médicaments.



	Effet indésirable d'intérêt « Cas »	Autres effets indésirables « Non-cas »
Médicament d'intérêt	a	b
Autres médicaments	c	d

**Tableau 1. Tableau de contingence pour l'analyse cas/non-cas.**

En l'absence de signal, la distribution des cas et des non-cas est indépendante de l'exposition au médicament d'intérêt. En revanche, en cas de différence significative de cette distribution statistique, un signal de disproportionnalité est mis en évidence. La démonstration de la disproportionnalité repose sur le calcul d'un rapport de cotes de notification, appelé *reporting odds ratio* (ROR) [140]. Emprunté au calcul de l'*odds ratio* des études cas-témoins, il correspond au rapport des cotes de notification entre les groupes exposés ou non au médicament d'intérêt, c'est-à-dire  $(a/b)/(c/d)$ , soit  $ad/bc$ . Le ROR est une estimation statistique, qui doit toujours être présentée et interprétée avec son intervalle de confiance à 95 %. En tant qu'effet indésirable d'intérêt, si le SAS est moins ou autant notifié avec le médicament d'intérêt qu'avec les autres médicaments, le ROR est inférieur ou égal à 1, il n'y a pas de signal. Au contraire, si la borne inférieure de l'intervalle de confiance du ROR est strictement supérieure à 1, les cas de SAS sont davantage notifiés avec le médicament d'intérêt par rapport aux autres médicaments, traduisant l'existence d'un signal. Plus la valeur du ROR est élevée, plus la disproportionnalité est grande.

Bien qu'elles s'appuient sur l'utilisation du même tableau de contingence, deux types de méthodes ont été développés pour les analyses de disproportionnalité. D'une part les méthodes fréquentistes, qui reposent sur le calcul des rapports de cotes tels que le ROR ou le *proportional reporting ratio* (PRR) [140], obtenu par la formule suivante

$[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ . D'autre part les méthodes bayésiennes, considérées comme plus robustes quand le nombre de cas exposés est faible : *multi-item gamma poisson shrinker* (MGPS), méthode notamment utilisée par la *Food and Drug Administration* (FDA) [141] et *bayesian confidence propagation neural network* (BCPNN), méthode privilégiée par l'OMS [142]. Pour la méthode BCPNN, la métrique de disproportionnalité utilisée est l'*information component* (IC), qui s'interprète avec son intervalle de confiance par rapport à la valeur 0. Aucune de ces méthodes ne s'est imposée comme référence, et même si certains auteurs suggèrent la supériorité des méthodes bayésiennes [143], d'autres insistent sur l'importance du choix du seuil de signification, plutôt que sur celui de la méthode elle-même [144, 145].

## 1.2. Intérêts et limites

Les analyses de disproportionnalité autorisent l'étude d'effets indésirables rares ou d'apparition retardée, en condition réelle d'utilisation des médicaments. Les signaux obtenus, couplés à l'analyse clinique et pharmacologique, constituent un faisceau d'arguments nécessaire à l'exercice de la pharmacovigilance. Ces méthodes présentent néanmoins d'importantes limites et de nombreux biais (tableau 2).

Si elles permettent de mesurer l'association entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable, le lien de causalité ne peut pas être affirmé, justifiant ainsi la réalisation d'études confirmatoires par une méthodologie de type cas-témoin ou cohorte.

La sous-notification des effets indésirables médicamenteux constitue une autre limite importante à l'interprétation des résultats. Elle est inhérente au système de pharmacovigilance, qui vise la pertinence plutôt que l'exhaustivité des notifications. Ainsi, 5 à 10 % seulement des effets indésirables médicamenteux seraient

rapportés [146], ce qui compromet la mesure de l'incidence réelle de l'iatrogénie médicamenteuse et limite la sensibilité de la méthode.

De plus, les notifications peuvent être sélectives, en fonction de nombreux paramètres dépendants du déclarant, du médicament, de l'effet lui-même ou du temps. Ainsi les effets indésirables inattendus sont davantage notifiés [147].

Les déclarations sont également plus fréquentes pendant les deux premières années de mise sur le marché d'un médicament, avec une grande part d'effets non graves, ou lorsqu'un médicament ancien bénéficie d'une nouvelle indication ou d'un changement de posologie (effet Weber) [148, 149].

Un biais de temporalité peut aussi s'observer après médiatisation d'un effet indésirable (alerte de sécurité des agences réglementaires, publication scientifique, communication dans les médias publics ou sur les réseaux sociaux). On parle alors de biais de notoriété se traduisant par une augmentation des notifications pour le médicament d'intérêt et ceux appartenant à la même classe thérapeutique (effet de ricochet) [150].

Dans les études de pharmacoépidémiologie en général et les analyses de disproportionnalité en particulier, les comparaisons peuvent être biaisées par le fait que les patients exposés au médicament d'intérêt sont plus ou moins à risque pour l'effet indésirable d'intérêt par rapport à ceux exposés aux autres médicaments : biais de sélection ou de confusion, tels que biais d'indication, de sévérité, etc. Lorsque l'effet indésirable d'intérêt est également fréquemment rapporté avec un ou plusieurs autres médicaments, un biais de compétition peut exister avec le médicament d'intérêt [151]. Enfin, si elles ne concernent généralement pas l'identification du médicament ou de l'effet et n'empêchent donc pas la réalisation de l'analyse de disproportionnalité en elle-même, les données manquantes ou « biais d'information » constituent une

importante limite. Dans la base de données de pharmacovigilance de l'OMS par exemple, des données essentielles comme le sexe et l'âge, sont manquantes dans 6 et 26 % des cas respectivement [18].

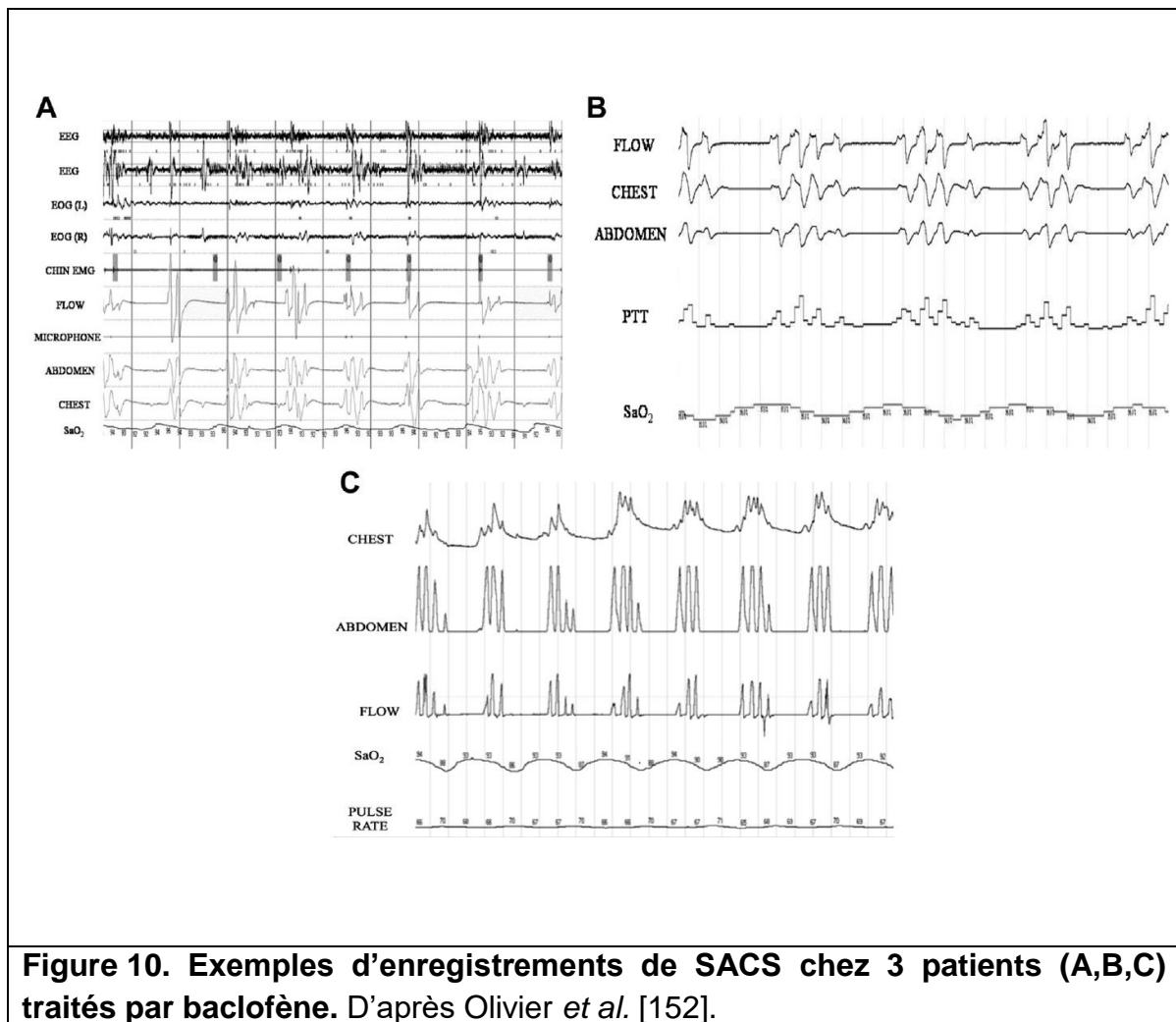
Biais/limite	Conséquences	Solutions
Sous-notification	Absence de mesure de l'incidence réelle et du risque par rapport aux non exposés Manque de puissance statistique Diminution de la sensibilité de détection de signal	
Déclaration sélective	ROR sur- ou sous-estimé	Restriction ou ajustement sur des facteurs influençant la notification (gravité, type de notificateur, région, ...) Témoins positifs et négatifs explorant la notification de l'effet étudié
Effet Weber	Variabilité du ROR dans le temps ROR surestimé ou sous-estimé si effet masquant par des cas non graves	Analyse temporelle du ROR Restriction aux cas graves si effet masquant
Biais de notoriété et effet de ricochet	ROR surestimé	Analyse temporelle du ROR Restriction de l'analyse dans le temps (période précédant une médiatisation)
Données manquantes	Contrainte pour les analyses complémentaires et les ajustements sur les cofacteurs	Comparer l'analyse restreinte aux données renseignées et celle avec création d'une catégorie « donnée manquante » Exploration des possibilités d'imputation « Dédoublement » manuel ou algorithmique
Notifications multiples pour un même cas	ROR erroné	
Biais d'information sur les données cliniques et d'exposition	ROR erroné	Restriction aux notifications médicalement confirmées Restriction de l'exposition aux notifications pour lesquelles le médicament est jugé « suspect » Attention portée aux définitions à partir des classifications de pathologies et de médicaments, et utilisation de standards (SMQ)
Biais de sélection et choix du groupe de référence	ROR erroné Mauvaise spécificité	Groupe de référence constitué des médicaments de la même classe pharmacologique ou thérapeutique
Biais de confusion	ROR erroné	Stratification ou ajustement sur les cofacteurs influençant la notification et les facteurs de risque de l'effet
Biais de compétition entre médicaments	ROR sous-estimé	Exclusion des notifications concernant les médicaments fréquemment associés à l'effet indésirable d'intérêt
Biais de compétition entre événements	ROR sous-estimé	Exclusion des notifications concernant les effets indésirables connus pour être fréquemment associés au médicament d'intérêt
Biais protopathique ?	ROR erroné	Observation de période de latence suivant l'exposition
Biais de surveillance ou de détection ?	ROR surestimé	Recherche de comparateur avec profil de surveillance similaire
Tous biais	ROR erroné	Exploration des biais en réalisant des analyses de sensibilité Recherche de résultats concordants pour des témoins positifs et négatifs

ROR : reporting odds ratio ; SMQ : standardised MedRA queries.

**Tableau 2. Principaux biais et limites des études cas/non-cas, conséquences et solutions éventuelles. D'après Faillie [18].**

## 2. Baclofène

Les causes médicamenteuses d'apnées du sommeil sont trop peu souvent évoquées, et trop rarement notifiées. Néanmoins, la survenue de SACS sévère d'origine iatrogène a été décrite lors de la prise de **baclofène** pour alcoolodépendance [152]. Ces cas d'apnées centrales normocapniques, peuvent prendre un aspect de respiration périodique, dont le cycle est plus court par rapport à celui de l'insuffisant cardiaque, ou de respiration ataxique (figure 10), et semblent comparables au SACS imputable à l'**oxybate de sodium**.



**Figure 10. Exemples d'enregistrements de SACS chez 3 patients (A,B,C) traités par baclofène. D'après Olivier *et al.* [152].**

Le baclofène, un myorelaxant analogue du GABA, est commercialisé depuis les années 1970 et indiqué dans certaines spasticités musculaires. Même si son mécanisme d'action exact n'est pas encore complètement élucidé, il stimule les récepteurs GABA<sub>B</sub> pré et post-synaptiques. Début 2014 en France, une recommandation temporaire d'utilisation, délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), a encadré son utilisation hors AMM chez les patients alcoolodépendants, dans le but de supprimer l'envie impérieuse ou obsessionnelle de boire de l'alcool, appelée « *craving* ». Selon les données d'une quinzaine d'essais randomisés contrôlés, le baclofène pourrait aider certains patients à mieux contrôler leur consommation d'alcool [153] et une AMM a finalement été octroyée en octobre 2018.

Du fait de son mécanisme d'action, les effets indésirables prévisibles du baclofène sont notamment des sédations, confusions, désinhibitions ou des troubles de la mémoire. Le recul d'utilisation est long dans la prise en charge des spasticités, pour des doses allant de 15 à 60 mg par jour en moyenne. Le profil d'effets indésirables du baclofène est alors connu, et en général acceptable : somnolences et nausées fréquentes en début de traitement, troubles neuropsychiques, troubles digestifs, etc. En revanche, des effets indésirables préoccupants ont été rapportés avec l'utilisation de doses quotidiennes allant jusqu'à 300 mg dans le traitement de l'alcoolodépendance. Ainsi, le suivi national de pharmacovigilance fait notamment état de syndromes dépressifs avec suicides, de décompensations maniaques, d'abus, voire de dépendances, et de syndromes de sevrage à l'arrêt brusque du baclofène. Une étude pharmacoépidémiologique française, réalisée chez environ 280 000 patients, a montré un risque plus élevé et dose-dépendant, d'hospitalisation et de mort, associé au baclofène, par rapport aux autres médicaments de l'alcoolodépendance

[154]. Dans l'essai « Bacloville », 39 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable grave contre 18 % dans le groupe placebo. Dans ce même essai, 4 cas d'apnées du sommeil ont été rapportés, tous dans le groupe baclofène, ainsi qu'un autre cas dans l'essai « Alpadir » [155].

Nous avons donc recherché l'existence d'un signal de disproportionnalité, à partir des données de la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS (VigiBase®). Notre étude confirme l'association entre SAS et baclofène, en particulier en cas de prise par voie orale, à fortes doses, pour alcoolodépendance, suggérant un effet dose-dépendant.



## Publication 4

### “Baclofen and sleep apnoea syndrome: analysis of VigiBase® the WHO pharmacovigilance database”

**Revol B**, Jullian-Desayes I, Bailly S, Mallaret M, Tamisier R, Agier M, Lador F, Joyeux-Faure M, Pépin JL.

*European Respiratory Journal* 2018; 51.

#### Résumé

En France, il a été possible de prescrire du baclofène à fortes doses pour la prise en charge de l'alcoolodépendance dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation, de mars 2014 à juillet 2017, lorsque les doses autorisées ont été revues à la baisse. Dans cette indication, plusieurs cas cliniques publiés ont décrit la survenue de SAS comme effet indésirable. L'objectif de cette étude est de confirmer l'existence d'un signal, à partir des données de VigiBase®.

Après extraction des cas entre 1970 et 2017, les taux rapportés cumulés de SAS imputés au baclofène ont été analysés année après année par une méthode cas/non-cas.

Au mois de juillet 2017, parmi les cas imputés au baclofène, on retrouve 50 cas de SAS (ROR = 4,32 [3,27-5,71], n = 50) dont 29 sont survenus aux États-Unis et 16 en France (12 patients traités pour alcoolodépendance, 3 pour boulimie et 1 non renseigné). La comparaison France/États-Unis montre une différence en termes de doses administrées (plus élevées en France), de voie d'administration (exclusivement orale en France, alors qu'elle est majoritairement intrathécale aux États-Unis) et d'indications (alcoolodépendance uniquement rapportée en France). Le signal de disproportionnalité est 50 fois plus élevé en France qu'aux États-Unis (ROR = 110,97 [62,40-197,33], n = 16 versus 1,90 [1,32-2,74], n = 29). L'analyse par année montre que ce signal émerge en France en 2014.

Notre étude confirme l'association entre apnées du sommeil et baclofène, en particulier par voie orale à fortes doses dans l'alcoolodépendance. Cet effet semble dose-dépendant et pourrait s'expliquer par l'action centrale du baclofène, responsable d'une dépression respiratoire et/ou d'une augmentation du collapsus des VAS durant le sommeil.



# Baclofen and sleep apnoea syndrome: analysis of VigiBase, the WHO pharmacovigilance database

*To the Editor:*

Baclofen is a centrally acting gamma aminobutyric acid (GABA)-B agonist, widely used for chronic spasticity in neurological disorders, available in oral and intrathecal formulations. Depending on the severity of spasticity and tolerance, standard treatment includes daily oral administration of 40–80 mg [1]. The main adverse effects reported with baclofen are sedation, sleepiness, weakness, dizziness and psychological disturbances [2]. According to the depressant effects of GABA on the central nervous system, baclofen might also induce or aggravate sleep-disordered breathing by depressing central ventilatory drive and/or increasing upper airway obstruction. A single oral low dose of baclofen did not significantly impair the apnoea–hypopnoea index (AHI) in a population with moderate obstructive sleep apnoea [3], but bolus intrathecal administration of the drug increased central sleep apnoea (CSA) in patients with severe spasticity [4].

During the last decade, baclofen has been shown to be clinically effective for the treatment of alcohol addiction. A dose-dependent effect in reducing daily alcohol intake was suggested [5]. Even though randomised controlled trials have yielded conflicting results [6], in March 2014 the French health safety agency allowed the prescription of oral baclofen up to 300 mg·day<sup>-1</sup> for the treatment of alcohol dependence under a “temporary recommendation for use” license [7].

In this context, baclofen 200 mg·day<sup>-1</sup> has been shown as initiating severe CSA with an AHI of 81.6·h<sup>-1</sup> [8]. Furthermore, OLIVIER *et al.* [9] described a case series of CSA attributed to oral baclofen therapy.

To investigate the safety signal for baclofen-related sleep apnoea syndrome (SAS) in a large pharmacovigilance database, we compared the reporting of SAS among baclofen users with users of other drugs by performing a disproportionality analysis within VigiBase over a 47-year time window and across different countries.

VigiBase, the WHO Global Individual Case Safety Reports (ICSRs) database, has been developed and maintained since 1978 by the Uppsala Monitoring Centre (UMC) the WHO Collaborating Center for Pharmacovigilance. In July 2017 it included more than 15 million ICSRs collected from 127 countries. Most reports came from Europe and North America, and were declared by health professionals, pharmaceutical companies or patients. They usually contain reporter information, patient characteristics (age, gender and medical history), a clinical description of the adverse drug reaction (ADR), its seriousness and evolution, drug exposures with dates, dosages and indications. Drugs are classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification system. ADR coding is carried out using two different vocabularies: WHO-Adverse Reaction Terms (WHO-ART) and the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) [10].

We extracted from VigiBase all ICSRs with a MedDRA (version 20.0) Preferred Terms “sleep apnoea syndrome” code associated with baclofen, recorded from December 9, 1970, to July 30, 2017. A de-duplicated dataset was used.

The relationship between the use of baclofen and the occurrence of the ADR (*i.e.*, SAS) was assessed by calculating the reporting odds ratio (ROR) associated with its 95% confidence interval (CI) in a case–noncase study compared to other drugs. ROR was calculated using the following formula [11]:  $ROR = (a/c) / (b/d)$  with *a* the number of SAS cases with baclofen, *b* the number of ADRs other than SAS with baclofen,



@ERSpublications

**Baclofen is associated with sleep apnoea syndrome especially the high oral doses prescribed for alcohol addiction** <http://ow.ly/J5H730h4znW>

**Cite this article as:** Revol B, Jullian-Desayes I, Bailly S, *et al.* Baclofen and sleep apnoea syndrome: analysis of VigiBase, the WHO pharmacovigilance database. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701855 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01855-2017>].

$c$  the number of SAS with all other drugs in Vigibase and  $d$  the number of ADRs with all other drugs in Vigibase excepting SAS. A ROR value  $>2$  with the number of cases  $\geq 5$  was considered to be significant [12]. Our secondary analyses studied the variation in reporting rate across years and countries with the same approach.

Of the 15083681 ICSRs reported to Vigibase between December 1970 and July 2017, 7459 (0.05%) were SAS cases. Among the ADRs with exposure to baclofen, there were 50 cases of SAS and 23507 other adverse reactions. The majority of SAS cases attributed to exposure to baclofen originated from America and Europe (29 and 20 respectively) and were reported after 2013 (86%). In total, 44% of the patients with baclofen-related cases of SAS were also exposed to other drugs recognised to induce or aggravate sleep disordered breathing, such as opioids or benzodiazepines [13].

Among the countries which reported that at least five cases, the sex ratio and age were not statistically different between the USA ( $n=29$ ) and France ( $n=16$ ). On the contrary, indications, administration route and dosages were very different. Alcohol dependence ( $n=12$ ) and binge eating disorders ( $n=3$ ) were only reported in France, with a mean daily oral dose of 125 mg, whereas the intrathecal route was mainly reported in the USA ( $n=23$ ), with a mean daily dose of 1.1 mg for chronic spasticity.

In July 2017 the use of baclofen was associated with a global increased reporting of SAS compared with other drugs (ROR 4.32,  $n=50$ , 95% CI 3.27–5.71). ROR ranged from 1.90 ( $n=29$ , 95% CI 1.32–2.74) in the USA to 110.97 ( $n=16$ , 95% CI 62.40–197.33) in France. The year-by-year analysis of cumulative ROR of SAS associated with baclofen is presented in figure 1. The pharmacovigilance signal became significant in 2014. If a ROR value  $>2$  is considered as significant, then the pharmacovigilance signal is questionable in the USA. The signal is 50 times higher in France, since 2014 when the first French case was reported.

We used a case–noncase design to evaluate the association between the use of baclofen and the reporting of SAS in the WHO drug adverse event database. Reports of SAS as an ADR appear to be rare and probably underestimated [14]. Despite the well-known problem of underreporting in pharmacovigilance, a significant disproportionality signal was found. The year-by-year analysis combined with the geographic analysis confirmed a major French safety signal, associated with oral high doses of baclofen mainly for the treatment of alcohol dependence since 2014, suggesting a dose-dependent effect. The difference in ROR between France and the USA is probably explained by different indications, administration route and dosages of baclofen. Thus we cannot exclude that baclofen impaired a previous unknown condition, as alcohol increases the risk of sleep apnoea itself [15].

Our result has to be considered as a pharmacovigilance signal, confirming previous observations with baclofen for alcoholism [8, 9]. Interestingly, this signal emerged in 2014, 1 year before the first case report, avoiding a notoriety bias. However, it is important to note that the information about age, gender, baclofen indication or dose, polysomnographic testing and outcome are not systematically available in pharmacovigilance databases. An important limitation is the large number of cases in which baclofen was

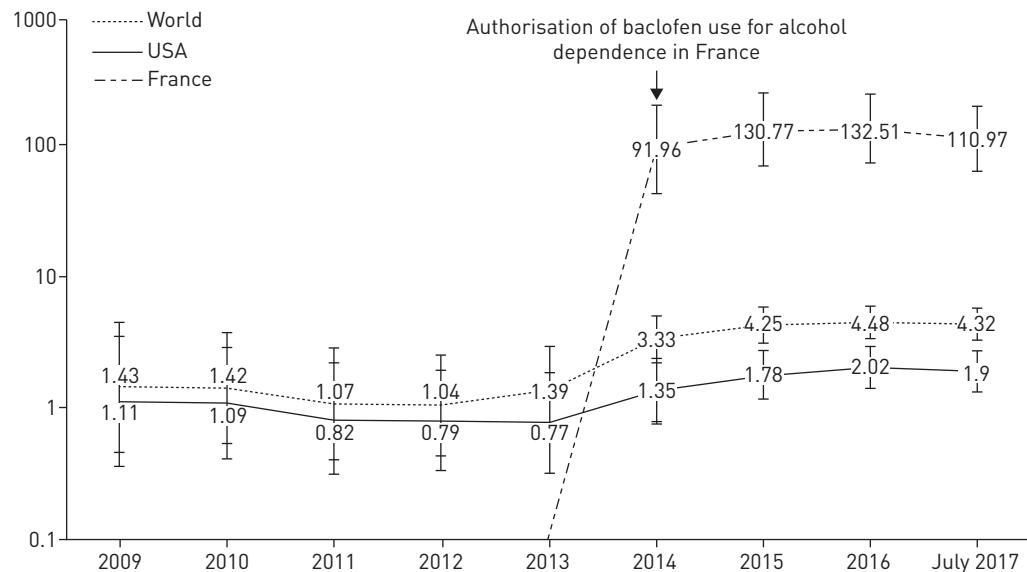





FIGURE 1 Year-by-year analysis of cumulative reporting odds ratio for sleep apnoea syndrome associated with baclofen use.

associated with other drugs known to induce sleep-disordered breathing [13]. The lack of a gold standard is another problem in any assessment using signal detection methods. No one method was found to be uniformly better than the others and the limits of the current disproportionality statistics are similar [12].

Despite its authorised usage in the management of alcohol dependence in France, there is growing caution concerning baclofen use. At high doses, it could be associated with an increased risk of hospitalisation and death compared with other treatments for alcohol dependence, according to the results of a recent study conducted by the French health safety agency [16]. Finally, the 2014 “temporary recommendation for use” was modified in July 2017, to a maximum oral daily dose of 80 mg. There is currently a heated debate between the health authorities, patient groups and physicians regarding this indication. We think our results are of interest in this context.

**Bruno Revol** <sup>1,2,3</sup>, **Ingrid Jullian-Desayes**<sup>1,2</sup>, **Sébastien Bailly**<sup>1,2</sup>, **Michel Mallaret**<sup>3</sup>, **Renaud Tamisier** <sup>1,2</sup>, **Marie-Sara Agier**<sup>4</sup>, **Frédéric Lador** <sup>5</sup>, **Marie Joyeux-Faure**<sup>1,2,6</sup> and **Jean-Louis Pépin**<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup>HP2 laboratory, Inserm U1042 unit, University Grenoble Alps, Grenoble, France. <sup>2</sup>EFCR laboratory, Thorax and Vessels, Grenoble Alps University Hospital, Grenoble, France. <sup>3</sup>Pharmacovigilance Dept, Grenoble Alps University Hospital, Grenoble, France. <sup>4</sup>Pharmacovigilance Dept, Tours University Hospital, Tours, France. <sup>5</sup>Sleep Laboratory and Division of Pulmonology, Dept of Medicine Specialties, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland. <sup>6</sup>These authors contributed equally to this work.

Correspondence: Jean-Louis Pépin, Laboratoire EFCR, CHU Grenoble Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 09, France. E-mail: JPepin@chu-grenoble.fr

Received: Sept 14 2017 | Accepted after revision: Oct 20 2017

Support statement: This work was supported by the French National Research Agency in the framework of the “Investissements d’avenir” programme (ANR-15-IDEX-02). Funding information for this article has been deposited with the Crossref Funder Registry.

Conflict of interest: None declared.

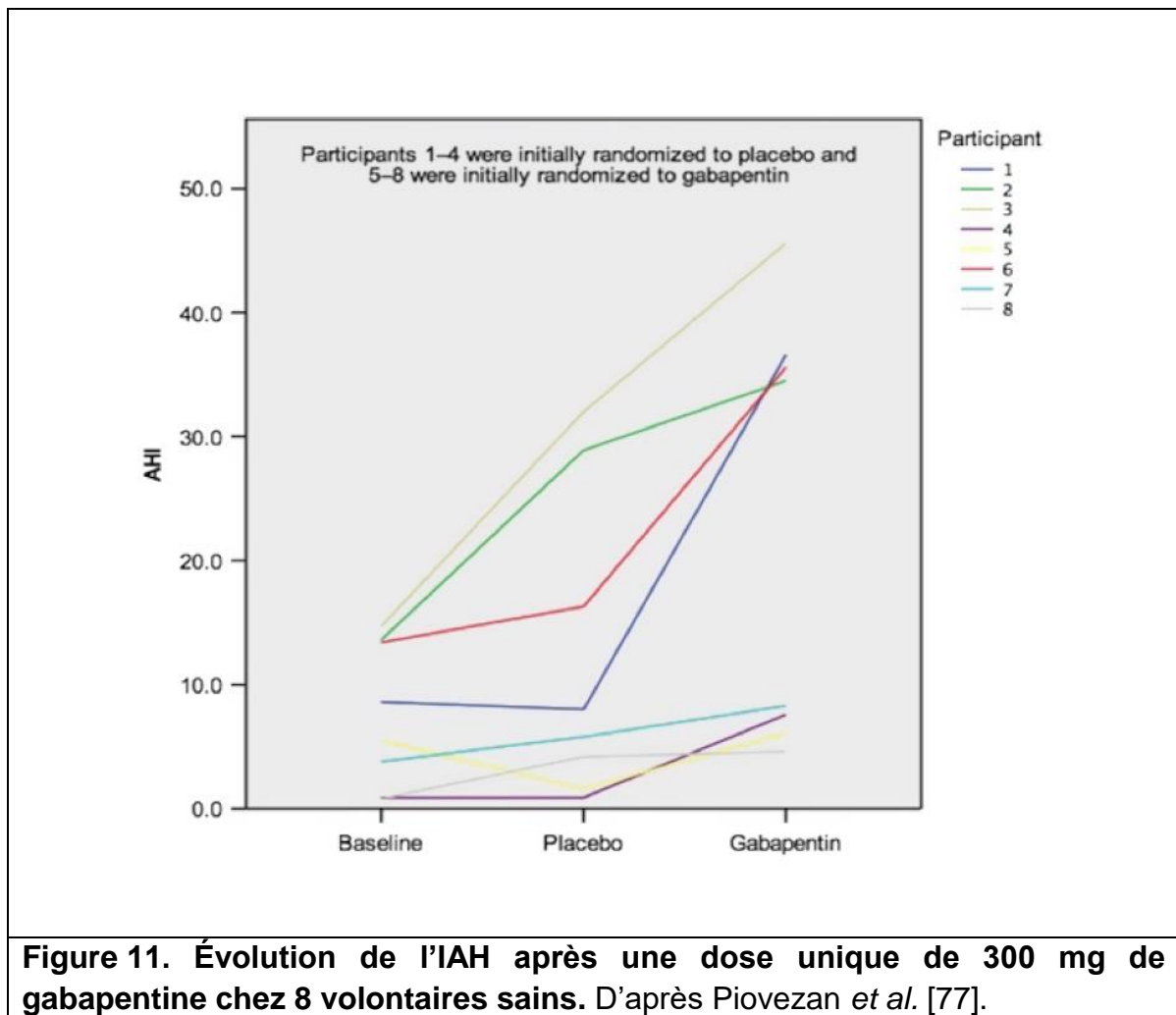
Acknowledgements: The authors would like to thank the UMC that provided and gave permission to use the data analysed in the present study. Results and conclusions are those of the authors and not necessarily those of the National Centers, UMC or WHO. We thank Alison Foote (Grenoble Alps University Hospital, France) for critically editing the manuscript.

## References

- 1 Bauman WA, La Fontaine MF, Cirnigliaro CM, *et al.* Low-dose baclofen therapy raised plasma insulin-like growth factor-1 concentrations, but not into the normal range in a predictable and sustained manner in men with chronic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2013; 36: 476–482.
- 2 Dario A, Tomei G. A benefit-risk assessment of baclofen in severe spinal spasticity. *Drug Saf* 2004; 27: 799–818.
- 3 Finnimore AJ, Roebuck M, Sajkov D, *et al.* The effects of the GABA agonist, baclofen, on sleep and breathing. *Eur Respir J* 1995; 8: 230–234.
- 4 Bensmail D, Marquer A, Roche N, *et al.* Pilot study assessing the impact of intrathecal baclofen administration mode on sleep-related respiratory parameters. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93: 96–99.
- 5 Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, *et al.* Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2011; 46: 312–317.
- 6 Brennan JL, Leung JG, Gagliardi JP, *et al.* Clinical effectiveness of baclofen for the treatment of alcohol dependence: a review. *Clin Pharmacol Adv Appl* 2013; 5: 99–107.
- 7 Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France’s new framework for regulating off-label drug use. *N Engl J Med* 2012; 367: 1279–1281
- 8 Perogamvros L, Pépin JL, Thorens G, *et al.* Baclofen-associated onset of central sleep apnea in alcohol use disorder: a case report. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2015; 90: 507–511.
- 9 Olivier P-Y, Joyeux-Faure M, Gentina T, *et al.* Severe central sleep apnea associated with chronic baclofen therapy: a case series. *Chest* 2016; 149: e127–e131.
- 10 Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database system: basic facts. *Drug Inf J* 2008; 42: 409–419.
- 11 Wilson AM, Thabane L, Holbrook A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 127–134.
- 12 Candore G, Juhlin K, Manlik K, *et al.* Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases. *Drug Saf* 2015; 38: 577–587.
- 13 Jullian-Desayes I, Revol B, Chareyre E, *et al.* Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 688–708.
- 14 Linselle M, Sommet A, Bondon-Guitton E, *et al.* Can drugs induce or aggravate sleep apneas? A case-noncase study in VigiBase(\*), the WHO pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol* 2017; 31: 359–366.
- 15 Choi SJ, Lee SI, Joo EY. Habitual alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with sleep disordered breathing. *PLoS One* 2016; 11: e0161276.
- 16 Résultats de l’étude sur les usages et la sécurité du baclofène en France entre 2009 et 2015 – Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. n.d. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Resultats-de-l-etude-sur-les-usages-et-la-securite-du-baclofene-en-France-entre-2009-et-2015-Communique>. Date last accessed: July 21, 2017.

### 3. Gabapentinoïdes

La **prégabaline** et la **gabapentine** sont des antiépileptiques structurellement proches du GABA, par ailleurs utilisées dans la prise en charge des douleurs neuropathiques et du trouble anxieux généralisé. Un essai croisé, randomisé en double aveugle, comparant une dose unique de 300 mg de gabapentine contre placebo, ayant comme critère principal de jugement l'IAH, a récemment été publié [77]. Il montre parmi 8 volontaires sains, non obèses et âgés de plus de 60 ans, une augmentation significative de la sévérité des apnées de plus de 80 % (figure 11).



**Figure 11. Évolution de l'IAH après une dose unique de 300 mg de gabapentine chez 8 volontaires sains. D'après Piovezan *et al.* [77].**

Les gabapentinoïdes, comme les opioïdes, les benzodiazépines et l'alcool, induisent des dépressions respiratoires, même si les mécanismes impliqués ne sont pas totalement identifiés et peuvent différer. Ce risque augmente en cas d'association de plusieurs de ces substances. En 2016 déjà, l'Agence britannique du médicament avait alerté sur l'augmentation des notifications de décès liées aux gabapentinoïdes, parallèlement à l'augmentation de leur utilisation [156]. En cause, la banalisation de l'utilisation de ces médicaments, avec une augmentation des prescriptions de 350 % au Royaume-Uni en 5 ans pour la prégabaline et 150 % pour la gabapentine. Fin 2019, la FDA a fait état de 49 notifications d'insuffisances respiratoires graves, dont 12 mortelles, rapportées chez des patients traités par prégabaline ou gabapentine [157]. Tous ces patients présentaient au moins un autre facteur de risque tel que l'utilisation d'un opioïde ou d'un autre médicament déprimeur du système nerveux central (anxiolytique, antidépresseur), ou des troubles pulmonaires préexistants tels qu'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Un âge avancé et une insuffisance rénale, facteurs de surdose, sont d'autres facteurs de risque connus. Enfin, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a récemment ajouté dans le résumé des caractéristiques des spécialités à base de prégabaline, le risque de dépression respiratoire mortelle en cas d'association avec un opioïde [158].

Par ailleurs, des premiers cas d'abus ont été rapportés en Europe avec la gabapentine dès le début des années 2000. En population générale, 8 à 12 % des patients initiant la prégabaline en contexte thérapeutique présentent un mésusage par l'utilisation de doses supérieures aux doses maximales thérapeutiques [159]. De plus, après un premier cas d'usage récréatif de prégabaline documenté en France en 2011, le réseau d'addictovigilance observe une augmentation récente du nombre de cas d'usages problématiques : complications en contexte de polyconsommation de substances

psychoactives, escalade des doses, recherche d'effets euphorisants ou dissociatifs, ordonnances falsifiées, nomadisme médical et pharmaceutique, deal, etc. En raison d'une absorption plus rapide par voie orale et de l'absence d'effet plateau observé avec la gabapentine, la prégabaline présente un potentiel d'abus supérieur. Dans ce contexte d'usage non thérapeutique, les risques de dépression respiratoire liés à l'interaction entre gabapentinoïdes et opioïdes sont encore majorés. Des auteurs ont montré une prévalence d'usage de la prégabaline supérieure (d'un facteur 4) chez des sujets décédés consommateurs d'héroïne [160]. D'après cette même étude, l'absence de recherche systématique des gabapentinoïdes dans les décès liés à l'usage de substances conduit à une sous-estimation de plus de 50 % du nombre de décès liés à ces produits. Une autre équipe a conclu à une augmentation du risque de décès par overdose (d'un facteur 3) chez des usagers dépendants aux opioïdes, exposés à la prégabaline [161].

L'ensemble des résultats concernant l'interaction entre gabapentinoïdes et opioïdes incite donc à la prudence vis-à-vis du risque de dépression respiratoire chez les patients traités pour des douleurs et exposés à ces deux classes médicamenteuses, ainsi que chez les sujets présentant une dépendance aux opioïdes ou sous protocole de substitution et susceptibles de se voir prescrire ou de consommer la prégabaline. Nous avons formulé l'hypothèse d'une association entre la prise de gabapentinoïdes et la survenue d'un SAS. Afin de la vérifier, nous avons mené une analyse de disproportionnalité selon un modèle cas/non-cas, à partir de VigiBase®, qui a permis de confirmer l'existence d'un signal.

## Publication 5

### “Gabapentinoids and sleep apnea syndrome: a safety signal from the WHO pharmacovigilance database”

**Revol B**, Jullian-Desayes I, Cracowski JL, Tamisier R, Mallaret M, Joyeux-Faure M, Pépin JL.

*Sleep* 2019; 42.

#### Résumé

La similarité structurelle entre gabapentine et baclofène est responsable des effets « baclofène-like » de la gabapentine. Le baclofène étant répertorié comme pourvoyeur d'apnées du sommeil, nous faisons l'hypothèse d'une association entre gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) et SAS.

Nous avons procédé à l'extraction des cas de SAS sous antiépileptiques, à partir de la base mondiale de pharmacovigilance (VigiBase®). Cette base comprenait plus de 17 millions de cas rapportés par 131 pays, en juillet 2018. Une analyse de disproportionnalité par calcul du ROR selon un modèle cas/non-cas a ensuite été conduite.

Parmi les cas imputés à la gabapentine, on observe 76 cas de SAS (ROR = 2,61 [2,08-3,27]). Pour la prégabaline, 123 cas de SAS ont été rapportés (ROR = 2,42 [2,02-2,89]). Les ROR étant significatifs, nous retenons une association entre SAS et gabapentinoïdes. Par ailleurs, aucun autre signal n'émerge avec les autres antiépileptiques, excepté pour les benzodiazépines (ROR = 3,07 [2,58-3,66]) utilisées comme contrôle positif. Ce signal de disproportionnalité confirme les observations faites avec les agonistes GABA, tels que le baclofène. Les professionnels de santé doivent être avertis que des apnées du sommeil peuvent affecter plus fréquemment les patients traités par gabapentine et prégabaline. Ce d'autant plus, que les taux de consommation ont triplé aux Etats-Unis de 2002 à 2015, du fait d'un mésusage dans le contexte de crise des opioïdes.





LETTER TO THE EDITOR

# Gabapentinoids and sleep apnea syndrome: a safety signal from the WHO pharmacovigilance database

Bruno Revol<sup>1,2,3,†,◊</sup>, Ingrid Jullian-Desayes<sup>1,2,†</sup>, Jean-Luc Cracowski<sup>1,4</sup>,  
Renaud Tamisier<sup>1,2,◊</sup>, Michel Mallaret<sup>3</sup>, Marie Joyeux-Faure<sup>1,2,‡</sup> and  
Jean-Louis Pepin<sup>1,2,\*,‡</sup>

<sup>1</sup>HP2 Laboratory, Inserm U1042 unit, University Grenoble Alpes, Grenoble, France, <sup>2</sup>EFCR Laboratory, Thorax and vessels, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France, <sup>3</sup>Pharmacovigilance Department, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France, and <sup>4</sup>Clinical Pharmacology Department, Grenoble Alpes University Hospital, INSERM CIC1406, Grenoble, France.

\*Corresponding author. Jean-Louis Pepin, Laboratoire EFCR, CHU Grenoble Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 09 – France.

Email: [jpepin@chu-grenoble.fr](mailto:jpepin@chu-grenoble.fr).

†These authors contributed equally to this work.

‡These authors contributed equally to this work.

Dear Editor,

Gamma-Aminobutyric acid (GABA) is the principal inhibitory neurotransmitter in the central nervous system. Loss of GABA inhibition has been shown to be implicated in epileptogenesis. Gabapentin (a GABA analog enhancing GABA synthesis) and structurally related pregabalin, known as gabapentinoids, are both used in the treatment of epilepsy and neuropathic pain. The main adverse effects reported with gabapentinoids are sleepiness, dizziness, headache, nausea, and vomiting. Due to the structural similarity between gabapentin and baclofen (a centrally acting GABA-B agonist), gabapentin was reported to produce “baclofen-like” effects [1] (Figure 1A). Like baclofen, some studies have shown that gabapentin might be of interest in alcohol dependence management [2]. In this context, baclofen is linked to sleep apnea syndrome [3, 4], aggravating sleep-disordered breathing by depressing central ventilatory drive and/or increasing upper airway obstruction.

We hypothesized that gabapentinoids might be associated with sleep apnea syndrome. A recent pilot study reported a higher apnea-hypopnea index with gabapentin, supporting our hypothesis [5].

To further address this issue, we performed a disproportionality analysis using Vigibase, the WHO Global Individual Case

Safety Reports (ICSRs) database, developed and maintained since 1978 by the Uppsala Monitoring Center. Up to July 2018, more than 17 million ICSRs have been collected from 131 countries. Most reports came from North America and Europe and were declared by health professionals, pharmaceutical companies, or patients. They usually contain reporter information, patient characteristics (age, gender, and medical history), a clinical description of the adverse drug reaction (ADR), its seriousness and evolution, and drug exposures with dates, dosages, and indications. Drugs are classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. ADR coding uses the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Our objective was to compare the reporting of sleep apnea associated with every antiepileptic drug. Benzodiazepines (ATC N03AE), known to induce respiratory depression due to their affinity for the GABA-A receptor [6] (Figure 1A), were used as positive controls. We extracted all the ICSRs from Vigibase with the MedDRA (version 21.0) preferred terms “sleep apnea syndrome” associated with antiepileptic drugs, recorded from December 9, 1970 to July 1, 2018. The preferred terms “sleep apnea syndrome” included all the following terms: “apnea syndrome,” “central sleep apnea syndrome,” “hypopnea syndrome,” “obstructive sleep apnea hypopnea syndrome,”

Submitted: 17 October, 2018; Revised: 17 November, 2018

© Sleep Research Society 2018. Published by Oxford University Press on behalf of the Sleep Research Society. All rights reserved. For permissions, please e-mail [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com).

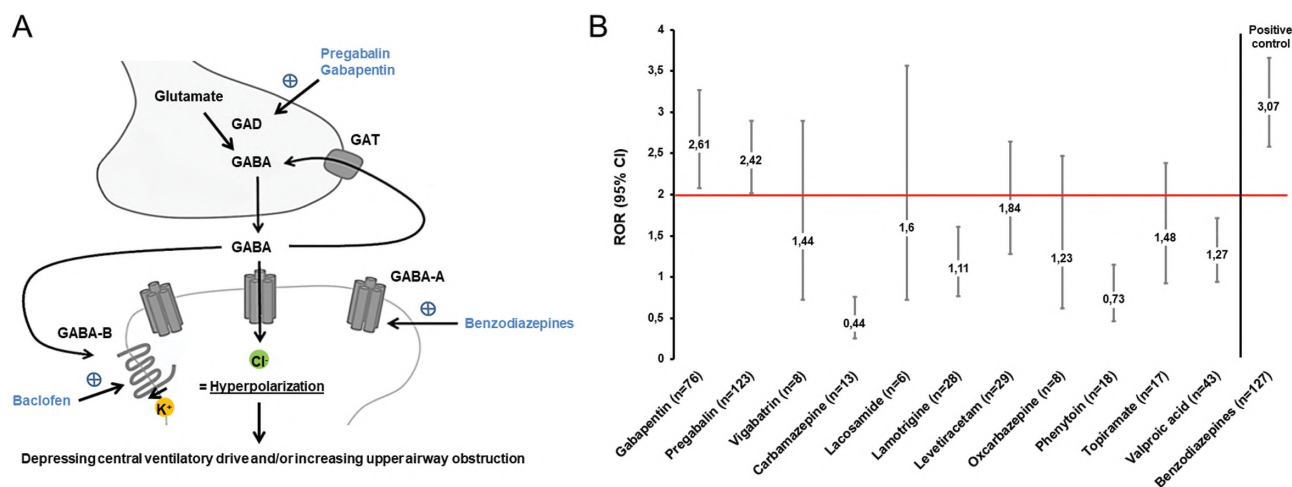


Figure 1. – (A) Schematic diagram of the synthesis, transport, activity of GABA at synapses, and potential drug mechanisms. GABA is synthesized in inhibitory neurons from glutamate by the enzyme glutamic acid decarboxylase (GAD). Reuptake of GABA occurs through the activity of GABA transporters (GAT). GABA-A and GABA-B receptors achieve postsynaptic inhibition by activating chloride and potassium currents that hyperpolarize the cell. (B) Reporting odds ratio of sleep apnea syndrome associated with antiepileptic drugs (with 95% confidence intervals). Drugs with <5 cases are not presented.

“obstructive sleep apnea syndrome,” “sleep apnea,” and “sleep apnea syndrome.” A de-duplicated dataset was used.

The relationship between the use of each antiepileptic drug and the occurrence of ADR (i.e. sleep apnea syndrome) was assessed by calculating the reporting odds ratio associated with its 95% confidence interval [CI] in a case–noncase model compared with other drugs. Reporting odds ratio was calculated using the following formula [7]: Reporting odds ratio = (a/b)/(c/d) with (a) the number of reported sleep apnea (cases) with the antiepileptic drug, (b) the number of ADRs other than sleep apnea with the antiepileptic drug, (c) the number of sleep apnea with all other drugs in VigiBase, and (d) the number of ADRs with all other drugs in VigiBase excepting sleep apnea. A reporting odds ratio with a 95% CI lower boundary of >2 and ≥5 cases was considered to be significant [8].

Of the 17 519 277 ICSRs reported to Vigibase between December 1970 and July 2018, 8915 (0.05%) were reported sleep apnea (cases). Up to July 2018, Vigibase contained 76 reported sleep apnea (cases) for gabapentin and 123 for pregabalin. The majority of reported sleep apnea (cases) attributed to exposure to gabapentinoids originated from the United States (87%) and was reported after 2013 (58%). The reporting odds ratio for both drugs were significant: 2.61 [2.08 to 3.27] for gabapentin and 2.42 [2.02 to 2.89] for pregabalin, whereas no other antiepileptic drugs had a reporting odds ratio with a lower boundary of >2. The reporting odds ratio was also significant for benzodiazepines: 3.07 [2.58 to 3.66] (Figure 1B).

We used a case–noncase design to evaluate the association between the use of antiepileptic drugs and the reporting of sleep apnea in the WHO drug adverse event database. Reports of sleep apnea syndrome appear to be rare and probably underestimated. Despite the well-known problem of underreporting in pharmacovigilance, a significant disproportionality signal was found for gabapentinoids. Our result should be understood as a safety signal, confirming previous observations of sleep apnea with GABA agonists, such as baclofen. Benzodiazepines were used as positive control to support the robustness of disproportionality. However, our analysis has limitations: a small number of reports and possible selective reporting bias.

An important issue is insufficient information in VigiBase to allow appropriate adjustment for potential confounders. A prospective database of systematic sleep studies is needed to determine the prevalence and severity of pregabalin- or gabapentin-related sleep apnea.

Physicians need to be aware that sleep apnea might affect patients treated with pregabalin or gabapentin. Rates of gabapentinoids use in the United States tripled between 2002 and 2015 and raise concern [9], especially in the opioid crisis context leading to the emergence of pregabalin and gabapentin misuse and abuse [10]. Importantly, Johansen showed that the use of gabapentinoids was not evenly distributed through the population but concentrated among individuals who were older with numerous comorbidities and/or had numerous opioid and/or benzodiazepine prescriptions [9], which are all risk factors for sleep apnea. Although pharmacovigilance analyses show associations and not causation, this study has to raise physicians’ awareness about the possible emergence or exacerbation of sleep apnea with gabapentinoids, particularly in patients with sleep-disordered breathing, a history of substance use disorder, or associated with opioids and benzodiazepines.

## Acknowledgments

We thank Alison Foote (Grenoble Alpes University Hospital) for critically editing the manuscript. The authors would like to thank the Uppsala Monitoring Center that provided and gave permission to use the data analyzed in the present study. Results and conclusions are those of the authors and not those of the National Centres, Uppsala Monitoring Centre, or WHO.

## Funding

This work was supported by the French National Research Agency in the framework of the “Investissements d’avenir” program (ANR-15-IDEX-02) and the “e-health and integrated care” Chair of excellence from the Grenoble Alpes University Foundation. Conflict of interest statement. None declared.

## References

1. Xiong ZQ, et al. Effects of felbamate, gabapentin and lamotrigine on seizure parameters and excitability in the rat hippocampus. *Epilepsy Res.* 1997;27(3):187–194.
2. Leung JG, et al. Use of a gabapentin protocol for the management of alcohol withdrawal: a preliminary experience expanding from the consultation-liaison psychiatry service. *Psychosomatics.* March 2018; 59(5): 496–505.
3. Olivier PY, et al. Severe central sleep apnea associated with chronic baclofen therapy: a case series. *Chest.* 2016;149(5):e127–e131.
4. Revol B, et al. Baclofen and sleep apnoea syndrome: analysis of VigiBase, the WHO pharmacovigilance database. *Eur Respir J.* 2018;51(1). doi:10.1183/13993003.01855-2017
5. Piovezan RD, et al. Gabapentin acutely increases the apnea-hypopnea index in older men: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sleep Res.* 2017;26(2):166–170.
6. Seda G, et al. Medication effects on sleep and breathing. *Clin Chest Med.* 2014;35(3):557–569.
7. Bate A, et al. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(6):427–436.
8. Candore G, et al. Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases. *Drug Saf.* 2015;38(6):577–587.
9. Johansen ME. Gabapentinoid use in the United States 2002 through 2015. *JAMA Intern Med.* 2018;178(2): 292–294.
10. Throckmorton DC, et al. The FDA and the next wave of drug abuse – proactive pharmacovigilance. *N Engl J Med.* 2018;379(3):205–207.

#### 4. Acide valproïque

L'histoire de l'**acide valproïque** ou **valproate**, découvert dans les années 1960 à Grenoble est un exemple de « sérendipité », c'est à dire de découverte inattendue dans le cadre d'une recherche orientée vers un tout autre sujet. Les laboratoires Berthier, alors connus pour leur « tisane des Chartreux de Durbon », menaient des recherches pour traiter les animaux atteints de la tremblante du mouton, qui sévissait dans la région. A partir d'un modèle animal de lapin, Eymart et Meunier examinèrent les effets de dérivés de la khelline et de la coumarine, deux substances naturelles. Mais certains composés se dissolvaient mal dans l'eau et ils utilisèrent alors l'acide n-dipropylacétique ou valproate, un solvant organique synthétisé en 1882 par Burton, un chimiste américain. Non seulement tous les composés dissous dans ce solvant réduisaient les tremblements du lapin, mais surtout le solvant administré seul était efficace. Les propriétés anticonvulsivantes du valproate ont alors été confirmées en collaboration avec des chercheurs de la Faculté de Médecine-Pharmacie [162] et les premiers essais débutèrent à l'hôpital de Grenoble en 1964. Aujourd'hui encore, l'acide valproïque est un antiépileptique de premier choix en dehors de la grossesse, dans les épilepsies généralisées, notamment les crises tonico-cloniques, les absences et les crises myocloniques, mais aussi dans certains troubles psychiatriques. Le mécanisme d'action de l'acide valproïque fait appel à une diminution de l'hyperexcitabilité neuronale à la fois par un renforcement de la transmission GABAergique et une inhibition des canaux ioniques sodiques et surtout calciques [163].

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont gastro-intestinaux, particulièrement en début de traitement, mais aussi une prise de poids par effet orexigène et un tremblement d'attitude dose-dépendant.

Récemment, une équipe a rapporté la survenue d'un SACS chez deux patients traités par acide valproïque [164], confirmé par une première polysomnographie sous valproate, puis une seconde après arrêt du traitement. Les autres causes connues de SACS étaient exclues (insuffisance cardiaque, altitude, syndrome d'hypoventilation central congénital, pathologies neurologiques ou SACS induit par les opioïdes). Le premier cas était celui d'une femme de 64 ans, traitée depuis 9 ans par acide valproïque après une crise tonico-clonique unique, présentant un SACS avec un index d'apnées centrales (IAC) de 61 événements/h, sans respiration de Cheyne-Stokes. Le deuxième cas était un enfant âgé de 9 ans, traité pour une épilepsie rolandique bénigne, présentant un IAC de 101 événements/h. Le SACS était résolutif après l'arrêt de l'acide valproïque avec l'enregistrement d'un IAC de 0,5 événements/h dans le premier cas et une très nette amélioration était observée dans le second, avec un IAC de 8 événements/h. En l'absence d'autre étiologie retrouvée, le rôle causal probable du valproate dans l'induction de cet événement rare a été proposé et les auteurs ont conclu à un probable effet dépresseur respiratoire central, via une augmentation du taux de GABA.

Ainsi, à partir des données de VigiBase®, nous avons recherché les cas de SAS rapportés chez des patients traités par antiépileptiques de première génération. Nous avons confirmé l'existence d'un signal de disproportionnalité avec l'acide valproïque seul.

## Publication 6

### “Valproic acid and sleep apnea: a disproportionality signal from the WHO pharmacovigilance database”

**Revol B**, Jullian-Desayes I, Guichard K, Micoulaud-Franchi JA, Tamisier R, Philip P, Joyeux-Faure M, Pépin JL.

*Respirology* 2020; 25: 336-338.

#### Résumé

L'acide valproïque est un médicament antiépileptique à large spectre découvert dans les années 1960. Le valproate et ses dérivés sont également largement utilisés pour traiter les troubles bipolaires, les douleurs neuropathiques et pour prévenir la migraine. Deux cas de SACS ont récemment été signalés chez des patients traités par ce médicament. Afin d'étudier ce problème de sécurité potentiel dans une vaste base de données de pharmacovigilance, nous avons analysé les notifications de SAS chez les utilisateurs d'acide valproïque par rapport à la première génération d'antiépileptiques. La relation entre l'utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable a été évaluée par une méthode bayésienne. Les benzodiazépines, connues pour induire une dépression respiratoire, ont été utilisées comme témoins positifs pour étayer la robustesse des résultats.

Parmi les 72 821 effets indésirables médicamenteux signalés avec l'acide valproïque, 56 cas d'apnées du sommeil ont été recensés. Une association significative a été mise en évidence pour l'acide valproïque seul (CI = 0,57 [0,17-0,92]).

Récemment, notre groupe a souligné le risque accru d'apnées du sommeil associé au baclofène, agoniste GABA<sub>B</sub> d'action centrale, et aux gabapentinoïdes, antiépileptiques de deuxième génération. Les gabapentinoïdes et l'acide valproïque augmentent tous deux les niveaux de GABA dans le système nerveux central et pourraient déprimer la commande ventilatoire. Néanmoins, notre analyse présente certaines limites, notamment liées à la déclaration sélective. Des études prospectives comportant des données polysomnographiques apparaissent donc nécessaires.



## SCIENTIFIC LETTER

**Valproic acid and sleep apnoea: A disproportionality signal from the WHO pharmacovigilance database**

To the Editors:

Valproic acid is a broad-spectrum antiepileptic drug discovered in the 1960s. Valproate and its derivatives are also widely used to treat bipolar disorders, neuropathic pain and to prevent migraine. Valproic acid enhances the level of endogenous gamma aminobutyric acid (GABA), the principal inhibitory neurotransmitter in the central nervous system. The most frequently reported adverse drug reactions (ADR) with valproic acid are gastrointestinal disturbances, increased appetite and weight gain. Neurological and psychiatric adverse events (drowsiness, dizziness, confusion, depression, etc.) are the most common type of ADR leading to treatment discontinuation.<sup>1</sup> Valproic acid is also known to change sleep architecture<sup>2</sup> and induces sleep disturbances. For other gabamimetics such as gabapentinoids (i.e. pregabalin and gabapentin), a previous pharmacovigilance database analysis highlighted the risk of related sleep apnoea,<sup>3</sup> which was confirmed in a controlled study.<sup>4</sup> Owing to structural similarities, gabapentinoids can induce a 'baclofen-like' effect on respiratory centres, leading to central sleep apnoea (CSA) characterized by a lack of respiratory drive during sleep.<sup>5,6</sup> CSA has been recently reported in two patients treated with valproic acid.<sup>7</sup> These two cases were confirmed by sleep polysomnography, suggesting a potential causal role of valproic acid in inducing CSA. A reduction in CSA occurred after dose reduction, with complete disappearance after drug withdrawal.

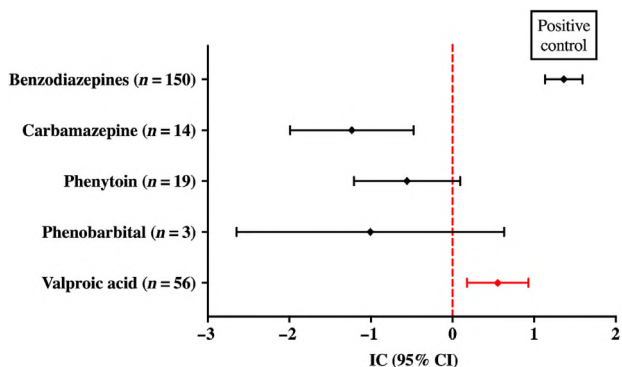
To investigate this potential safety issue in a large pharmacovigilance database, we analysed 'sleep apnoea' reporting among valproic acid users compared to the first-generation antiepileptic drugs by performing a disproportionality analysis within VigiBase. VigiBase, the World Health Organization (WHO) global Individual Case Safety Reports (ICSR) database, includes more than 20 million ICSR submitted by over 130 countries. VigiBase relies on reporting by health professionals, pharmaceutical companies and patients. Reports usually contain information on the reporter, the patient (age, gender and medical history), a clinical description of the ADR along with its seriousness and evolution and the drug implicated with indication, date and dosage. Drugs are classified using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) system and ADR are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). If the proportion of an ADR

(e.g. sleep apnoea in the current study) reported for a specific drug (e.g. valproic acid) exceeds the proportion of the same ADR reported for a control group of drugs (e.g. full database), this suggests a potential safety warning signal.

From VigiBase, we extracted all ICSR under the MedDRA preferred term (PT) 'sleep apnoea syndrome' in association with valproic acid, recorded between 9 December 1970 and 2 September 2019. The PT sleep apnoea syndrome includes the following lowest level terms: *apnoea syndrome*, *central sleep apnoea syndrome*, *hypopnoea syndrome*, *obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome*, *obstructive sleep apnoea syndrome*, *sleep apnoea* and *sleep apnoea syndrome*. The relationship between the use of valproic acid and the occurrence of the ADR was assessed by calculating the information component (IC) and its 95% CI (IC<sub>025</sub>; IC<sub>975</sub>), using a Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN). A positive IC<sub>025</sub> value is the threshold used in statistical signal detection in VigiBase. We used benzodiazepines (ATC N03AE), which can induce respiratory depression due to their affinity for the GABA-A receptor,<sup>8</sup> as a positive control. Among the 72 821 ADR reported for valproic acid, there were 56 cases of sleep apnoea syndrome. The IC for valproic acid was significant (IC = 0.57 (0.17; 0.92)), whereas no other first-generation antiepileptic drugs had a positive IC<sub>025</sub> value: we evaluated phenobarbital (IC = -0.72 (-2.77; 0.47)), phenytoin (IC = -0.51 (-1.23; 0.07)) and carbamazepine (IC = -1.17 (-2.02; -0.51)). The IC was also significant for benzodiazepines (IC = 1.37 (1.13; 1.59)) (Fig. 1).

Drugs with long marketing life, such as valproic acid, are less likely to generate disproportionality compared with newer drugs within the same class, a distortion called dilution bias. This is why we compared valproic acid to other first-generation antiepileptic drugs. Despite this potential methodological issue, we found a significant disproportionality signal. Recently, our group highlighted the increased risk of sleep apnoea associated with the centrally acting GABA-B agonist baclofen<sup>5,6</sup> and with second-generation antiepileptic drugs gabapentinoids.<sup>3</sup> Both gabapentinoids and valproic acid elevate GABA levels in the central nervous system and might depress central ventilatory drive, in line with our initial pharmacological hypothesis. Induced ventilatory control instability is also possible, as described based on polysomnographic features from recently published case reports.<sup>7</sup> Instability of ventilatory control is the second key mechanism for CSA occurrence.<sup>9</sup> Owing to the risk of sleep apnoea, it seems important to screen patients treated with valproic acid for suggestive sleep symptoms, bearing in mind that CSA is often minimally

Received 15 October 2019; invited to revise 16 November 2019; revised 18 November 2019; accepted 10 December 2019 (Associate Editor: Safwan Badr; Senior Editor: Lutz Beckett)



**Figure 1** Disproportionality signal emerging from the WHO database for valproic acid. Information component (IC) of sleep apnoea syndrome associated with first-generation antiepileptic drugs (with 95% CI). Drugs with <3 cases are not presented.

symptomatic. Particular attention must be paid to stroke patients, because sleep apnoea is a common co-morbid condition and valproic acid is used as a first-line drug to prevent post-stroke seizures in the elderly.

Interestingly, the disproportionality signal for valproic acid emerged before publication of the case reports, avoiding notoriety bias. A de-duplicated data set was used to minimize information bias. The positive control of benzodiazepines supported the robustness of the disproportionality observed. The BCPNN model, a quasi-Bayesian approach, has demonstrated robustness.<sup>10</sup> However, our analysis has some limitations, the principal one being selective reporting. Furthermore, this methodology does not allow for adjustments due to confounding factors, such as demographic variables or co-prescribed drugs known to induce or aggravate sleep-disordered breathing.<sup>8</sup> Another limitation is that our report search focused on sleep apnea syndrome and not specifically on CSA, due to insufficient information concerning the latter in Vigibase. The duration of exposure to valproic acid as well as sleep apnoea severity were not available. Therefore, a prospective data set with systematic sleep studies is needed to precisely measure ADR prevalence, identify modulators of occurrence, severity of sleep apnoea and importantly confirm central apnoea based on rigorous international polysomnographic criteria. Further neurophysiological studies are needed to better understand the mechanisms by which valproic acid depresses central ventilatory drive or causes instability of ventilatory control.

Bruno Revol,<sup>1,2,3\*</sup> Ingrid Jullian-Desayes,<sup>1,2\*</sup> Kelly Guichard,<sup>4,5,6</sup> Jean-Arthur Micoulaud-Franchi,<sup>4,5,6</sup> Renaud Tamisier,<sup>1,2</sup> Pierre Philip,<sup>4,5,6</sup> Marie Joyeux-Faure,<sup>1,2†</sup> Jean-Louis Pépin<sup>1,2†</sup>

<sup>1</sup>HP2 Inserm U1042, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France; <sup>2</sup>Laboratoire EFCR, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France; <sup>3</sup>Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France; <sup>4</sup>Clinique du Sommeil, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France; <sup>5</sup>SANPSY, Université de Bordeaux, Bordeaux, France; <sup>6</sup>SANPSY USR 3413, CNRS, Bordeaux, France

**Correspondence:** Jean-Louis Pépin, Laboratoire EFCR, CHU Grenoble Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 09, France. Email: jpepin@chu-grenoble.fr

\*B.R. and I.J.-D. contributed equally to this study.

†M.J.-F. and J.-L.P. shared senior responsibility of the work.

**Key words:** pharmacovigilance, sleep apnoea syndromes, valproic acid.

**Acknowledgements:** We thank Alison Foote (Grenoble Alpes University Hospital) for critically editing the manuscript. The authors would like to thank the Uppsala Monitoring Center (UMC) that provided and gave permission to use the data analysed in the present study. Results and conclusions are those of the authors and not necessarily those of the National Centers, UMC or WHO. This work was supported by the French National Research Agency in the framework of the 'Investissements d'avenir' programme (ANR-15-IDEX-02) and the 'e-Health and integrated care' and MIAI 'trajectories medicine' Chairs of excellence from the Grenoble Alpes University Foundation.

**Author contributions:** Conceptualization: B.R., I.J.-D., K.G., J.-A.M.-F., M.J.-F., J.-L.P. Formal analysis: B.R., I.J.-D. Funding acquisition: M.J.-F., J.-L.P. Project administration: R.T., P.P., M.J.-F., J.-L.P. Investigation: B.R., I.J.-D., K.G., J.-A.M.-F. Methodology: B.R., I.J.-D., M.J.-F., J.-L.P. Resources: B.R., I.J.-D. Software: I.J.-D. Supervision: K.G., R.T., P.P., M.J.-F., J.-L.P. Writing—original draft: B.R., I.J.-D., K.G., J.-A.M.-F. Writing—review and editing: R.T., P.P., M.J.-F., J.-L.P.

**Abbreviations:** ADR, adverse drug reaction; ATC, Anatomical Therapeutic Chemical; BCPNN, Bayesian Confidence Propagation Neural Network; CSA, central sleep apnoea; GABA, gamma aminobutyric acid; IC, information component; ICSR, Individual Case Safety Report; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; WHO, World Health Organization.

## REFERENCES

- Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin. Biochem.* 2013; **46**: 1323–38.
- Zhang H, Li Y, Li X, Liu G, Wang B, Li C. Effect of sodium valproate on the sleep structures of epileptic patients. *Exp. Ther. Med.* 2014; **7**: 1227–32.
- Revol B, Jullian-Desayes I, Cracowski J-L, Tamisier R, Mallaret M, Joyeux-Faure M, Pepin J-L. Gabapentinoids and sleep apnea syndrome: a safety signal from the WHO pharmacovigilance database. *Sleep* 2019; **42**. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy242>
- Piovezan RD, Kase C, Moizinho R, Tufik S, Poyares D. Gabapentin acutely increases the apnea-hypopnea index in older men: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Sleep Res.* 2017; **26**: 166–70.
- Olivier P-Y, Joyeux-Faure M, Gentina T, Launois SH, d'Ortho MP, Pépin J-L, Gagnadoux F. Severe central sleep apnea associated with chronic baclofen therapy: a case series. *Chest* 2016; **149**: e127–31.
- Revol B, Jullian-Desayes I, Bailly S, Mallaret M, Tamisier R, Agier M-S, Lador F, Joyeux-Faure M, Pépin J-L. Baclofen and sleep apnoea syndrome: analysis of Vigibase, the WHO pharmacovigilance database. *Eur. Respir. J.* 2018; **51**. <https://doi.org/10.1183/13993003.01855-2017>
- Guichard K, Micoulaud-Franchi J-A, McGonigal A, Coulon P, Sureau C, Ghorayeb I, Salvo F, Philip P. Association of valproic



- acid with central sleep apnea syndrome: two case reports. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2019; **39**: 681-4.
- 8 Jullian-Desayes I, Revol B, Chareyre E, Camus P, Villier C, Borel J-C, Pepin J-L, Joyeux-Faure M. Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017; **83**: 688-708.
- 9 Baillieul S, Revol B, Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Pépin J-L. Diagnosis and management of central sleep apnea syndrome. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019; **13**: 545-57.
- 10 Pham M, Cheng F, Ramachandran K. A comparison study of algorithms to detect drug-adverse event associations: frequentist, Bayesian, and machine-learning approaches. *Drug Saf.* 2019; **42**: 743-50.

## 5. Ticagrélol

Le **ticagrélol** est un antiagrégant, inhibiteur des récepteurs plaquettaires P2Y<sub>12</sub> de l'adénosine diphosphate, appartenant à une famille chimique distincte de celle du clopidogrel, du prasugrel et de la ticlopidine. Il est indiqué en première ligne, en association avec l'aspirine, dans la prévention des événements athérombotiques de l'adulte avec un syndrome coronarien aigu ou des antécédents d'infarctus du myocarde. Dans tous les essais qui comparent le ticagrélol au clopidogrel, une dyspnée a été plus fréquemment observée chez les patients traités par ticagrélol [165–170]. Trois hypothèses ont été avancées.

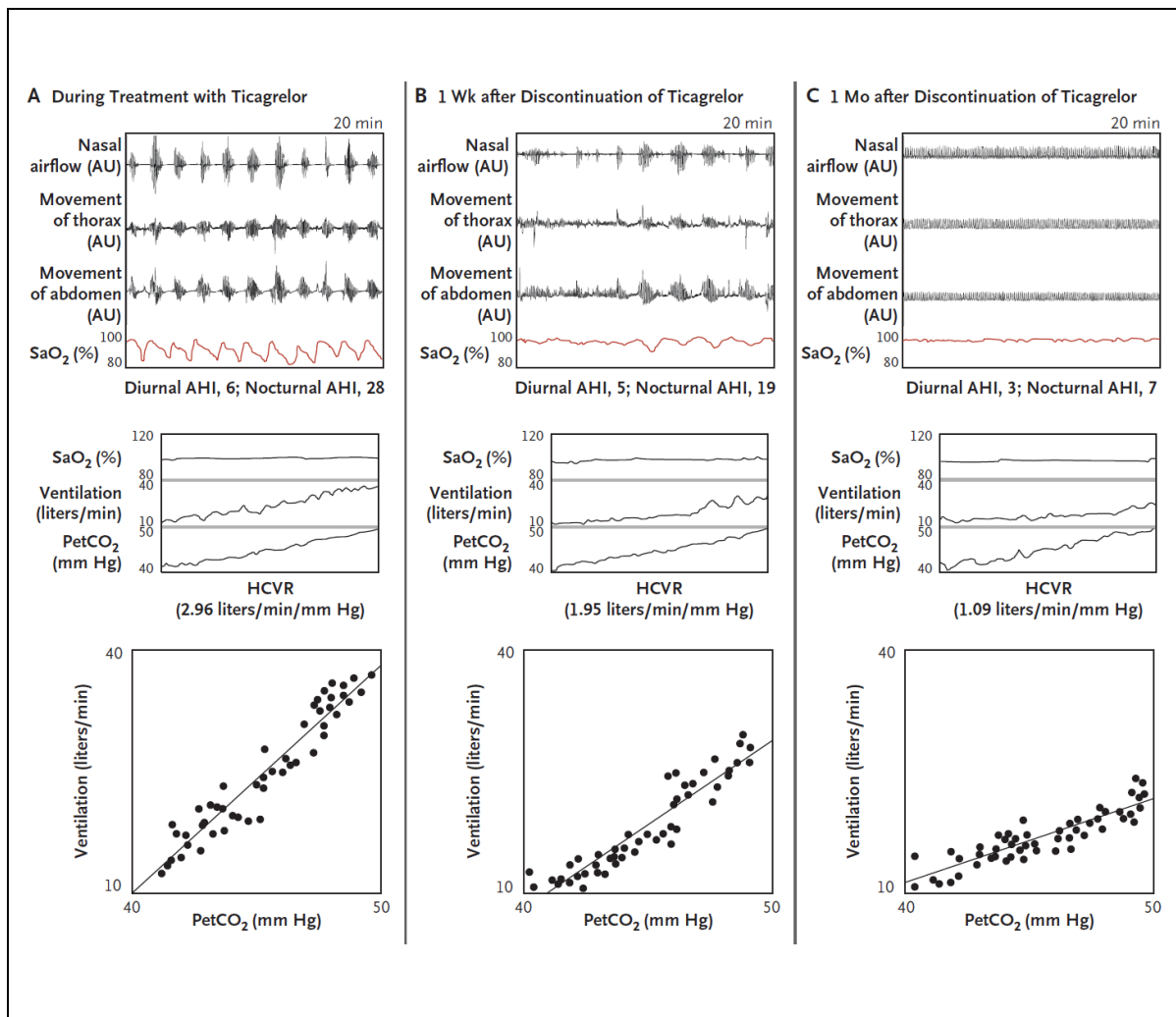
D'une part, le ticagrélol aurait un effet inhibiteur du transporteur ENT (*erythrocyte nucleoside transporter*), empêchant l'incorporation active et rapide de l'adénosine dans l'érythrocyte, ce qui conduirait à son accumulation dans le milieu extracellulaire [171]. Par l'intermédiaire d'une cascade de réactions, l'adénosine induirait une hypersensibilité des fibres C vagues pulmonaires à l'origine de dyspnées avec bronchospasmes. Cette hypothèse est néanmoins mise à mal par le fait que le dipyridamole, un inhibiteur beaucoup plus puissant de l'ENT que le ticagrélol, ne provoque généralement pas de dyspnée.

D'autre part, la présence du récepteur P2Y<sub>12</sub> au niveau du système nerveux central a été mise en évidence [172]. Ce mécanisme d'action apparaît néanmoins peu probable car le ticagrélol n'est pas connu pour franchir la barrière hémato-encéphalique. En revanche, la présence de récepteurs P2Y<sub>12</sub> sur les fibres nerveuses de type C des voies aériennes pourrait expliquer la dyspnée.

Enfin, au niveau des plaquettes (anucleées), alors que le clopidogrel bloque de façon irréversible le récepteur P2Y<sub>12</sub> malgré une courte demi-vie d'élimination (une seule prise quotidienne), le ticagrélol est un inhibiteur réversible, ce qui implique le maintien

de concentrations plasmatiques efficaces tout au long de la journée (deux prises quotidiennes). Au contraire, les neurones sensoriels (nucléés) sont capables de réexprimer rapidement le récepteur P2Y<sub>12</sub>. Leur inhibition par le clopidogrel ne serait donc que transitoire, contrairement à celle du ticagrélor, en raison de concentrations plasmatiques maintenues constantes [173].

En plus des dyspnées fréquentes, 4 cas de respiration de Cheyne-Stokes avec apnée centrale et hyperpnée survenant peu après l'initiation du ticagrélor ont été rapportés [174]. L'évolution était progressivement favorable après l'arrêt du traitement (figure 12).



**Figure 12. Résultats de polysomnographie chez un patient en cours de traitement (A), une semaine après l'arrêt (B) et un mois après l'arrêt (C) du ticagrélor. D'après Giannoni *et al.* [174].**

Depuis, plusieurs équipes ont documenté des cas probants de SACS imputables au ticagrélor [175, 176]. Cependant, une analyse rétrospective récente des 6 principaux essais de phase 3 n'a pas retrouvé de sur-risque [177]. Ce résultat est sujet à caution, puisque les patients inclus sont sélectionnés et ne sont pas représentatifs de la vie réelle. Au contraire, les études observationnelles sont irremplaçables pour évaluer l'impact du médicament dans des situations complexes, parmi des sous-groupes de patients particuliers exclus des essais randomisés, et avec un suivi long. A partir des données de VigiBase®, nous avons analysé les cas de dyspnée et de SAS rapportés en conditions réelles, parmi les patients recevant un antiagrégant plaquettaire (ticagrélor, clopidogrel, prasugrel et aspirine). Nous avons retrouvé un signal de disproportionnalité à la fois pour les dyspnées et les apnées du sommeil avec le ticagrélor, mais pas avec les autres antiagrégants plaquettaires. En pratique, une vigilance accrue est recommandée concernant les patients traités par ticagrélor. Un enregistrement du sommeil est à réaliser en cas de suspicion de SAS, mais également chez les patients traités par PPC présentant un index d'événement résiduel élevé.

## Publication 7

### “Ticagrelor and Central Sleep Apnea”

**Revol B**, Jullian-Desayes I, Tamisier R, Puel V, Mallaret M, Joyeux-Faure M,

Pépin JL.

*Journal of the American College of Cardiology* 2018; 71: 2378-2379.

#### Résumé

Le ticagrélor est un antiagrégant indiqué en première ligne, en association avec l'aspirine, chez les individus à haut risque de développer un événement athérombotique. Des cas de dyspnée ont été mis en évidence chez les patients traités. Cet effet indésirable bien décrit, dose-dépendant et d'intensité légère à modérée, disparaît à l'arrêt du ticagrélor. Plus récemment, 4 cas de respiration de Cheyne-Stokes avec apnée centrale et hyperpnée, ont été rapportés après l'initiation du traitement. Afin d'apprécier l'association du ticagrélor avec la survenue de ces effets indésirables, notre étude a comparé la proportion de notifications de dyspnées et d'apnées du sommeil parmi l'ensemble des effets indésirables notifiés du ticagrélor, à cette même proportion pour l'ensemble des autres médicaments de la base. La même comparaison a été effectuée pour chacun des antiagrégants plaquettaires suivants : aspirine, clopidogrel et prasugrel.

Avec le ticagrélor, 2 665 cas de dyspnée et 28 cas de SAS ont été recensés. L'analyse de disproportionnalité a montré une proportion 8 fois plus grande de notifications de dyspnées et 4 fois plus grande d'apnées du sommeil avec le ticagrélor par rapport à l'ensemble des autres médicaments, alors qu'aucun signal n'a été objectivé avec les 3 autres antiagrégants étudiés.

En pratique, les dyspnées et apnées du sommeil sont des effets indésirables spécifiques du ticagrélor, qui doivent être pris en compte, d'autant que ce médicament est utilisé chez des patients à risque cardiovasculaire élevé et que des alternatives sont disponibles.

## Letter

### Ticagrelor and Central Sleep Apnea



Ticagrelor is a P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist used in first-line dual-antiplatelet therapy in coronary artery disease (1). Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea was reported in 4 patients after ticagrelor therapy was initiated and disappeared after ticagrelor withdrawal and switch to clopidogrel in 1 patient (2).

We analyzed reports of sleep apnea and dyspnea among ticagrelor users and compared the use of ticagrelor to the use of other antiplatelet agents by performing a disproportionality analysis in VigiBase, the World Health Organization global Individual Case Safety Reports (ICSRs) database, including >16 million ICSRs collected from 127 countries. Reports included reporters' information (health professionals or pharmaceutical companies), patient characteristics (age, sex, and medical history), and a clinical description of adverse drug reactions (ADRs) and their seriousness and evolution.

Using VigiBase, we extracted all ICSRs by using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) preferred terms "sleep apnea syndrome" and "dyspnea" in association with ticagrelor. The relationship between the use of ticagrelor and the occurrence of the ADR (sleep apnea or dyspnea) was assessed by calculating the reporting odds ratio (ROR) associated with their 95% confidence intervals (CI) in a case-noncase study compared to other drugs (3). A ROR value >2 with  $\geq 5$  cases was considered significant. Among the 13,636 ADRs reported with ticagrelor therapy, there were 28 cases of sleep apnea and 2,665 cases of dyspnea. In 9 of the 28 cases, sleep apnea and dyspnea were simultaneously reported. ROR values for ticagrelor were significant for sleep apnea (ROR: 4.16; 95% CI: 2.87 to 6.03) and for dyspnea (ROR: 8.26; 95% CI: 7.92 to 8.62), demonstrating a significant disproportionality signal (Figure 1A). This disproportionality was not found for other antiplatelet agents like clopidogrel (ROR: 0.55; 95% CI: 0.33 to 0.93; 14 apnea cases; and ROR: 0.67; 95% CI: 0.63 to 0.71; 988 dyspnea cases); or prasugrel (ROR: 1.08; 95% CI: 0.41 to 2.89; 4 apnea cases; and

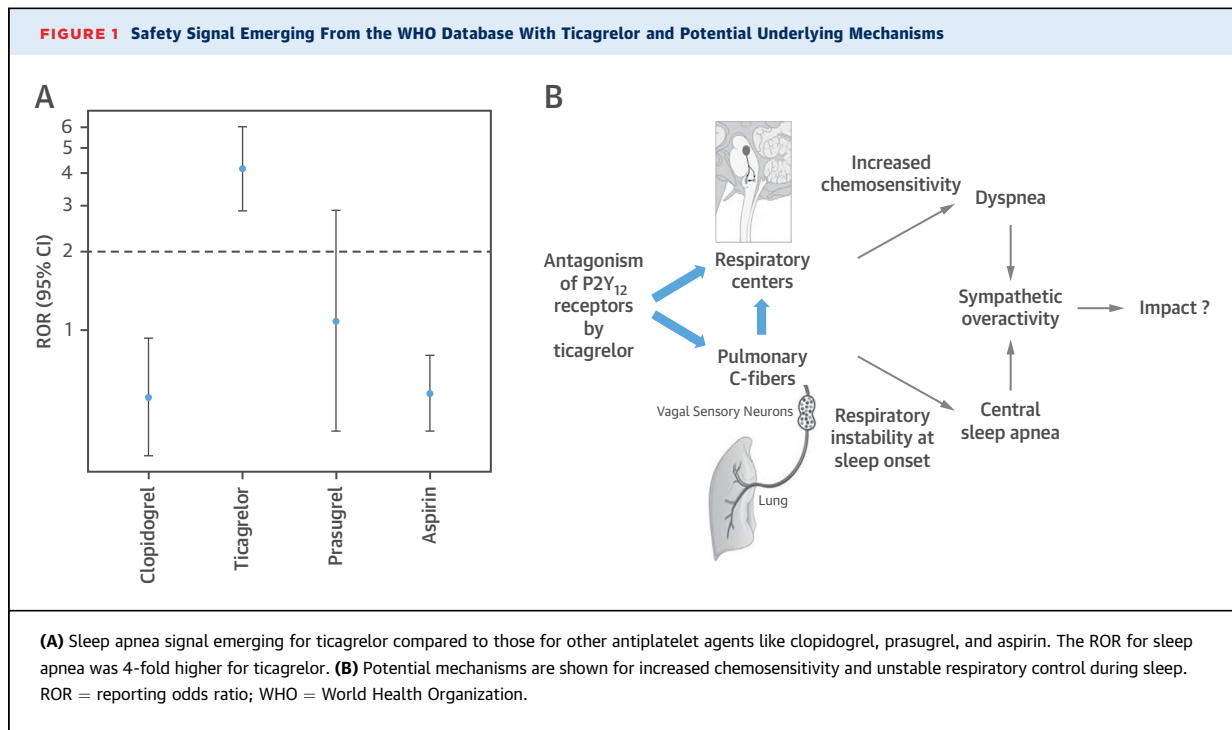
ROR: 1.12; 95% CI: 0.99 to 1.28; 239 dyspnea cases); or aspirin (ROR: 0.57; 95% CI: 0.41 to 0.80; 35 apnea cases; and ROR: 0.96; 95% CI: 0.92 to 0.99; 3,374 dyspnea cases).

Despite the well-known problem of under-reporting in pharmacovigilance, a significant disproportionality signal was found. Our result must be understood as a safety signal, confirming previous observations of dyspnea (2) and providing new insights regarding sleep apnea. This signal emerged before the case series publications, avoiding a notoriety bias, and a de-duplicated dataset was used to minimize information bias. However, our analysis is exposed to limitations, such as selective reporting. Another issue is the lack of information in VigiBase for appropriate adjustment of potential confounders. A prospective dataset with systematic sleep studies is needed to determine the prevalence of ADR, modulators of occurrence, and severity of ticagrelor-related sleep apnea.

Regarding underlying mechanisms (Figure 1B), ticagrelor may cause sleep apnea as a consequence of antagonism of microglial P2Y<sub>12</sub> receptors, as previously hypothesized (2). However, ticagrelor is not known to cross the blood-brain barrier, and we found no impact of clopidogrel or prasugrel on the incidence of sleep apnea, despite the potential for active metabolites of these drugs to also block microglial P2Y<sub>12</sub> receptors. The effects of ticagrelor on pulmonary C fibers may be a more likely mechanism for Cheyne-Stokes respiration, either as a consequence of ticagrelor's inhibition of the type 1 equilibrative nucleoside transporter (ENT1) protein and its effects on tissue adenosine levels or due to the putative P2Y<sub>12</sub> receptors on the pulmonary C-fibers (4).

A major concern is that both exaggerated chemosensitivity and central sleep apnea increase sympathetic activity, known to be deleterious in the long-term in patients with cardiac disease (5).

Even if data are under-reported, sleep apnea ADR appeared to be rare in VigiBase. Our results do not challenge the overall demonstrated effect of ticagrelor in reducing cardiovascular events. However, further studies should investigate the exact incidence, the sustainability, and the potential consequences of ticagrelor-induced central sleep apnea.



Bruno Revol, PharmD  
 Ingrid Jullian-Desayes, PharmD, PhD  
 Renaud Tamisier, MD, PhD  
 Vincent Puel, MD  
 Michel Mallaret, MD  
 Marie Joyeux-Faure, PharmD, PhD  
 \*Jean-Louis Pépin, MD, PhD  
 \*Laboratoire Explorations fonctionnelles  
 cardiorespiratoires  
 Thorax and Vessels  
 Grenoble Alpes University Hospital  
 CHU Grenoble Alpes, CS 10 217  
 38043 Grenoble Cedex 09  
 France  
 E-mail: [JPepin@chu-grenoble.fr](mailto:JPepin@chu-grenoble.fr)  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.447>

© 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier.

Please note: This work was supported by the French National Research Agency under the Investissements d'avenir program award ANR-15-IDEX-02. Results and conclusions are those of the authors and not those of the National Centers, Uppsala Monitoring Center, or World Health Organization. The authors have

reported that they have no relationships with industry relevant to the contents of this paper to disclose. Drs. Revol and Julian-Desayes contributed equally to this work and are joint first authors. Drs. Joyeux-Faure and Pepin contributed equally to this work and are joint senior authors. The authors thank Alison Foote and Sebastien Bailly (Grenoble Alpes University Hospital, France) for critically editing the manuscript, and Uppsala Monitoring Center, which provided data and permission to use the data analyzed in the present study.

**REFERENCES**

1. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-60.
2. Giannoni A, Emdin M, Passino C. Cheyne-Stokes respiration, chemoreflex, and ticagrelor-related dyspnea. *N Engl J Med* 2016;375:1004-6.
3. Revol B, Jullian-Desayes I, Bailly S, et al. Baclofen and sleep apnoea syndrome: analysis of Vigibase, the WHO pharmacovigilance database. *Eur Respir J* 2018;51:1701855.
4. Cattaneo M, Faioni EM. Why does ticagrelor induce dyspnea? *Thromb Haemost* 2012;108:1031-6.
5. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:841-58.

En conclusion, nos résultats soulignent le rôle du système GABAergique (baclofène, gabapentinoïdes et acide valproïque) dans la survenue d'apnées centrales du sommeil, même si d'autres mécanismes d'action peuvent aussi être mis en jeu, comme pour le ticagrélor.

Ces observations participent à l'amélioration de la compréhension de la physiopathologie de la maladie, rendue nécessaire par une faible tolérance et une grande hétérogénéité de la réponse à la PPC. En effet, si la prise en charge s'est longtemps limitée à ce seul traitement de référence, certains patients montrent une amélioration significative en termes de réduction de la pression artérielle par exemple, alors qu'aucun effet n'est observé pour d'autres. Dans une prise en charge intégrée des apnées du sommeil, il convient donc de combiner les modalités thérapeutiques de façon personnalisée.

Ainsi, la dernière partie de ce travail est consacrée à la pharmacothérapie du SAOS et de ses comorbidités.



## **Partie III. Pharmacothérapie des apnées obstructives du sommeil**

Une meilleure connaissance des mécanismes du SAOS laisse désormais entrevoir des perspectives thérapeutiques médicamenteuses, à condition d'une évaluation phénotypique précise, afin d'administrer « le bon traitement au bon patient ».

L'intérêt de la pharmacoépidémiologie est ici d'autant plus important qu'elle évalue le médicament dans la vie réelle, c'est à dire chez des patients souffrant de SAOS avec des mécanismes ou à des stades évolutifs différents. En l'absence d'appariement des populations étudiées, la difficulté majeure réside dans la neutralisation des facteurs confondants, rendue possible par l'utilisation du score de propension.

### **1. Score de propension**

#### **1.1. Principe et méthodes**

Largement utilisé en pharmacoépidémiologie depuis les années 2000, le score de propension est une méthode statistique initialement développée au début des années 1980 [178]. Elle permet d'atteindre une situation de « quasi-randomisation » dans des études observationnelles, donc un haut niveau de preuve. Le principe du score de propension repose sur la maîtrise des variables pouvant biaiser l'estimation de la relation causale entre une exposition binaire (individu exposé ou non) et un événement binaire (survenue ou non). Contrairement aux modèles d'analyse multivariée, qui se heurtent à l'impossibilité de prendre en compte de nombreuses covariables, le score de propension repose sur une seule covariable pour maîtriser l'ensemble des biais de confusion. Il correspond à la probabilité conditionnelle d'être exposé, pondérée par la présence des covariables et sa valeur varie entre 0 et 1. Les individus ayant un même score de propension présentent la même probabilité d'être exposés. Ainsi, malgré des

caractéristiques individuelles différentes, une paire d'individus (un exposé et un non-exposé) avec un même score de propension, peut être comparée. En moyenne, toutes les variables prises en compte dans le calcul du score de propension sont donc équilibrées entre le groupe des individus exposés et celui des individus non-exposés, recréant ainsi les conditions obtenues par randomisation [179].

La première étape consiste à identifier les critères ayant pu influencer le choix du traitement (ou exposition), appelés facteurs de confusion, donc les covariables à prendre en compte. En effet, l'inclusion de toutes les variables disponibles dans le score de propension (*high dimensional propensity score*) risque de conduire à un surajustement, avec peu d'individus appariés pour chaque combinaison de variables, aboutissant à une perte de puissance statistique [180, 181]. Une fois le score de propension créé, il convient de vérifier sa validité, en s'assurant que les caractéristiques du groupe des individus exposés sont comparables à celles des individus non-exposés, pour toutes les covariables. Enfin plusieurs méthodes statistiques peuvent être utilisées pour l'analyse : soit le score de propension est considéré comme critère de stratification ou d'appariement, soit comme unique covariable dans un modèle de régression. La pondération par l'inverse de probabilité de traitement (*inverse probability of treatment weighting* (IPTW)) est une approche alternative à l'appariement, récemment développée.

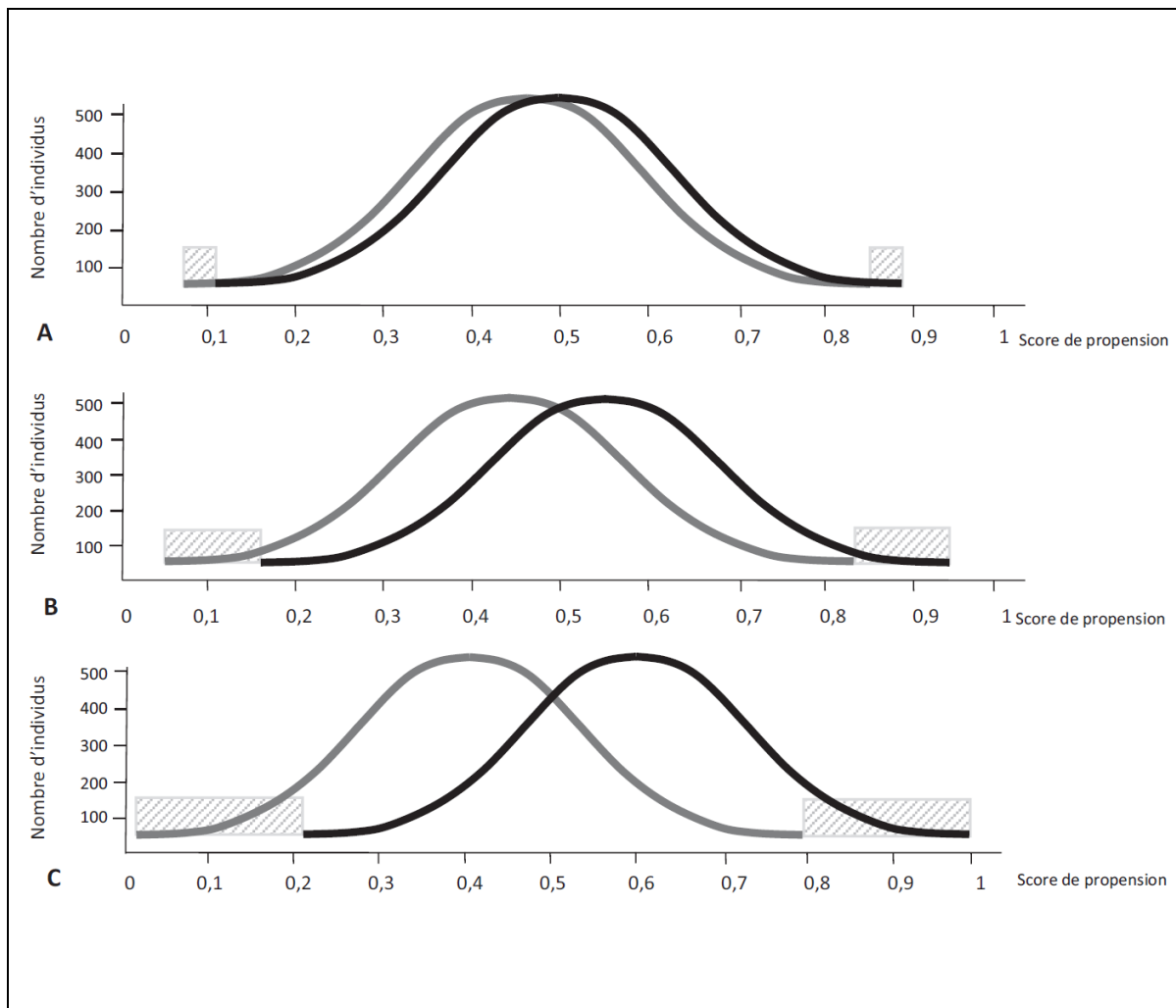
### **1.1.1. Stratification**

Une strate est définie par un groupe d'individus ayant un intervalle de score de propension déterminé. L'effet moyen dans l'ensemble de la population est estimé en pondérant l'effet mesuré dans chaque strate par le nombre d'individus qu'elle contient. Si, dans les années 1980, une répartition en 5 strates était le plus souvent jugée

suffisante, des méthodes ont depuis été développées pour calculer la taille et le nombre de strates nécessaires pour assurer la comparabilité des groupes [182].

### **1.1.2. Appariement**

Chaque patient exposé est associé à un patient (ou plus) non-exposé, présentant un même score de propension. L'appariement est généralement plus efficace que la stratification pour restaurer un équilibre entre les groupes exposés et non-exposés [183]. Différentes techniques statistiques permettent de réaliser cet appariement [184]. La relation causale entre l'exposition et l'événement est estimée pour chaque paire, puis en moyenne pour chaque groupe. Néanmoins la distribution des scores de propension dans le groupe des exposés et dans celui des non-exposés ne se recoupe jamais parfaitement. Les scores de propension extrêmes de la population ne trouvent donc pas de pair, aboutissant à une perte de puissance statistique (figure 13) [179]. Une autre difficulté est de déterminer les classes d'équivalence du score de propension : par exemple par intervalle de 0,05, de 0,1 voire 0,2. En particulier si les classes sont étroites, de nombreux patients risquent de ne pas être appariés, aboutissant ici encore à une perte de puissance. Par ailleurs, puisque les groupes exposés et non-exposés sont généralement déséquilibrés en termes d'effectifs dans les études observationnelles (plus d'exposés que de non-exposés), plusieurs individus font partie de paires différentes (un exposé est le pair de plusieurs non-exposés). L'estimation de l'effet peut donc considérablement varier, en fonction du choix des individus répliqués. Diverses techniques ont été développées, à la fois pour minimiser l'impact des individus exclus de l'analyse [185] et le risque de biais lié aux individus répliqués [186].



**Figure 13. Représentations de distribution des scores de propension.** La courbe grise représente le groupe des patients non-exposés, la courbe noire celui des patients exposés. Chaque extrémité des courbes représente une probabilité faible (extrémités gauches) et forte (extrémités droites) d'être exposé. Selon le degré de chevauchement des courbes (A : important ; B : modéré ; C : faible), le nombre de patients sans pair ayant la même valeur du score de propension dans l'autre groupe augmente (zones hachurées, représentant le degré de risque de biais d'indication). Ces patients ne peuvent être directement appariés et sont souvent exclus. D'après Moulis *et al.* [19].

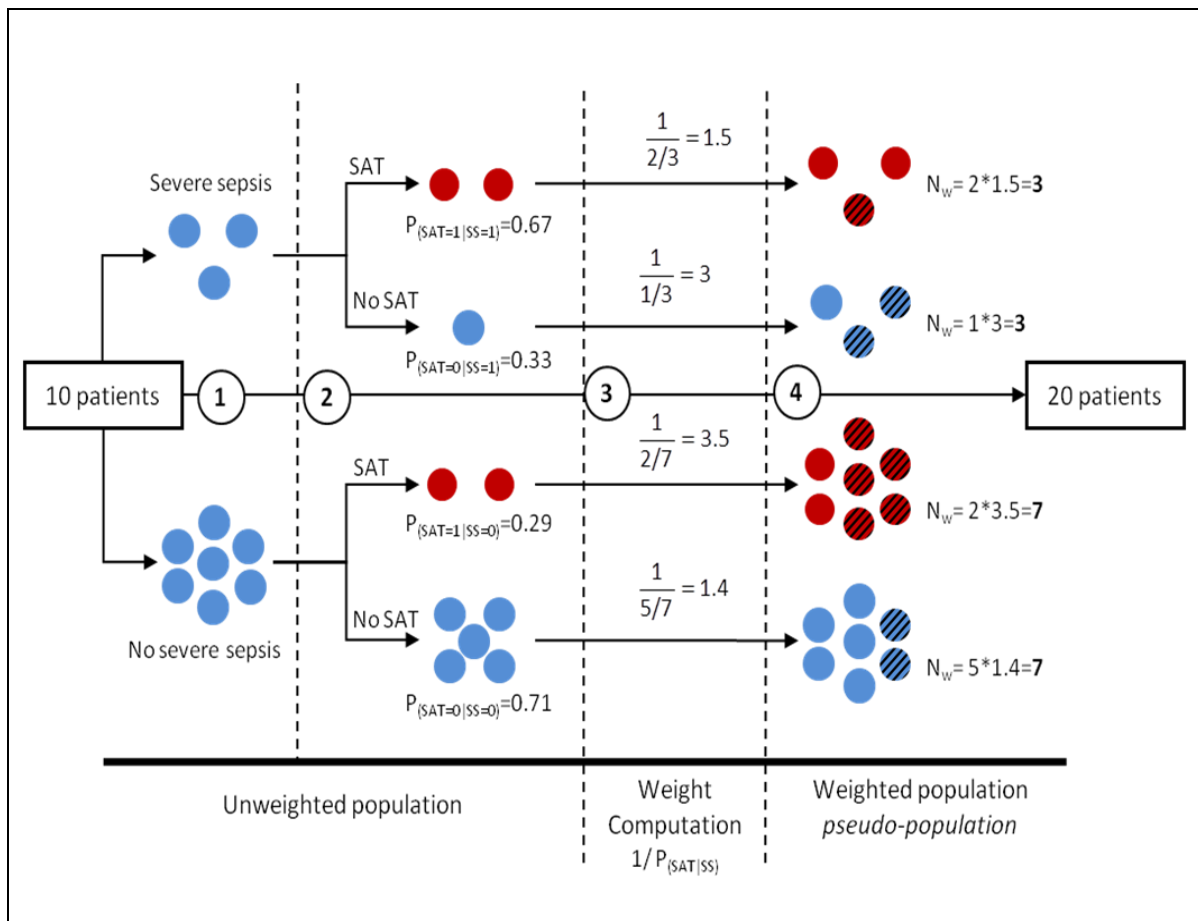
### 1.1.3. Ajustement dans un modèle de régression

Le score de propension calculé pour chaque patient peut être inclus dans une analyse de régression. L'effet de l'exposition est donc estimé en ajustant sur le score de propension. Par rapport aux modèles de régression classiques, la précision de la mesure est augmentée, puisqu'une seule covariable (le score de propension) est prise

en compte. Néanmoins, comme cette technique inclut tous les patients, y compris ceux ayant des scores de propension extrêmes, l'estimation de la relation causale peut être biaisée [187].

#### **1.1.4. Pondération par l'inverse de probabilité de traitement (IPTW)**

L'analyse statistique repose sur la création de deux « pseudo-populations » ou populations virtuelles, en appliquant à chaque individu une pondération, qui est l'inverse de son score de propension (l'inverse de sa probabilité de recevoir le traitement) [188]. Par exemple, pour chaque individu ayant un score de propension de 0,5 (probabilité d'un sur deux d'être exposé), un individu exposé et un individu non-exposé sont créés, auxquels on assigne le critère de jugement (survenue ou pas de l'événement) de l'individu princeps. Pour chaque individu ayant un score de propension de 0,25 (probabilité d'un sur quatre d'être exposé), un individu exposé et trois individus non-exposés sont créés, auxquels on assigne la survenue ou non de l'événement, etc. (figure 14). Par rapport à une approche par appariement, le principal intérêt de la méthode IPTW est de conserver l'ensemble des patients dans l'analyse. En revanche, pour des valeurs de score de propension extrêmes, certains « pseudo-individus » sont répliqués de nombreuses fois (pour un individu ayant un score de propension de 0,01 par exemple, 99 individus non-exposés sont créés, auxquels on assigne le critère de jugement de l'individu princeps), ce qui peut biaiser les résultats.



**Figure 14. Exemple de pondération par l'inverse de probabilité de traitement (IPTW).** La variable ici considérée est la présence ou non d'un sepsis sévère. Les individus ont été exposés ou non à des antifongiques systémiques (*systemic antifungal therapy* (SAT)). La contribution de chaque individu est pondérée par l'inverse du score de propension, afin de créer des « pseudo-populations » comparables. Adapté d'après Bailly *et al.* [189].

## 1.2. Intérêts et limites

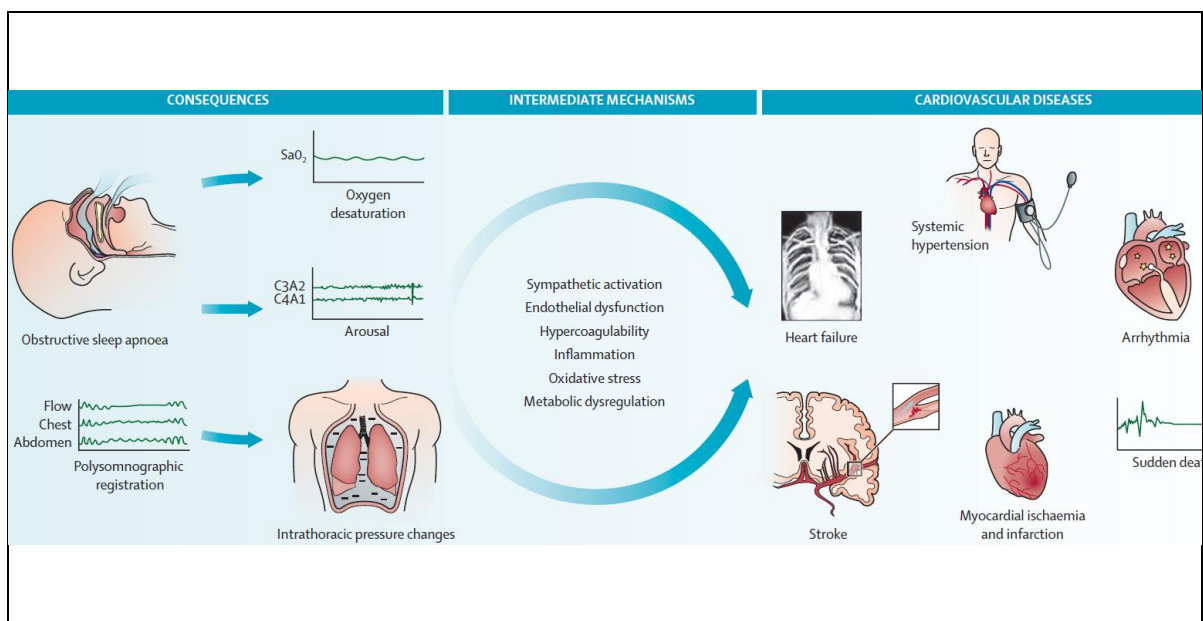
Le score de propension permet de se rapprocher des conditions de comparabilité d'un essai randomisé, à partir des données d'une étude observationnelle. En l'absence de randomisation, les deux principales approches pour comparer l'effet de deux stratégies thérapeutiques sont les ajustements sur les possibles facteurs de confusion, grâce aux modèles de régression « classiques », ou l'utilisation de score de propension. Par rapport aux analyses multivariées, le score de propension l'emporte le plus souvent en précision et en reproductibilité en cas d'événement rare et de nombreuses

covariables à prendre en compte. Au-dessous du seuil de 8 événements par variable, le score de propension fournit des résultats plus robustes [190]. Même dans des échantillons de grande taille, l'estimation de l'effet par le score de propension semble plus proche de l'effet réel que l'estimation réalisée par la régression logistique [191]. La possibilité de vérifier facilement l'équilibre des groupes ou le risque de biais d'indication (figure 13) sont d'autres avantages. En revanche, le score de propension ne permet pas de mesurer le lien causal indépendant entre chaque covariable et la survenue de l'événement.

Enfin, la principale limite du score de propension est de n'inclure, par définition, que les variables observables. Alors que le tirage au sort réalisé dans une étude expérimentale permet une répartition en moyenne comparable de l'ensemble des variables, observables ou non, entre le groupe des individus exposés et celui des individus non-exposés. Par conséquent, le score de propension ne permet pas d'exclure l'existence de confusion résiduelle et le niveau de preuve obtenu ne correspond pas à celui des essais cliniques randomisés.

## 2. Contrôle de la pression artérielle

De nombreuses études épidémiologiques ont établi le lien entre SAOS et hypertension artérielle. Plus d'un tiers des patients hypertendus présente un SAOS, et 50 % des patients SAOS présentent une hypertension [2]. Chez les patients atteints d'hypertension artérielle résistante, la prévalence du SAOS s'élève à 80 % environ et constitue la principale cause d'hypertension pour deux tiers d'entre eux [4]. L'activation du système nerveux sympathique associée aux événements respiratoires obstructifs pendant le sommeil pourrait atténuer l'abaissement nocturne physiologique de la pression artérielle (« profil non-dipper »). En cas d'hypertension artérielle résistante en particulier, d'autres mécanismes physiopathologiques peuvent être impliqués : dysfonction endothéliale, hypercoagulabilité, inflammation de bas grade, stress oxydatif ou troubles métaboliques (figure 15). Ainsi, les résultats d'études prospectives longitudinales suggèrent que le SAOS modéré à sévère est un facteur de risque indépendant d'hypertension artérielle [1, 192].



**Figure 15. Conséquences du SAOS et mécanismes intermédiaires contribuant au développement des maladies cardiovasculaires. D'après Sánchez-de-la-Torre *et al.* [3].**



Plusieurs méta-analyses ont montré que le traitement par PPC réduit significativement la pression artérielle d'environ 2 mmHg [193–195]. L'ampleur de cette diminution pourrait être plus importante chez les patients présentant une hypertension artérielle résistante, ou en cas d'amélioration de l'observance. Néanmoins, ces résultats sont beaucoup plus faibles que ceux obtenus avec les médicaments antihypertenseurs. Dans un essai randomisé contrôlé en *cross-over* d'une durée de 8 semaines, ayant inclus 23 patients SAOS hypertendus, notre équipe a comparé l'effet de la PPC et du valsartan (160 mg). La diminution de la pression artérielle moyenne sur 24h est environ 4 fois supérieure avec le valsartan par rapport à la PPC. Cette différence reste significative que ce soit en journée ou durant la nuit [196]. Plus récemment, des auteurs ont montré que le losartan diminue la pression artérielle chez les patients SAOS et non SAOS, mais que la réduction est inférieure chez les patients apnéiques, suggérant une physiopathologie différente [197]. Compte tenu de mécanismes d'action différents, certains antihypertenseurs pourraient donc présenter plus d'efficacité que d'autres, dans ce contexte particulier. Néanmoins, aucune donnée de comparaison n'est disponible entre les différents médicaments antihypertenseurs utilisés chez les patients SAOS.

De façon générale, le choix initial d'un antihypertenseur doit se porter sur les diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ou sartans). Il est recommandé de débiter par une monothérapie. Dans les cas les plus sévères, une association fixe à faibles doses peut être considérée en première intention. Le choix d'un bêtabloquant en traitement initial fait l'objet de controverses, en raison d'une moindre efficacité dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux. En cas d'inefficacité, augmenter la posologie ne permet que rarement d'obtenir un contrôle

tensionnel et une bithérapie est recommandée. En cas d'échec, les alternatives sont de changer la classe, d'augmenter la posologie de l'un ou des deux antihypertenseurs, voire d'envisager une trithérapie.

A partir des données d'une cohorte multicentrique nationale de patients SAOS, nous avons déterminé quelle classe d'antihypertenseurs ou stratégie médicamenteuse est la mieux adaptée pour les patients hypertendus atteints de SAOS. Nos résultats ont suggéré que les **sartans** seraient les médicaments les plus efficaces en monothérapie et pourraient renforcer le contrôle de la pression artérielle lorsqu'une bithérapie est indiquée. Même si des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats, ils sont d'autant plus intéressants que des perturbations du système rénine-angiotensine sont associées au SAOS [21]. De plus, des auteurs ont montré la capacité du losartan à réduire le stress oxydatif et l'activité sympathique chez des volontaires sains exposés à une hypoxie aiguë ou intermittente [198, 199].

## Publication 8

### “What is the best treatment strategy for obstructive sleep apnoea-related hypertension?”

**Revol B**, Jullian-Desayes I, Bailly S, Regnaut L, Tamisier R, Pépin JL,  
Joyeux-Faure M.

*Hypertension Research* 2018; 41: 1070-1072.

#### Résumé

Chez les patients atteints de SAOS, la prévalence de l'hypertension artérielle est élevée et la prise en charge non spécifique. Pourtant, la réponse au traitement est potentiellement différente, compte tenu de mécanismes sous-jacents particuliers. Notre objectif est donc de comparer les classes d'antihypertenseurs et les stratégies médicamenteuses possibles, à partir des données de l'étude OPTISAS 2, initialement menée auprès de patients à haut risque cardiovasculaire pour évaluer l'intérêt du télé-suivi.

L'analyse a porté sur 213 patients, pour lesquels la pression artérielle a été recueillie (par automesure à domicile, avant traitement par PPC) et les antihypertenseurs renseignés de manière exhaustive. L'estimation de l'effet des traitements s'appuie sur une méthode de pondération par l'inverse du score de propension (estimateur IPTW). En monothérapie, une différence statistiquement significative a été mise en évidence en termes de pression systolique du soir entre les bêtabloquants (utilisés comme référence) et les sartans ( $p = 0,03$ ). Pour les bithérapies, l'analyse multivariée n'a pas montré de différence significative entre les associations d'antihypertenseurs, même si une tendance semble se dégager en faveur d'une combinaison incluant un sartan, en termes de réduction de la pression artérielle systolique.

Nos résultats suggèrent l'intérêt de cibler le système rénine-angiotensine pour la prise en charge de l'hypertension artérielle chez les patients atteints d'apnées obstructives.



## What is the best treatment strategy for obstructive sleep apnoea-related hypertension?

Bruno Revol<sup>1,2,3</sup> · Ingrid Jullian-Desayes<sup>1,2</sup> · Sébastien Bailly<sup>1,2</sup> · Lucas Regnaut<sup>1,2</sup> · Renaud Tamisier<sup>1,2</sup> · Jean-Louis Pepin<sup>1,2</sup> · Marie Joyeux-Faure<sup>1,2</sup>

Received: 28 June 2018 / Revised: 5 July 2018 / Accepted: 8 July 2018  
© The Japanese Society of Hypertension 2018

Obstructive sleep apnoea (OSA) is characterized by the repetitive occurrence of complete (apnoea) and incomplete (hypopnea) pharyngeal collapse inducing chronic intermittent hypoxia (CIH) and sleep fragmentation. The prevalence of hypertension in OSA patients reaches 50% [1] with a high rate of uncontrolled and resistant hypertension [1, 2], both leading to cardiovascular diseases [3]. CIH leads to intermediary mechanisms such as increased sympathetic activity [4] and/or dysregulation of the renin–angiotensin aldosterone system [1], which can be targeted by specific classes of antihypertensive agents. Additional data suggest that fluid accumulated in the legs during the day is shifted during sleep from the legs to the upper body, reducing upper airway size, increasing upper airway collapsibility and aggravating OSA [5]. This suggests that diuretics could play a critical role in reducing OSA severity and treating OSA-related hypertension. For primary hypertension, the main classes recommended for treatment initiation in monotherapy are thiazide diuretics, beta-blockers (BB), long-acting calcium channel blockers (CCB) and renin–angiotensin blockers (angiotensin-converting enzyme

(ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARB, also known as sartans)). In the general population, these drug classes have been shown to be equally effective. Owing to the specific underlying mechanisms of OSA-related hypertension some of these classes might be anticipated to be better candidates, but a head-to-head comparison between BB, CCB, ACE and ARB is still lacking in the sleep apnoea literature.

To address this question, we exploited the baseline data of the OPTISAS<sub>2</sub> multicentre randomized controlled trial (NCT: 01505959), in which 213 OSA patients at high cardiovascular risk had measured self-home blood pressure (BP) (three measurements each morning and evening for 3 days). Our aim was to identify individual classes or combinations of anti-hypertensive medications associated with the best blood pressure control in this OSA population. The method of inverse probability of treatment weight (IPTW) estimator is well adapted to address this question using observational data. Briefly, this causal inference method balances patients according to their baseline characteristics by creating pseudo-populations in which each patient is weighted by the inverse of the probability of receiving his/her treatment. In the final pseudo-population, treatment exposure is independent of the measured confounders. In this way, the average treatment effect of each antihypertensive strategy could be assessed with a validity and strength of demonstration close to that of a randomized controlled trial [6, 7]. We used two approaches: (1) a multinomial IPTW estimator to assess the respective impact of different antihypertensive monotherapies on BP control; (2) a standard IPTW estimator to assess the impact of different dual therapies, including diuretics, on BP control. For both methods, we used stabilized weight and a robust estimator of the variance. A weight truncation at the 95th percentile was performed to reduce the risk of violation of the positivity assumption. All statistical analyses were performed by using SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary,

---

These authors contributed equally: Bruno Revol, Ingrid Jullian-Desayes

---

These authors jointly supervised this work: Jean-Louis Pepin, Marie Joyeux-Faure

---

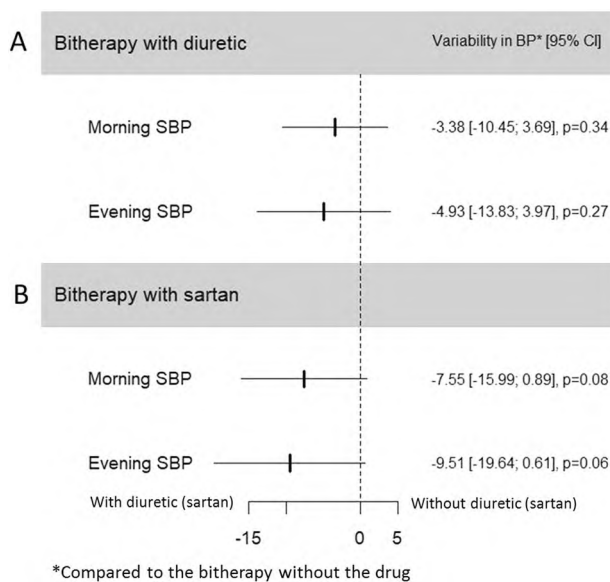
✉ Ingrid Jullian-Desayes  
Ijullian-desayes@chu-grenoble.fr

✉ Jean-Louis Pepin  
JPepin@chu-grenoble.fr

<sup>1</sup> HP2 Laboratory, INSERM U1042 Unit, Grenoble Alpes University, Grenoble, France

<sup>2</sup> Thorax and Vessels Division, Grenoble Alpes University Hospital, EFCR, Grenoble, France

<sup>3</sup> Pharmacovigilance Department, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France



**Fig. 1** Effect of antihypertensive bitherapy with or without diuretic (a) and with or without sartan (b) on SBP. Asterisk: compared to the bitherapy without the drug

NC, USA). A  $p$ -value of  $<0.05$  was considered as significant.

At baseline the 213 OSA patients, predominantly men (73.2%), with a median age of 61 [54–66] years, a median body mass index (BMI) of 32 [29–36] kg/m<sup>2</sup> and a median apnoea–hypopnea index (AHI) of 48 [36–62] events per hour were being treated with antihypertensive drugs. Among them, 99 were on monotherapy, 71 on dual therapy and 43 treated by three or more antihypertensive drugs. These groups did not differ in terms of age, sex, BMI, sleepiness and OSA severity. In OSA patients on monotherapy, there was a significant difference between BB (as reference), ARB (sartans), CCB and ACE inhibitors in reducing evening systolic BP ( $p = 0.03$ ), in favour of sartans ( $-7.57$  [ $-16.93$  to  $1.8$ ] mmHg). There was no difference between drug classes in monotherapy for morning systolic BP or for diastolic BP. Only five patients were treated by a diuretic in monotherapy, which did not allow the comparison with the other classes. In the OSA patients being treated by a combination of two antihypertensive medications, the multivariate analysis failed to show any significant difference between associations of antihypertensive drugs. The presence of a sartan in the combination tended to be associated with a higher reduction in systolic BP (Fig. 1) in comparison with a dual therapy without sartan (morning:  $-7.55$  [ $-15.99$  to  $0.89$ ] mmHg,  $p = 0.08$  and evening:  $-9.51$  [ $-19.64$  to  $0.61$ ] mmHg,  $p = 0.06$ ). For the 43 patients on three or more antihypertensive drugs, the number of patients on each antihypertensive drug combination was too small for statistical analysis.

Our results indicated that sartans are the most effective drugs in monotherapy and seem to reinforce blood pressure

control when dual therapy is required. Accordingly, Thunstrom et al. [8] recently showed that losartan reduces BP in OSA patients, but the range of reduction was smaller in OSA than in non-OSA patients. Physiological studies have previously demonstrated that losartan reduced oxidative stress and sympathetic nerve activity in healthy humans exposed to acute or intermittent hypoxia [9, 10]. We have previously reported, in a randomized study, that valsartan led to a fourfold higher reduction in BP compared to continuous positive airway pressure in OSA patients [11]. In view of our analysis and the existing literature, sartans should be prioritized in the antihypertensive strategy for OSA patients.

Our study has some limitations: (1) the sample size was not calculated specifically for this analysis; (2) as it was not a randomized trial, some unmeasured confounders might be missing. However, by using an IPTW estimator, which is well known for its good performances in accounting for confounders in observational studies, we significantly reduced the risk of biases in the final results. Moreover, we used another method based on Generalised Boosted Models to confirm our results [12].

Our results suggest that sartans might be the first-choice medication for sleep apnoea-related hypertension. This observational study also provides data helping to design and calculate the sample size for upcoming randomized clinical trials.

**Acknowledgements** We thank Alison Foote (Grenoble Alpes University Hospital) for critically editing the manuscript and HealthID for operational support during the trial.

**Funding** This study was funded by an unrestricted grant from a consortium of home-care providers (ADIR Assistance, Agiradom, IPS, ISIS Medical, LINDE, LVL Medical, SOS Oxygen, Vitalaire) and CPAP companies (Bréas, Philips, Resmed and Sefam). It was an academic study with the French National Federation of Pneumology acting as the sponsor. J-LP, IJ-D, MJ-F, RT and SB are supported by the French National Research Agency in the framework of the "Investissements d'avenir" program (ANR-15-IDEX-02) and the "e-health and integrated care" Chair of excellence from the Grenoble Alpes University Foundation.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

- Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:15015. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.15>
- Cai A, Wang L, Zhou Y. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Hypertens Res J Jpn Soc Hypertens*. 2016;39:391–5. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.11>
- Sekizuka H, Osada N, Akashi YJ. Impact of obstructive sleep apnea and hypertension on left ventricular hypertrophy in

- Japanese patients. *Hypertens Res Jpn Soc Hypertens.* 2017;40:477–82. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.170>
4. Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J.* 2011;37:119–28. <https://doi.org/10.1183/09031936.00204209>
  5. Kasai T. Fluid retention and rostral fluid shift in sleep-disordered breathing. *Curr Hypertens Rev.* 2016;12:32–42.
  6. Cole SR, Hernán MA. Constructing inverse probability weights for marginal structural models. *Am J Epidemiol.* 2008;168:656–64. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn164>
  7. Bailly S, Pirracchio R, Timsit JF. What’s new in the quantification of causal effects from longitudinal cohort studies: a brief introduction to marginal structural models for intensivists. *Intensive Care Med.* 2016;42:576–9. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3919-6>
  8. Thunström E, Manhem K, Rosengren A, Peker Y. Blood pressure response to losartan and continuous positive airway pressure in hypertension and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:310–20. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0998OC>
  9. Pialoux V, Foster GE, Ahmed SB, Beaudin AE, Hanly PJ, Poulin MJ. Losartan abolishes oxidative stress induced by intermittent hypoxia in humans. *J Physiol.* 2011;589:5529–37. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.218156>
  10. Jouett NP, Moralez G, Raven PB, Smith ML. Losartan reduces the immediate and sustained increases in muscle sympathetic nerve activity after hyperacute intermittent hypoxia. *J Appl Physiol.* 2017;122:884–92. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00683.2016>
  11. Pépin J-L, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Lévy P, Baguet J-P. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:954–60. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1803OC>
  12. McCaffrey DF, Griffin BA, Almirall D, Slaughter ME, Ramchand R, Burgette LF. A tutorial on propensity score estimation for multiple treatments using generalized boosted models. *Stat Med.* 2013;32:3388–414. <https://doi.org/10.1002/sim.5753>

### 3. Amélioration de la sévérité des apnées

Parmi les différentes stratégies médicamenteuses évoquées dans la première partie, les **diurétiques** pourraient réduire la sévérité du SAOS en prévenant la rétention des fluides et en réduisant leur déplacement rostral au cours du sommeil ou « *fluid shift* ». Ainsi, parmi 15 patients apnéiques obèses souffrant d'hypertension et d'insuffisance cardiaque diastolique, un traitement par diurétiques (administration intraveineuse de furosémide et spironolactone pendant 3 jours) a permis de réduire significativement le poids corporel, la pression artérielle et l'IAH [200]. Gaddam *et al.* ont montré que l'IAH et la pression artérielle étaient significativement réduits par la prise de spironolactone pendant 8 semaines, chez 12 patients souffrant d'hypertension artérielle résistante [201]. Un effet similaire a également été rapporté parmi 16 patients atteints de SAOS, dont l'hypertension n'était pas contrôlée et qui ont bénéficié d'un traitement diurétique par métolazone et spironolactone pendant 7 jours [202]. Ces résultats doivent néanmoins être nuancés, car un essai contrôlé randomisé mené chez 54 patients, a récemment montré que l'association de spironolactone et furosémide, administrée pendant 7 jours, réduit l'IAH chez les hommes souffrant de SAOS sévère (-7,3 événements/h), mais dans une moindre mesure par rapport à un régime pauvre en sel (-10,7 événements/h) [203].

L'impact des diurétiques pourraient donc varier selon les phénotypes cliniques des patients apnéiques et leurs comorbidités. Pour tester cette hypothèse, nous avons réalisé une analyse par score de propension, en utilisant le registre national des apnées du sommeil « Observatoire Sommeil de la Fédération de Pneumologie » (OSFP). Nos résultats suggèrent un impact positif des diurétiques sur la gravité du SAOS chez les patients en surpoids ou modérément obèses souffrant d'hypertension artérielle.

En termes de sévérité des apnées, l'intérêt de la diurèse a été mis en évidence dans un autre contexte, celui de l'insuffisance rénale terminale. Une amélioration de l'IAH est en effet observée en cas d'hémodialyse nocturne [204, 205].



## Publication 9

### “Who may benefit from diuretics in OSA? A propensity score-matched observational study”

**Revol B**, Jullian-Desayes I, Bailly S, Tamisier R, Grillet Y, Sapène M,

Joyeux-Faure M, Pépin JL.

*Chest* 2020; 158: 359-364.

#### Résumé

Les diurétiques sont présumés efficaces pour réduire la sévérité du SAOS, en prévenant la rétention des fluides donc leur déplacement rostral ou « fluid shift ». Afin d'évaluer l'intérêt des diurétiques, en fonction des phénotypes cliniques, une analyse par score de propension a été réalisée, à partir des données du registre national de l'OSFP.

Un appariement 1:4 a été effectué, puis l'efficacité des diurétiques sur la gravité du SAOS, définie par un IAH > 30 événements/h, a été évaluée à l'aide d'un modèle de régression logistique.

Les 69 564 patients SAOS étudiés présentaient un âge médian de 56,9 ans, 67 % étaient des hommes, avec un IAH médian de 28 événements/h. Parmi eux, 9 783 (14,1 %) étaient traités par des diurétiques. Nous avons montré que les diurétiques réduisent la gravité du SAOS chez les patients en surpoids ou modérément obèses ( $p = 0,03$ ) et chez les patients souffrant d'hypertension artérielle ( $p < 0,01$ ), particulièrement chez les hypertendus dont l'IMC se situait entre 25 et 35 kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). La présence de diurétiques n'a aucun effet significatif sur la gravité du SAOS chez les patients ayant une faible activité physique ou une insuffisance cardiaque.

Les diurétiques auraient donc un impact positif sur la gravité du SAOS chez les patients en surpoids ou modérément obèses souffrant d'hypertension artérielle. Ces médicaments pourraient être privilégiés, associés à la PPC chez les patients apnéiques hypertendus.

# Who May Benefit From Diuretics in OSA?

## A Propensity Score-Match Observational Study



Bruno Revol, PharmD; Ingrid Jullian-Desayes, PharmD, PhD; Sébastien Bailly, PharmD, PhD; Renaud Tamisier, MD, PhD; Yves Grillet, MD; Marc Sapène, MD; Marie Joyeux-Faure, PharmD, PhD; and Jean-Louis Pépin, MD, PhD; on behalf of the OSFP National French Registry Scientific Council\*

**BACKGROUND:** Diuretics have been reported as effective for reducing OSA severity by preventing fluid retention and reducing rostral fluid shift. The benefit of diuretics might vary depending on the OSA clinical phenotype and comorbidities. To test this hypothesis, we conducted a propensity score-matched cohort analysis of data from the French national sleep apnea registry “Observatoire Sommeil de la Fédération de Pneumologie.”

**RESEARCH QUESTION:** Which phenotypic subtypes of OSA may benefit from diuretics?

**STUDY DESIGN AND METHODS:** A propensity score analysis was used to determine the impact of diuretics on OSA severity. Matching (ratio 1:4) was performed by using a 0.1 collider for the propensity score. Severe OSA was defined as an apnea-hypopnea index (AHI) > 30 events/h, and the usefulness of diuretics was assessed by using a logistic regression model.

**RESULTS:** The 69,564 OSA patients studied in the OSFP prospective observational cohort had a median age of 56.9 years (interquartile range: 47.4; 65.6), 67% were men, and the median AHI was 28 (14; 43) events/h. Among them, 9,783 (14.1%) were treated with diuretics. Diuretics reduced OSA severity in overweight or moderately obese patients ( $P = .03$ ) and in patients with hypertension ( $P < .01$ ), particularly in patients with hypertension with a BMI between 25 and 35 ( $P < .01$ ). Diuretics had no significant effect on OSA severity in patients with self-reported low physical activity or heart failure.

**INTERPRETATION:** Diuretics appear to have a positive impact on OSA severity in overweight or moderately obese patients with hypertension. A prospective study is needed to confirm that diuretics are of interest in combined therapies for hypertensive patients with OSA.

CHEST 2020; 158(1):359-364

**KEY WORDS:** diuretics; fluid shift; hypertension; OSA

**ABBREVIATIONS:** AHI = apnea-hypopnea index; OSFP = Observatoire Sommeil de la Fédération de Pneumologie

**AFFILIATIONS:** From the HP2 Laboratory, Inserm Unit 1042, University Grenoble Alpes, and EFCR Laboratory, Pôle Thorax et Vaisseaux, Grenoble Alpes University Hospital (Drs Revol, Desayes, Bailly, Tamisier, Joyeux-Faure, and Pépin), and the Pharmacovigilance Department, Grenoble Alpes University Hospital (Dr Revol), Grenoble; Private practice sleep and respiratory disease centre (Dr Grillet), Valence; and Private practice sleep and respiratory disease centre, Nouvelle Clinique Bel Air (Dr Sapène), Bordeaux, France.

Drs Revol and Jullian-Desayes contributed equally to this work.

Drs Joyeux-Faure and Pépin contributed equally to this work.

\*Collaborators from the OSFP National French Registry Scientific Council are listed in the Acknowledgments.

**FUNDING/SUPPORT:** B. R., I. J. D., M. J. F., S. B., R. T., and J. L. P. are supported by a research grant from the French National Research Agency (ANR-12-TECS-0010), in the framework of the “Investissements d’avenir” program (ANR-15-IDEX-02) and by the “e-health and integrated care and trajectories medicine MIAI artificial intelligence” Chairs of excellence from the Grenoble Alpes University Foundation.

**CORRESPONDENCE TO:** Jean-Louis Pépin, MD, PhD, Laboratoire EFCR, CHU Grenoble Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 09 – France; e-mail: [jpepin@chu-grenoble.fr](mailto:jpepin@chu-grenoble.fr)

Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

**DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.050>

OSA, one of the most common chronic diseases, is characterized by complete (apnea) or incomplete (hypopnea) collapse of the upper airway during sleep.<sup>1</sup> OSA is associated with excessive daytime sleepiness and an increased risk of cardiovascular and metabolic comorbidities.<sup>2</sup> Diverse and interrelated pathophysiological mechanisms include compromised pharyngeal anatomy (adipose tissue deposition, local inflammation, rostral fluid shift/edema), inadequacy of the upper airway muscles to stiffen or dilate the airway and maintain its patency in response to an increase in ventilatory drive, and finally, loss of efficacy of protective upper airway reflexes.<sup>2</sup> Among them, overnight fluid shift, from the legs to the upper body, produces a significant reduction in pharyngeal size and increases pharyngeal resistance and upper airway collapsibility, as discussed by Perger et al.<sup>3</sup>

Many drugs have been investigated in randomized trials as possible therapeutic agents for the management of OSA. These drugs might stimulate respiratory drive, reduce upper airway collapsibility, or improve nasal patency.<sup>4-7</sup> Diuretics could reduce pharyngeal edema contributing to sleep-disordered breathing in subpopulations of patients with severe OSA. In a case series, diuretics significantly decreased

BP and the apnea-hypopnea index (AHI) in 15 obese patients with hypertension and diastolic heart failure.<sup>8</sup> Other studies also reported an improvement of OSA with diuretics in specific populations of uncontrolled or resistant hypertension.<sup>9-11</sup> These studies are interesting but partly flawed by their very small sample sizes and lack of accounting for confounders such as age, BMI, other comorbidities, and physical activity levels.

A major goal for personalized and precision medicine in the OSA field is to combine therapies appropriate for specific well-defined OSA phenotypes.<sup>12,13</sup>

Combinations of therapies can include CPAP, the gold standard therapy for OSA, lifestyle interventions (weight loss and exercise), and pharmacological interventions targeting OSA-related conditions.<sup>14</sup>

We hypothesized that the impact of diuretics on OSA severity would depend on clinical phenotype and comorbidities. To address this question and properly account for confounders, we conducted a propensity score-matched cohort analysis, using data from the French national sleep apnea registry “Observatoire Sommeil de la Fédération de Pneumologie” (OSFP, [www.osfp.fr](http://www.osfp.fr)).

## Materials and Methods

### *Study Design and Setting: The OSFP National Registry*

Data from the prospective national OSFP cohort were used to conduct this study. The OSFP registry<sup>13</sup> is a standardized web-based reporting system administered by the French Federation of Pulmonology. It contains anonymized longitudinal data from patients complaining of sleep disorders whose conditions have been investigated by respiratory physicians in private practice, general hospitals, and university hospitals. Periodic quality control checks are performed to ensure up-to-standard data recording. Ethical committee approval for setting up the database was obtained from “Le Comité consultatif sur le traitement de l’information en matière de recherche en santé” (CCTIRS n° 09.521) and authorization from the “Commission Nationale Informatique et Liberté” (CNIL), the French information technology and personal data protection authority. The OSFP’s Independent Scientific Advisory Committee approved data use for this study. All patients included in the database provided written informed consent.

### *Population and Data*

Patients aged at least 18 years at their first medical visit were included in the study. All patients reported sleep complaints or a suspicion of OSA. During this visit, each patient was evaluated through a structured interview that allowed the physician to complete an electronic medical record. All information was self-reported by the patient and validated by the physician. Even though no severity grade was used, sedentariness was confirmed by the clinician, based on the patient’s description of his or her physical activity. The

patient was then assessed by respiratory polygraphy or polysomnography to confirm the diagnosis of OSA.

The following data were collected at the first medical visit: demographic characteristics, medical history and co-morbidities (cardiovascular, metabolic, and respiratory), and OSA/sleep disorder-related symptoms. The control group included OSA patients without diuretics or patients with no treatment reported.

### *Statistical Methods*

Details of population characteristics are given using number and percentage for qualitative variables and median and interquartile range for quantitative variables. Comparisons between the groups (diuretics vs no diuretics) were performed using a  $\chi^2$  or Fisher exact test for qualitative variables and a nonparametric Mann-Whitney *U* test for quantitative variables.

A propensity score method was used to account for confounders. Briefly, a logistic regression model was used to compute the propensity score, which is the probability, for a patient, of being treated with a diuretic. The variables introduced in this logistic regression model were selected in accordance with rules for propensity score matching (variable associated either with outcome and exposure or with outcome only) (e-Table 1).<sup>15,16</sup> A 1:4 “greedy” matching procedure (one patient with diuretic matched with four patients without diuretics) was performed using a collider of 0.1 for the propensity score (e-Table 2). This approach presents the advantages of being simple to use and having good performance.<sup>17</sup> Because of the large sample size, 1:2 matching was also performed for sensitivity analysis. Standardized differences were computed for

all variables after the propensity score matching. Results of the logistic regression model for the propensity score and standardized differences are presented in the [e-Figure 1](#). Finally, a second logistic regression model was used to assess the impact of a diuretic on the probability of having severe OSA (defined as an AHI > 30 events/h). Factors with a standardized difference greater than 10% after matching were introduced into the final model. Sensitivity analyses were performed by using different adjustments for the final model (propensity score only and adjustment on all ongoing variables used in the propensity score model).

## Results

As shown in the study flowchart ([Fig 1](#)), the overall population extracted in June 2019 included 101,791 patients. Among them, 69,564 exhibited OSA, with an AHI or oxygen desaturation index > 5 events/h. The number of patients on diuretic treatment at the time of OSA diagnosis was 9,783 (14.1%).

### Characteristics of the OSA Population

Characteristics of the 69,564 OSA patients are shown in [Table 1](#). In the studied population, OSA patients had a median age of 56.9 years (interquartile range: 47.4; 65.6), 67% were men, with a median AHI of 28 (14; 43) events/h. The median Epworth sleepiness scale score was 10 (6; 13). The matched population consisted of 42,565 patients, including 8,513 with diuretics (20%, matching ratio: 1:4) ([e-Table 2](#)).

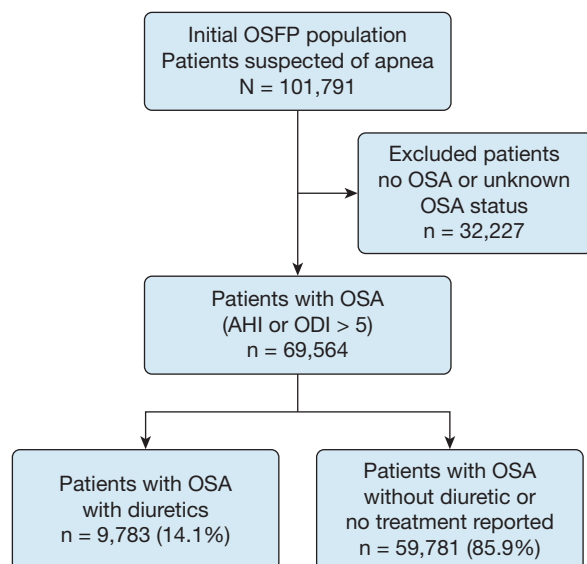


Figure 1 – Study flow-chart. AHI = apnea-hypopnea index; ODI = oxygen desaturation index; OSFP = Observatoire Sommeil de la Fédération de Pneumologie [Sleep Registry of the French Pumonology Federation].

Subgroup analyses were performed, considering sedentariness, BMI, heart failure, hypertension, and subgroups by BMI categories for heart failure and hypertension. A 1:n matching procedure was performed for each subgroup analysis. SAS v9.4 (SAS Institute, Inc) was used for statistical analyses. A  $P < .05$  was considered significant.

In addition, several matching methods were tested to ensure the robustness of the results: different calipers for greedy matching, stratification, and optimal matching (see details in [e-Appendix 1](#)).

### Effect of Diuretics on OSA Severity

The impact of diuretics on AHI in the whole population as well as in clinical subtypes of OSA (patients suffering from hypertension or heart failure) is reported in [Figure 2](#). We found that ongoing diuretic treatment had no overall association with OSA severity when we considered the entire population. No association was found between diuretics and OSA severity in patients with heart failure (whatever their BMI) or sedentariness.

However, diuretics were associated with a reduction in the probability of exhibiting severe OSA in overweight or moderately obese patients ( $25 < \text{BMI} < 35$ ). We also found a significant effect of diuretics on OSA severity in patients with hypertension. By considering different levels of BMI, this effect was significant for overweight or moderately obese patients (OR = 0.81; 95%CI: 0.71, 0.92;  $P < .01$  for BMI [25; 30] and OR = 0.83; 95%CI: 0.73; 0.95;  $P < .01$  for BMI [30; 35]). For patients without heart failure or hypertension ( $n = 2,174$ ), no effect was seen of diuretics on OSA severity (OR = 1.07; 95%CI: 0.97; 1.18;  $P = .15$ ). As reported in the [e-Appendix 1](#), the same results were obtained using 1:2 matching ([e-Table 3](#), [e-Figs 2, 3](#)) or different propensity score matching methods ([e-Table 4](#)).

## Discussion

Our results, obtained from a propensity score-matched analysis in a very large prospective observational cohort ( $N = 69,564$ ) with real-life recruitment of OSA patients, confirm, expand, and clarify previous data. In a series of 15 obese patients with hypertension and diastolic heart failure, intensive treatment with diuretics (IV administration of furosemide + spironolactone for 3 days) significantly decreased body weight, BP, and AHI.<sup>8</sup> Our results showed that the beneficial effect of diuretics is real for overweight or moderately obese OSA patients with hypertension but was not confirmed for patients with heart failure. The specific and additional benefit of diuretics may be more difficult to highlight in this subgroup of probably more severe patients with

**TABLE 1 ] Population Characteristics**

Characteristics	Whole OSA Population	OSA Population Without Diuretics	OSA Population With Diuretics
No.	69,564	59,781	9,783 <sup>a</sup>
Age, y	56.9 (47.4; 65.6)	55.9 (46.4; 64.6)	62.3 (54.2; 70.3) <sup>a</sup>
Male sex, No. (%)	46,272 (67)	40,108 (67)	6,164 (63) <sup>a</sup>
BMI	30.1 (26.5; 34.8)	29.9 (26.3; 34.5)	31.8 (28.0; 36.3) <sup>a</sup>
Heart failure, No. (%)	1,694 (2)	1,123 (2)	571 (6) <sup>a</sup>
Hypertension, No. (%)	27,964 (40)	20,639 (35)	7,325 (75) <sup>a</sup>
Diabetes, No. (%)	9,386 (14)	7,243 (12)	2,143 (22) <sup>a</sup>
AHI (events/h)	28 (14; 43)	28 (14; 42)	31 (16; 47) <sup>a</sup>
Mean nocturnal SaO <sub>2</sub> (%)	93 (92; 95)	93 (92; 95)	93 (91; 94)] <sup>a</sup>
ESS	10 (6; 13)	10 (6; 13)	9 (5; 13) <sup>a</sup>

AHI = apnea + hypopnea index; ESS = Epworth sleepiness scale.

<sup>a</sup>P < .01 between OSA population with and without diuretics, for all variables

more confounders. Our results confirm three previous studies reporting an improvement of OSA in patients with hypertension treated by diuretics. Gaddam et al<sup>9</sup> showed that AHI and BP were significantly reduced by treatment with a mineralocorticoid receptor antagonist

(spironolactone for 8 weeks), in 12 patients with resistant hypertension. A similar effect was also reported in 16 OSA patients with uncontrolled hypertension who received intensified diuretic therapy (metolazone + spironolactone for 7 days). This treatment

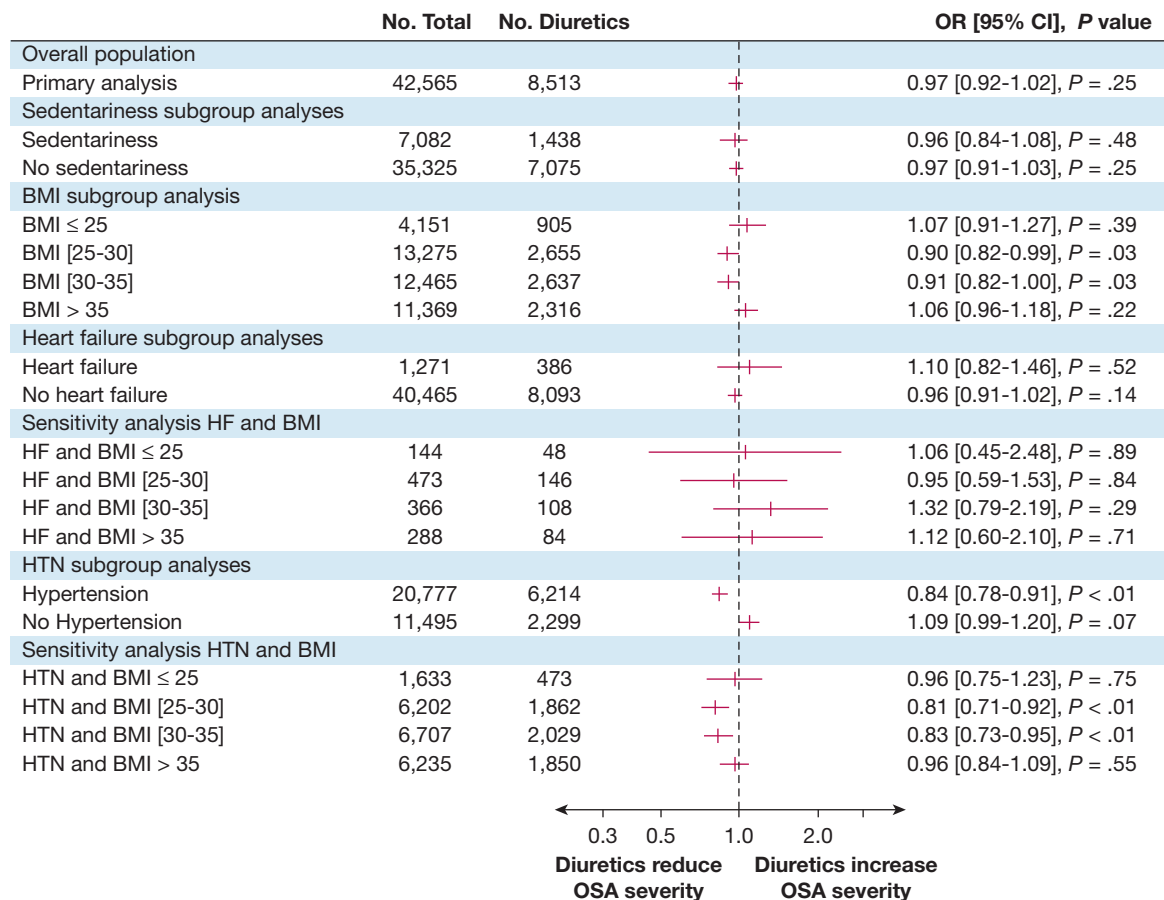


Figure 2 - Effect of diuretics on OSA severity. HF = heart failure; HTN = hypertension. See Figure 1 legend for expansion of other abbreviations.

reinforcement reduced AHI, BP, and overnight changes in leg fluid volume and in neck circumference.<sup>10</sup> Finally, a randomized controlled trial<sup>11</sup> that included 54 OSA patients showed that spironolactone + furosemide administered for 7 days decreased the AHI in male patients with severe OSA but less efficiently than nutritional counseling that encouraged a sodium-restricted diet. In general, in these studies the impact of diuretics was moderate, with the mean AHI reduction varying from 7 to 17 events/hour.<sup>9-11</sup>

Support for peripharyngeal edema as a cause of upper airway obstruction has been provided by acute studies linking changes in local venous intravascular volume to upper airway resistance and severity of OSA.<sup>9</sup> In healthy volunteers, induced acute increases in venous return with lower body positive pressure resulted in increases in neck circumference and upper airway resistance.<sup>18</sup> Increases in venous pressure and fluid accumulation in the neck predisposes pharyngeal obstruction. Moreover, acute diuresis has been shown to reduce the severity of OSA in patients who were admitted with exacerbation of congestive heart failure secondary to diastolic dysfunction.<sup>8</sup> These reductions in OSA occurred in association with reductions in oropharyngeal cross-sectional area (as assessed by acoustic pharyngometry), suggesting a role of peripharyngeal fluid accumulation. Intensified diuretic therapy in patients with uncontrolled hypertension with OSA has been shown to reduce the AHI and BP in proportion to the degree of attenuation of the overnight rostral fluid shift.<sup>10</sup> Fluid overload as a cause of OSA is further supported by studies showing improvements in OSA after dialysis in patients with end-stage renal disease.<sup>19,20</sup> However, interventions to reduce bodily fluid content in men with severe OSA have been shown to promote only a limited decrease in apnea frequency, suggesting that rostral fluid displacement only partially affects OSA severity or that other factors prevail in determining pharyngeal collapsibility.<sup>11</sup> As in the current study, this underscores the differential benefits of diuretics according to OSA phenotype.

The current study has some limitations. The duration, dosage, and indication for prescribing a diuretic were not recorded at the time of AHI measurement. Our cohort includes most OSA patients (no OSA or unknown OSA status were excluded) who might exhibit a small proportion of central sleep apnea (not reported in the electronic record). As recommended, mixed sleep apneas were included in the obstructive component. Only patients with written informed consent were included in the database. This was required for conducting the study but might constitute a potential inclusion bias, as in all cohort studies. Another limitation was the lack of data on renal disease that may have impacted the use of diuretics, especially in some subgroups of chronic heart failure patients. We also acknowledge that we did not have information for stratifying severity (left ventricular ejection fraction) allowing differentiation of heart failure with preserved vs reduced ejection fraction. However, this very large OSFP cohort (with more than 69,000 OSA patients) provided real-life data on OSA patients on diuretics. The propensity score methodology used promoted robust results because it minimized selection biases and potential confounding factors.

## Conclusions

These findings provide further evidence that fluid redistribution from the legs to the neck during sleep contributes to the severity of OSA in patients with hypertension and may be a significant link between these two conditions. Thus, an association between diuretic use and decreased severity of OSA in overweight or moderately obese or hypertensive patients has been shown. A prospective study is needed to clarify these findings and identify which class of diuretics is of interest in this distinct pathophysiological patient phenotype: overweight or moderately obese patients with OSA and hypertension.

## Acknowledgments

**Author contributions:** B. R., I. J.-D., and S. B. contributed to the study design, analysis and interpretation of the data, and drafting and revising the manuscript. R. T., Y. G., and M. S. were responsible for acquisition of data, contributed to the discussion, and reviewed the manuscript. M. J.-F. and J.-L. P. were responsible for study concept and design, supervised the study, and critically revised the manuscript. J.-L. P. is the guarantor of this work and, as such, had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Financial/nonfinancial disclosures:** None declared.

**Role of sponsors:** The sponsor had no role in the design of the study, the collection and analysis of the data, or the preparation of the manuscript

**\*OSFP National French Registry Scientific Council Collaborators:** Yves Grillet, Marc Sapène, Jean-Louis Pépin.

**Other contributions:** We thank Alison Foote, PhD (Grenoble Alpes University Hospital) for critically editing the manuscript.

**Additional information:** The e-Appendix, e-Figures, and e-Tables can be found in the Supplemental Materials section of the online article.

## References

1. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):687-698.
2. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primer.* 2015;1:15015.
3. Perger E, Jutant E-M, Redolfi S. Targeting volume overload and overnight rostral fluid shift: a new perspective to treat sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2018;42:160-170.
4. Jullian-Desayes I, Revol B, Chareyre E, et al. Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(4):688-708.
5. Lin CM, Huang YS, Guilleminault C. Pharmacotherapy of obstructive sleep apnea. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(6):841-857.
6. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1000-1028.
7. Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD003002.
8. Bucca CB, Brussino L, Battisti A, et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest.* 2007;132(2):440-446.
9. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens.* 2010;24(8):532-537.
10. Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(3):673-680.
11. Fiori CZ, Martinez D, Montanari CC, et al. Diuretic or sodium-restricted diet for obstructive sleep apnoea-a randomized trial. *Sleep.* 2018;41(4).
12. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Barbé F, Gozal D, Agustí A. Precision medicine in obstructive sleep apnoea. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):456-464.
13. Bailly S, Destors M, Grillet Y, et al. Obstructive sleep apnea: a cluster analysis at time of diagnosis. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157318.
14. Gautier-Veyret E, Pépin J-L, Stanke-Labesque F. Which place of pharmacological approaches beyond continuous positive airway pressure to treat vascular disease related to obstructive sleep apnea? *Pharmacol Ther.* 2018;186:45-59.
15. Rubin DB, Thomas N. Matching using estimated propensity scores: relating theory to practice. *Biometrics.* 1996;52(1):249-264.
16. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol.* 2006;163(12):1149-1156.
17. Austin PC. A comparison of 12 algorithms for matching on the propensity score. *Stat Med.* 2014;33(6):1057-1069.
18. Shiota S, Ryan CM, Chiu K-L, et al. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax.* 2007;62(10):868-872.
19. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med.* 2001;344(2):102-107.
20. Tang SCW, Lam B, Ku PP, et al. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cyclical-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2006;17(9):2607-2616.

## Conclusion

Avec une prévalence estimée à près d'un milliard de personnes à travers le Monde et du fait des morbi-mortalités cardiovasculaires et métaboliques associées, le SAOS constitue un problème de santé publique majeur. En raison d'une meilleure compréhension de la physiopathologie et grâce à la caractérisation de profils particuliers de patients, un tournant se dessine aujourd'hui dans le parcours diagnostique et thérapeutique de l'apnée du sommeil. La prise en charge dépend de la sévérité des symptômes et de leurs causes, mais aussi des comorbidités, d'où la nécessité d'une médecine personnalisée, reposant sur la détermination du phénotype du patient et la mise en œuvre de thérapies combinées. Alors que la prise en charge s'est longtemps limitée au traitement par PPC, les données récentes de la littérature ont démontré que son impact en termes de réduction du risque cardio-métabolique est faible [206, 207]. Parmi les alternatives possibles, la prise en charge médicamenteuse est une perspective.

Alors que les conclusions d'un essai clinique ne sont valables que pour les patients inclus et pendant la durée de l'essai, la pharmacoépidémiologie permet d'étudier l'efficacité d'un médicament « en vie réelle », c'est-à-dire chez des patients non sélectionnés, prenant de nombreux médicaments et souffrant de maladies à des stades évolutifs ou de phénotypes différents. A l'aide de ces méthodes, nous avons montré l'intérêt potentiel de cibler le système rénine-angiotensine pour la prise en charge de l'hypertension artérielle chez les patients SAOS, notamment avec l'utilisation des sartans. Toujours chez les patients apnéiques hypertendus, nos travaux suggèrent que les diurétiques améliorent la sévérité du SAOS, en particulier chez les patients en surpoids ou modérément obèses. Néanmoins ces résultats, obtenus à partir de données observationnelles, ne permettent pas d'affirmer l'efficacité



de ces médicaments et des essais prospectifs sont désormais nécessaires. En effet, l'analyse en vie réelle ne peut pas et ne doit pas se substituer à des essais cliniques de bonne qualité méthodologique, qui demeurent essentiels.

Du côté de la surveillance de la sécurité des médicaments, les études de pharmacoépidémiologie complètent le rôle d'alerte et d'identification du profil d'effet indésirable confié à la pharmacovigilance, notamment à l'aide des notifications spontanées. Concernant les apnées du sommeil, certains médicaments doivent faire l'objet d'une attention particulière, tels que les opiacés et plus largement les dépresseurs respiratoires. A partir de données de pharmacovigilance, nous avons montré l'importance du système GABAergique dans la survenue d'apnées centrales du sommeil, imputables au baclofène, aux gabapentinoïdes ou à l'acide valproïque, par un effet dose-dépendant. Avec un mécanisme d'action différent, le ticagrélor semble lui aussi un important pourvoyeur d'apnées centrales. Une fois encore, ces données observationnelles nécessitent d'être confirmées. D'autres données de vie réelle pourraient être utilisées, car la France dispose d'un ensemble de bases de données médico-administratives, dont les objectifs initiaux étaient gestionnaires, mais utilisables pour des études pharmacoépidémiologiques [208]. Ainsi, la loi de modernisation des systèmes de santé adoptée en janvier 2016, a permis la création du Système national des données de santé (SNDS), qui rassemble des bases de données déjà existantes : données de remboursement de l'Assurance Maladie pour les consommations de soins en ville (SNIIRAM), informations médico-administratives liés aux hospitalisations (PMSI) et la base de données sur les causes de décès (CépiDc). La complexité principale de l'exploitation de ces bases est liée à la volumétrie des données, puisqu'elles sont recueillies à chaque remboursement d'un soin, mais aussi à l'hétérogénéité des sources, à la confidentialité ou à la nature

comptable et managériale des données. Néanmoins, leur valeur est aujourd'hui reconnue en termes de sécurité médicamenteuse et leur utilisation d'autant plus nécessaire que l'évolution du profil des médicaments mis sur le marché renforce encore le besoin de données en vie réelle : arrivées précoces de produits après des essais de phase II, AMM conditionnelles, essais de médicaments orphelins ou de thérapies ciblées sur de petits effectifs, etc.

Sans pour autant se limiter aux traitements innovants (l'acide valproïque et le baclofène sont respectivement commercialisés depuis les années 1960 et 1970), les études en vie réelle permettent de détecter des risques jusqu'alors inconnus, du fait du recul temporel, de populations différentes des essais cliniques ou d'une plus grande puissance statistique. Sur la base de ces observations, plusieurs types d'action peuvent être menés : formation ou information des professionnels de santé et des patients, évolution des recommandations de bon usage, jusqu'au retrait de l'AMM. Depuis 15 ans en France, l'analyse des méthodes utilisées pour décider du retrait de médicaments montre l'importance croissante des méthodes de pharmacoépidémiologie dans ces prises de décision [209, 210]. Ainsi, les possibilités offertes par les avancées du numérique (*big data*, fouille textuelle du web et des forums, méta-analyse de la littérature grise, etc.) dessinent un nouveau tournant pour l'évaluation du médicament, à condition d'utiliser une méthodologie rigoureuse, reposant sur des standards validés. Quel que soit leur objectif (surveillance de la sécurité, de l'usage ou évaluation de l'efficacité des produits de santé), les données de vie réelle permettent d'éclairer les décisions des régulateurs, dans l'intérêt premier des patients.

En conclusion, le SAS est une maladie chronique dont la prise en charge est en pleine évolution. Si aucun médicament ne dispose aujourd'hui d'une AMM dans cette

indication, certains pourraient s'inscrire dans le cadre d'une thérapie combinée. A l'inverse, d'autres médicaments doivent faire l'objet d'une vigilance accrue, en raison du risque d'apnées d'origine iatrogène. De fait, les médicaments figurent désormais parmi les éléments à prendre en compte, en vue du traitement personnalisé du SAS.

## Références bibliographiques

- [1] Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378–1384.
- [2] Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008; 118: 1080–1111.
- [3] Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 61–72.
- [4] Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2011; 58: 811–817.
- [5] Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1590–1595.
- [6] Baguet J-P, Hammer L, Lévy P, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005; 128: 3407–3412.
- [7] Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol* 2012; 56: 225–233.
- [8] Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910–916.
- [9] Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J* 2013; 41: 1439–1451.
- [10] Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352–360.
- [11] Arzt M, Hetzenecker A, Lévy P. Obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome: the invisible threat? *Eur Respir J*; 49. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1183/13993003.02539-2016.
- [12] Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1447–1451.

- [13] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet Lond Engl* 2005; 365: 1046–1053.
- [14] Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 115–122.
- [15] Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD003002.
- [16] Gaisl T, Haile SR, Thiel S, et al. Efficacy of pharmacotherapy for OSA in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2019; 46: 74–86.
- [17] Montastruc J-L, Benevent J, Montastruc F, et al. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Therapie* 2019; 74: 169–174.
- [18] Faillie J-L. Case-non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. *Therapie* 2019; 74: 225–232.
- [19] Moulis G, Lapeyre-Mestre M. [Propensity score: Interests, use and limitations. A practical guide for clinicians]. *Rev Med Interne* 2018; 39: 805–812.
- [20] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 687–698.
- [21] Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primer* 2015; 1: 15015.
- [22] Eckert DJ, White DP, Jordan AS, et al. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 996–1004.
- [23] Yokoyama O, Yamaguchi A, Yoshida M, et al. Once-daily oxybutynin patch improves nocturia and sleep quality in Japanese patients with overactive bladder: Post-hoc analysis of a phase III randomized clinical trial. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* 2015; 22: 684–688.
- [24] Horner RL, Grace KP, Wellman A. A resource of potential drug targets and strategic decision-making for obstructive sleep apnoea pharmacotherapy. *Respirol Carlton Vic* 2017; 22: 861–873.
- [25] Zinchuk A, Yaggi HK. Phenotypic Subtypes of OSA: A Challenge and Opportunity for Precision Medicine. *Chest* 2020; 157: 403–420.
- [26] Malhotra A, Orr JE, Owens RL. On the cutting edge of obstructive sleep apnoea: where next? *Lancet Respir Med* 2015; 3: 397–403.

- [27] Bailly S, Destors M, Grillet Y, et al. Obstructive Sleep Apnea: A Cluster Analysis at Time of Diagnosis. *PLoS One* 2016; 11: e0157318.
- [28] Pépin JL, Timsit JF, Tamisier R, et al. Prevention and care of respiratory failure in obese patients. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 407–418.
- [29] Yee BJ, Phillips CL, Banerjee D, et al. The effect of sibutramine-assisted weight loss in men with obstructive sleep apnoea. *Int J Obes* 2005 2007; 31: 161–168.
- [30] Ferland A, Poirier P, Sériès F. Sibutramine versus continuous positive airway pressure in obese obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2009; 34: 694–701.
- [31] Winslow DH, Bowden CH, DiDonato KP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an oral, extended-release formulation of phentermine/topiramate for the treatment of obstructive sleep apnea in obese adults. *Sleep* 2012; 35: 1529–1539.
- [32] Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes* 2005 2016; 40: 1310–1319.
- [33] Lyons OD, Inami T, Perger E, et al. The effect of fluid overload on sleep apnoea severity in haemodialysis patients. *Eur Respir J*; 49. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1183/13993003.01789-2016.
- [34] Perger E, Jutant E-M, Redolfi S. Targeting volume overload and overnight rostral fluid shift: A new perspective to treat sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2018; 42: 160–170.
- [35] Mahdavinia M, Schleimer RP, Keshavarzian A. Sleep disruption in chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 457–465.
- [36] Clarenbach CF, Kohler M, Senn O, et al. Does nasal decongestion improve obstructive sleep apnea? *J Sleep Res* 2008; 17: 444–449.
- [37] Acar M, Cingi C, Sakallioğlu O, et al. The effects of mometasone furoate and desloratadine in obstructive sleep apnea syndrome patients with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: e113-116.
- [38] Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax* 2004; 59: 50–55.
- [39] Koutsourelakis I, Minaritzoglou A, Zakynthinos G, et al. The effect of nasal tramazoline with dexamethasone in obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2013; 42: 1055–1063.
- [40] Taranto-Montemurro L, Messineo L, Wellman A. Targeting Endotypic Traits with Medications for the Pharmacological Treatment of Obstructive Sleep

Apnea. A Review of the Current Literature. *J Clin Med*; 8. Epub ahead of print 2 November 2019. DOI: 10.3390/jcm8111846.

- [41] Eskandari D, Zou D, Karimi M, et al. Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2014; 44: 140–149.
- [42] Whyte KF, Gould GA, Airlie MA, et al. Role of protriptyline and acetazolamide in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 1988; 11: 463–472.
- [43] Edwards BA, Sands SA, Eckert DJ, et al. Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea. *J Physiol* 2012; 590: 1199–1211.
- [44] Eskandari D, Zou D, Grote L, et al. Acetazolamide Reduces Blood Pressure and Sleep-Disordered Breathing in Patients With Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2018; 14: 309–317.
- [45] Duffin J, Mohan RM, Vasiliou P, et al. A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. *Respir Physiol* 2000; 120: 13–26.
- [46] Norman D, Loredó JS, Nelesen RA, et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2006; 47: 840–845.
- [47] Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, et al. Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 162: 144–151.
- [48] Sands SA, Edwards BA, Terrill PI, et al. Identifying obstructive sleep apnoea patients responsive to supplemental oxygen therapy. *Eur Respir J*; 52. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1183/13993003.00674-2018.
- [49] Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline in obstructive sleep apnea. A double-blind evaluation. *Chest* 1992; 101: 753–757.
- [50] Espinoza H, Antic R, Thornton AT, et al. The effects of aminophylline on sleep and sleep-disordered breathing in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 80–84.
- [51] Guilleminault C, Hayes B. Naloxone, theophylline, bromocriptine, and obstructive sleep apnea. Negative results. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 632–634.
- [52] Diamond E, Druz W, D'Souza V, et al. Effect of Naloxone in obstructive sleep apnoea. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 235.
- [53] Ferber null, Duclaux null, Mouret null. Naltrexone improves blood gas patterns in obstructive sleep apnoea syndrome through its influence on sleep. *J Sleep Res* 1993; 2: 149–155.

- [54] Gilman S, Chervin RD, Koeppe RA, et al. Obstructive sleep apnea is related to a thalamic cholinergic deficit in MSA. *Neurology* 2003; 61: 35–39.
- [55] Hedner J, Kraiczi H, Peker Y, et al. Reduction of sleep-disordered breathing after physostigmine. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1246–1251.
- [56] Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, et al. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Chest* 2008; 133: 677–683.
- [57] Sukys-Claudino L, Moraes W, Guilleminault C, et al. Beneficial effect of donepezil on obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Sleep Med* 2012; 13: 290–296.
- [58] Hunchaisri N, Chalermsoiwattanakan W. Efficacy of Donepezil in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Placebo-Controlled Trial. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet* 2016; 99 Suppl 8: S31–S35.
- [59] Li Y, Owens RL, Sands S, et al. The Effect of Donepezil on Arousal Threshold and Apnea-Hypopnea Index. A Randomized, Double-Blind, Cross-Over Study. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 2012–2018.
- [60] Jordan AS, Eckert DJ, Wellman A, et al. Termination of respiratory events with and without cortical arousal in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1183–1191.
- [61] Berry RB, Kouchi K, Bower J, et al. Triazolam in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 450–454.
- [62] Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, et al. Zolpidem-polysomnographic study of the effect of a new hypnotic drug in sleep apnea syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 29: 807–809.
- [63] Cirignotta F, Mondini S, Gerardi R, et al. Effect of brotizolam on sleep-disordered breathing in heavy snorers with obstructive apnea. *Curr Ther Res* 1992; 51: 360–366.
- [64] Höjjer U, Hedner J, Ejnell H, et al. Nitrazepam in patients with sleep apnoea: a double-blind placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1994; 7: 2011–2015.
- [65] Camacho ME, Morin CM. The effect of temazepam on respiration in elderly insomniacs with mild sleep apnea. *Sleep* 1995; 18: 644–645.
- [66] Wang D, Marshall NS, Duffin J, et al. Phenotyping interindividual variability in obstructive sleep apnoea response to temazepam using ventilatory chemoreflexes during wakefulness. *J Sleep Res* 2011; 20: 526–532.
- [67] Carberry JC, Fisher LP, Grunstein RR, et al. Role of common hypnotics on the phenotypic causes of obstructive sleep apnoea: paradoxical effects of zolpidem. *Eur Respir J*; 50. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1183/13993003.01344-2017.



- [68] Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD011090.
- [69] George CFP, Feldman N, Inhaber N, et al. A safety trial of sodium oxybate in patients with obstructive sleep apnea: Acute effects on sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2010; 11: 38–42.
- [70] Carberry JC, Grunstein RR, Eckert DJ. The effects of zolpidem in obstructive sleep apnea - An open-label pilot study. *J Sleep Res* 2019; 28: e12853.
- [71] Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, et al. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci Lond Engl 1979* 2011; 120: 505–514.
- [72] Rosenberg R, Roach JM, Scharf M, et al. A pilot study evaluating acute use of eszopiclone in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2007; 8: 464–470.
- [73] Carter SG, Berger MS, Carberry JC, et al. Zopiclone Increases the Arousal Threshold without Impairing Genioglossus Activity in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 2016; 39: 757–766.
- [74] Carter SG, Carberry JC, Cho G, et al. Effect of 1 month of zopiclone on obstructive sleep apnoea severity and symptoms: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*; 52. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1183/13993003.00149-2018.
- [75] George CFP, Feldman N, Zheng Y, et al. A 2-week, polysomnographic, safety study of sodium oxybate in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath Schlaf Atm* 2011; 15: 13–20.
- [76] Taranto-Montemurro L, Sands SA, Edwards BA, et al. Effects of Tiagabine on Slow Wave Sleep and Arousal Threshold in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*; 40. Epub ahead of print 1 February 2017. DOI: 10.1093/sleep/zsw047.
- [77] Piovezan RD, Kase C, Moizinho R, et al. Gabapentin acutely increases the apnea-hypopnea index in older men: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sleep Res* 2017; 26: 166–170.
- [78] Eckert DJ, Malhotra A, Wellman A, et al. Trazodone increases the respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea and a low arousal threshold. *Sleep* 2014; 37: 811–819.
- [79] Smales ET, Edwards BA, Deyoung PN, et al. Trazodone Effects on Obstructive Sleep Apnea and Non-REM Arousal Threshold. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 758–764.

- [80] Kryger M, Wang-Weigand S, Roth T. Safety of ramelteon in individuals with mild to moderate obstructive sleep apnea. *Sleep Breath Schlaf Atm* 2007; 11: 159–164.
- [81] Deacon NL, Smales E, Jen R, et al. Effects of Melatonin Supplementation in Obstructive Sleep Apnea Patients. In: *Proceedings of the American Thoracic Society 2016 International Conference*. San Francisco, CA, USA, 2016.
- [82] Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, et al. Genioglossus muscle responsiveness to chemical and mechanical stimuli during non-rapid eye movement sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 945–949.
- [83] Friberg D, Ansved T, Borg K, et al. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 586–593.
- [84] Dematteis M, Pépin JL, Jeanmart M, et al. Charcot-Marie-Tooth disease and sleep apnoea syndrome: a family study. *Lancet Lond Engl* 2001; 357: 267–272.
- [85] Horner RL. The neuropharmacology of upper airway motor control in the awake and asleep states: implications for obstructive sleep apnoea. *Respir Res* 2001; 2: 286–294.
- [86] Veasey SC. Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential. *Am J Respir Med Drugs Devices Interv* 2003; 2: 21–29.
- [87] Mendelson WB, Maczaj M, Holt J. Buspirone Administration to Sleep Apnea Patients. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 71.
- [88] Carley DW, Olopade C, Ruyt GS, et al. Efficacy of mirtazapine in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2007; 30: 35–41.
- [89] Marshall NS, Yee BJ, Desai AV, et al. Two Randomized Placebo-Controlled Trials to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Mirtazapine for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 2008; 31: 824–831.
- [90] Berry RB, Yamaura EM, Gill K, et al. Acute effects of paroxetine on genioglossus activity in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 1087–1092.
- [91] Kraiczi H, Hedner J, Dahlöf P, et al. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 61–67.
- [92] Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991; 100: 416–421.
- [93] Prasad B, Radulovacki M, Olopade C, et al. Prospective trial of efficacy and safety of ondansetron and fluoxetine in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2010; 33: 982–989.

- [94] Stradling J, Smith D, Radulovacki M, et al. Effect of ondansetron on moderate obstructive sleep apnoea, a single night, placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2003; 12: 169–170.
- [95] Schmidt HS. L-tryptophan in the treatment of impaired respiration in sleep. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 625–629.
- [96] Fenik VB, Davies RO, Kubin L. REM sleep-like atonia of hypoglossal (XII) motoneurons is caused by loss of noradrenergic and serotonergic inputs. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1322–1330.
- [97] Taranto-Montemurro L, Sands SA, Edwards BA, et al. Desipramine improves upper airway collapsibility and reduces OSA severity in patients with minimal muscle compensation. *Eur Respir J* 2016; 48: 1340–1350.
- [98] Bart Sangal R, Sangal JM, Thorp K. Atomoxetine improves sleepiness and global severity of illness but not the respiratory disturbance index in mild to moderate obstructive sleep apnea with sleepiness. *Sleep Med* 2008; 9: 506–510.
- [99] Taranto-Montemurro L, Messineo L, Sands SA, et al. The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Crossover Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. Epub ahead of print 5 November 2018. DOI: 10.1164/rccm.201808-1493OC.
- [100] Brownell LG, West P, Sweatman P, et al. Protriptyline in obstructive sleep apnea: a double-blind trial. *N Engl J Med* 1982; 307: 1037–1042.
- [101] Chan E, Steenland HW, Liu H, et al. Endogenous excitatory drive modulating respiratory muscle activity across sleep-wake states. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1264–1273.
- [102] Grace KP, Hughes SW, Horner RL. Identification of the mechanism mediating genioglossus muscle suppression in REM sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 311–319.
- [103] Lim R, Messineo L, Grunstein R, et al. Reboxetine and hyoscine butylbromide reduce obstructive sleep apnoea severity. *J Sleep Res* 2019; 28: e66\_12912.
- [104] Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J, et al. Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 209–218.
- [105] Prasad B, Radulovacki MG, Carley DW. Proof of concept trial of dronabinol in obstructive sleep apnea. *Front Psychiatry* 2013; 4: 1.
- [106] Carley DW, Prasad B, Reid KJ, et al. Pharmacotherapy of Apnea by Cannabimimetic Enhancement, the PACE Clinical Trial: Effects of Dronabinol in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*; 41. Epub ahead of print 01 2018. DOI: 10.1093/sleep/zsx184.

- [107] Haxhiu MA, Van Lunteren E, Van de Graaff WB, et al. Action of nicotine on the respiratory activity of the diaphragm and genioglossus muscles and the nerves that innervate them. *Respir Physiol* 1984; 57: 153–169.
- [108] Gothe B, Strohl KP, Levin S, et al. Nicotine: a different approach to treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 87: 11–17.
- [109] Davila DG, Hurt RD, Offord KP, et al. Acute effects of transdermal nicotine on sleep architecture, snoring, and sleep-disordered breathing in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 469–474.
- [110] Zevin S, Swed E, Cahan C. Clinical effects of locally delivered nicotine in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Ther* 2003; 10: 170–175.
- [111] Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 251–257.
- [112] Bitter T, Faber L, Hering D, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 602–608.
- [113] Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375–380.
- [114] Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, et al. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest* 2007; 131: 595–607.
- [115] Pattinson KTS, Governo RJ, MacIntosh BJ, et al. Opioids depress cortical centers responsible for the volitional control of respiration. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2009; 29: 8177–8186.
- [116] Rosen IM, Aurora RN, Kirsch DB, et al. Chronic Opioid Therapy and Sleep: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2019; 15: 1671–1673.
- [117] Lötsch J, Skarke C, Schneider A, et al. The 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist mosapride does not antagonize morphine-induced respiratory depression. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 278–287.
- [118] Correa D, Farney RJ, Chung F, et al. Chronic opioid use and central sleep apnea: a review of the prevalence, mechanisms, and perioperative considerations. *Anesth Analg* 2015; 120: 1273–1285.
- [119] Teichtahl H, Prodromidis A, Miller B, et al. Sleep-disordered breathing in stable methadone programme patients: a pilot study. *Addict Abingdon Engl* 2001; 96: 395–403.
- [120] Farney RJ, McDonald AM, Boyle KM, et al. Sleep disordered breathing in patients receiving therapy with buprenorphine/naloxone. *Eur Respir J* 2013; 42: 394–403.

- [121] Wang D, Teichtahl H, Drummer O, et al. Central sleep apnea in stable methadone maintenance treatment patients. *Chest* 2005; 128: 1348–1356.
- [122] Walker JM, Farney RJ. Are opioids associated with sleep apnea? A review of the evidence. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13: 120–126.
- [123] Walker JM, Farney RJ, Rhondeau SM, et al. Chronic opioid use is a risk factor for the development of central sleep apnea and ataxic breathing. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2007; 3: 455–461.
- [124] Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, et al. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med* 2017; 14: e1002396.
- [125] Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435–1440.
- [126] Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010; 121: 1598–1605.
- [127] Frase L, Schupp J, Sorichter S, et al. Sodium oxybate-induced central sleep apneas. *Sleep Med* 2013; 14: 922–924.
- [128] Gray PA, Rekling JC, Bocchiario CM, et al. Modulation of respiratory frequency by peptidergic input to rhythmogenic neurons in the preBötzing complex. *Science* 1999; 286: 1566–1568.
- [129] Kuwana S, Tsunekawa N, Yanagawa Y, et al. Electrophysiological and morphological characteristics of GABAergic respiratory neurons in the mouse pre-Bötzing complex. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 667–674.
- [130] Tarakanov IA, Golovatiuk EA, Turskaia ER, et al. [The development of periodic apneic breathing during the activation of the GABA-ergic system of the brain]. *Biull Eksp Biol Med* 1993; 115: 583–587.
- [131] Zvosec DL, Smith SW, Hall BJ. Three deaths associated with use of Xyrem. *Sleep Med* 2009; 10: 490–493.
- [132] Kovacević-Ristanović R, Kuźniar TJ. Use of sodium oxybate (Xyrem) in patients with dual diagnosis of narcolepsy and sleep apnea. *Sleep Med* 2010; 11: 5–6.
- [133] Linselle M, Sommet A, Bondon-Guitton E, et al. Can drugs induce or aggravate sleep apneas? A case-noncase study in VigiBase(®), the WHO pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol* 2017; 31: 359–366.
- [134] Martin K, Bégaud B, Latry P, et al. Differences between clinical trials and postmarketing use. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 86–92.
- [135] Rogers AS. Adverse drug events: identification and attribution. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 915–920.

- [136] Onakpoya IJ. Rare adverse events in clinical trials: understanding the rule of three. *BMJ Evid-Based Med* 2018; 23: 6.
- [137] Bjerkedal T, Czeizel A, Goujard J, et al. Valproic acid and spina bifida. *Lancet Lond Engl* 1982; 2: 1096.
- [138] Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, et al. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database: Commentary. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 905–908.
- [139] Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 16: 355–365.
- [140] Moore N, Thiessard F, Begaud B. The history of disproportionality measures (reporting odds ratio, proportional reporting rates) in spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 285–286.
- [141] Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Saf* 2002; 25: 381–392.
- [142] Bate A. Bayesian confidence propagation neural network. *Drug Saf* 2007; 30: 623–625.
- [143] Pham M, Cheng F, Ramachandran K. A Comparison Study of Algorithms to Detect Drug-Adverse Event Associations: Frequentist, Bayesian, and Machine-Learning Approaches. *Drug Saf* 2019; 42: 743–750.
- [144] Almenoff JS, LaCroix KK, Yuen NA, et al. Comparative performance of two quantitative safety signalling methods: implications for use in a pharmacovigilance department. *Drug Saf* 2006; 29: 875–887.
- [145] Candore G, Juhlin K, Manlik K, et al. Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases. *Drug Saf* 2015; 38: 577–587.
- [146] Bégaud B, Martin K, Haramburu F, et al. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA* 2002; 288: 1588.
- [147] Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV, et al. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed (“black triangle”) drugs in general practice: observational study. *BMJ* 1998; 317: 119–120.
- [148] Wallenstein EJ, Fife D. Temporal patterns of NSAID spontaneous adverse event reports: the Weber effect revisited. *Drug Saf* 2001; 24: 233–237.
- [149] Hartnell NR, Wilson JP. Replication of the Weber effect using postmarketing adverse event reports voluntarily submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 743–749.

- [150] Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, et al. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf* 2007; 30: 891–898.
- [151] Pariente A, Didailler M, Avillach P, et al. A potential competition bias in the detection of safety signals from spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 1166–1171.
- [152] Olivier P-Y, Joyeux-Faure M, Gentina T, et al. Severe Central Sleep Apnea Associated With Chronic Baclofen Therapy: A Case Series. *Chest* 2016; 149: e127-131.
- [153] de Beaurepaire R, Sinclair JMA, Heydtmann M, et al. The Use of Baclofen as a Treatment for Alcohol Use Disorder: A Clinical Practice Perspective. *Front Psychiatry*, 9. Epub ahead of print 4 January 2019. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00708.
- [154] Chaignot C, Zureik M, Rey G, et al. Risk of hospitalisation and death related to baclofen for alcohol use disorders: Comparison with nalmefene, acamprosate, and naltrexone in a cohort study of 165 334 patients between 2009 and 2015 in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27: 1239–1248.
- [155] Ducimetière P, Cornu C, Guinhouya B, et al. Rapport du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire “Évaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de patients alcoolo-dépendants”. ANSM, [https://www.ansm.sante.fr/content/download/145953/1926167/version/1/file/C\\_SST\\_rapport\\_Baclofene\\_evaluation\\_benefice\\_risque\\_juin2018.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/145953/1926167/version/1/file/C_SST_rapport_Baclofene_evaluation_benefice_risque_juin2018.pdf) (2018).
- [156] Iacobucci G. UK government to reclassify pregabalin and gabapentin after rise in deaths. *BMJ* 2017; 358: j4441.
- [157] US Food and Drug Administration. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin and pregabalin. FDA, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin> (2020, accessed 18 May 2020).
- [158] European Medicines Agency. Lyrica. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA.
- [159] Driot D, Jouanjus E, Oustric S, et al. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85: 1260–1269.
- [160] Nahar LK, Murphy KG, Paterson S. Misuse and Mortality Related to Gabapentin and Pregabalin are Being Under-Estimated: A Two-Year Post-Mortem Population Study. *J Anal Toxicol* 2019; 43: 564–570.
- [161] Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, et al. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment-A nation-wide register-based open cohort study. *Drug Alcohol Depend* 2017; 174: 58–64.

- [162] Meunier H, Carraz G, Meunier Y, et al. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique. *Thérapie* 1963; 18: 435–438.
- [163] Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002; 16: 669–694.
- [164] Guichard K, Micoulaud-Franchi JA, McGonigal A, et al. Association of Valproic Acid With Central Sleep Apnea Syndrome: Two Case Reports. *Journal of clinical psychopharmacology*; 39. Epub ahead of print December 2019. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001106.
- [165] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
- [166] Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y<sub>12</sub> antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27: 1038–1047.
- [167] Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1844–1851.
- [168] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009; 120: 2577–2585.
- [169] Storey RF, Bliden KP, Patil SB, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 185–193.
- [170] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010; 121: 1188–1199.
- [171] van Giezen JJJ, Sidaway J, Graves P, et al. Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a canine model. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012; 17: 164–172.
- [172] Gachet C. P2Y<sub>12</sub> receptors in platelets and other hematopoietic and non-hematopoietic cells. *Purinergic Signal* 2012; 8: 609–619.
- [173] Cattaneo M, Faioni EM. Why does ticagrelor induce dyspnea? *Thromb Haemost* 2012; 108: 1031–1036.
- [174] Giannoni A, Emdin M, Passino C. Cheyne-Stokes Respiration, Chemoreflex, and Ticagrelor-Related Dyspnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 1004–1006.



- [175] Puel V, Théophile H, Godard I, et al. Ticagrelor and central sleep apnoea: Impact of withdrawal and reintroduction. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85: 1855–1858.
- [176] Paboeuf C, Priou P, Meslier N, et al. Ticagrelor-Associated Shift From Obstructive to Central Sleep Apnea: A Case Report. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2019; 15: 1179–1182.
- [177] Sabatine MS, Hiatt WR, Goto S, et al. No Significant Relationship Between Ticagrelor and Sleep Apnea in Large, Randomized, Blinded Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 1012–1014.
- [178] Rosenbaum P, Rubin D. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70: 41–55.
- [179] Williamson E, Morley R, Lucas A, et al. Propensity scores: from naive enthusiasm to intuitive understanding. *Stat Methods Med Res* 2012; 21: 273–293.
- [180] Patorno E, Glynn RJ, Hernández-Díaz S, et al. Studies with many covariates and few outcomes: selecting covariates and implementing propensity-score-based confounding adjustments. *Epidemiol Camb Mass* 2014; 25: 268–278.
- [181] Schneeweiss S, Eddings W, Glynn RJ, et al. Variable Selection for Confounding Adjustment in High-dimensional Covariate Spaces When Analyzing Healthcare Databases. *Epidemiol Camb Mass* 2017; 28: 237–248.
- [182] Linden A. A comparison of approaches for stratifying on the propensity score to reduce bias. *J Eval Clin Pract* 2017; 23: 690–696.
- [183] Austin PC. A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. *Stat Med* 2008; 27: 2037–2049.
- [184] Wang SV, He M, Jin Y, et al. A review of the performance of different methods for propensity score matched subgroup analyses and a summary of their application in peer-reviewed research studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 1507–1512.
- [185] Austin PC. Double propensity-score adjustment: A solution to design bias or bias due to incomplete matching. *Stat Methods Med Res* 2017; 26: 201–222.
- [186] Baser O. Too much ado about propensity score models? Comparing methods of propensity score matching. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2006; 9: 377–385.
- [187] Kim DH, Pieper CF, Ahmed A, et al. Use and Interpretation of Propensity Scores in Aging Research: A Guide for Clinical Researchers. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 2065–2073.
- [188] Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate

- causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* 2015; 34: 3661–3679.
- [189] Bailly S, Leroy O, Montravers P, et al. Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1931–1940.
- [190] Cepeda MS, Boston R, Farrar JT, et al. Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 280–287.
- [191] Martens EP, Pestman WR, de Boer A, et al. Systematic differences in treatment effect estimates between propensity score methods and logistic regression. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 1142–1147.
- [192] Hla KM, Young T, Finn L, et al. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2008; 31: 795–800.
- [193] Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, et al. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2007; 50: 417–423.
- [194] Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 757–764.
- [195] Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2012; 8: 587–596.
- [196] Pépin J-L, Tamisier R, Barone-Rochette G, et al. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 954–960.
- [197] Thunström E, Manhem K, Rosengren A, et al. Blood Pressure Response to Losartan and Continuous Positive Airway Pressure in Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 310–320.
- [198] Pialoux V, Foster GE, Ahmed SB, et al. Losartan abolishes oxidative stress induced by intermittent hypoxia in humans. *J Physiol* 2011; 589: 5529–5537.
- [199] Jouett NP, Moralez G, Raven PB, et al. Losartan reduces the immediate and sustained increases in muscle sympathetic nerve activity after hyperacute intermittent hypoxia. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985* 2017; 122: 884–892.
- [200] Bucca CB, Brussino L, Battisti A, et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* 2007; 132: 440–446.

- [201] Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 532–537.
- [202] Kasai T, Bradley TD, Friedman O, et al. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 673–680.
- [203] Fiori CZ, Martinez D, Montanari CC, et al. Diuretic or sodium-restricted diet for obstructive sleep apnea—a randomized trial. *Sleep*; 41. Epub ahead of print 01 2018. DOI: 10.1093/sleep/zsy016.
- [204] Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001; 344: 102–107.
- [205] Tang SCW, Lam B, Ku PP, et al. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cyclo-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol JASN* 2006; 17: 2607–2616.
- [206] McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919–931.
- [207] Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, et al. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2015; 21: 23–38.
- [208] Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d’information interrégimes de l’Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017; 65 Suppl 4: S149–S167.
- [209] Olivier P, Montastruc J-L. The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 808–812.
- [210] Paludetto M-N, Olivier-Abbal P, Montastruc J-L. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1289–1294.