



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de L'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

Université des Frères Mentouri Constantine

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de la Biochimie et la Biologie

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية والخلوية

Moléculaire et Cellulaire.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master 2

Domaine : Sciences de La Nature et de La Vie.

Filière : Sciences Biologiques.

Spécialité : Biochimie Appliquée.

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**La recherche des molécules intervenant dans l'apnée du sommeil  
et leurs polymorphismes.**

---

Présenté et Soutenu le : 15-09-2021 par :

ZEGHDANI Amina

&

OUAKIR Rayenne

**Jury d'évaluation :**

**Président :** Mme OUNIS Leyla (MCB UFM Constantine).

**Encadreur :** Mme DAHMANI Dahbia Ines (MCB UFM Constantine).

**Examineur :** Mme ZEGHDAR Moufida (MAB UFM Constantine).

Année universitaire : 2020-2021.

## *Remerciement*

*Tout d'abord, nous remercions, du plus profond de notre cœur, Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage et la volonté d'achever ce travail.*

*Nous tenons à exprimer notre gratitude et nos remerciements anticipés aux membres du jury pour avoir accepté de juger notre travail et pour leurs contributions à l'amélioration de sa qualité scientifique et Pour l'affiner et lui donner la possibilité d'être utile et profitable.*

*À notre président de jury : Mme : **OUNIS Leyla**. Vous nous faites l'honneur de présider le jury de ce mémoire, d'évaluer et d'enrichir ce travail. Soyez assuré de tout notre respect le plus sincère.*

*Nous remercions chaleureusement notre encadrante madame **DAHMANI Dahbia Ines** maitre de conférences à l'université Mentouri 1 de Constantine, d'avoir accepté de nous encadrer, nous avons apprécié votre aide précieuse tout au long de la réalisation de ce travail. Qu'il vous soit témoigné notre profonde reconnaissance pour la disponibilité, le soutien et la gentillesse que vous apportez à chacune d'entre nous. Nous vous remercions de nous avoir transmis votre passion pour ce sujet et de nous avoir fait confiance tout au long de ce parcours. Vous nous avez guidé tout en faisant preuve d'une grande écoute. Nous t'en sommes extrêmement reconnaissantes.*

*À notre examinateur : **Dr ZEGHDAR Moufida**. Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury. Nous vous prions de croire en notre sincère reconnaissance.*

*Un immense merci à hanine pour son aide, ses encouragements et ses conseils avisés.*

*Nous tenons à remercier également tous nos enseignants, Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur dans l'exercice de la profession.*

*C'est avec un grand plaisir que nous remercions le service de scolarité et tous les responsables du département de Biochimie et Biologie moléculaire et cellulaire de l'université des Frères Mentouri Constantine1 pour leur disponibilité et leur assistance tout au long de notre cursus universitaire.*

*Enfin, notre profonde gratitude est vouée à ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de notre mémoire de fin d'étude, et ceux qui nous ont soutenus tout au long de notre parcours.*

# *Amína*

*A Allah*

*Tout*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Je dédie ce travail à :*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts*

*La flamme de mon cœur, de ma vie et de mon bonheur :*

*Maman.*

*A mon homme de vie, mon éternel exemple*

*Mon appui moral et source de joie et de bonheur,*

*celui qui s'est toujours battu pour me voir réussir, à toi :*

*Papa.*

*A mes chères sœurs Wahiba, Karima et Fouzia et A mes frères Farouk  
et Sofiane*

*Pour votre amour, votre patience et votre soutien permanent.*

*A mon binôme Rayenne et mes chères amies  
Rania, Chahra, Romaïssa, Chiraz*

*En souvenir des moments heureux passés ensemble, avec  
mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de  
prospérité.*

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou  
de loin pour que ce projet soit possible, je  
vous dis merci.*

## Rayenne

*Louanges à Allah de m'avoir donné la force, la patience et la volonté d'aller jusqu'au bout du rêve et d'arriver à ce moment de réussite après tous les moments de difficulté. Merci ALLAH de m'avoir guidé d'accomplir ce modeste travail.*

*Je dédie chaleureusement et humblement ce travail :*

*À mes parents, ma première école dans la vie pour leur soutien indéfectible, leur générosité, leur patience sans limite et leur sacrifice. Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers vous :*

*À mon père, qui aurait fier de moi aujourd'hui, merci pour toujours prendre soin de moi comme la petite fille. Que dieu tout puissant te préserve, t'accorde bonheur, santé, et te protège de tout mal.*

*À ma mère, Pour sa présence, son soutien et sa patience, à la femme qui a veillé durant mes nuits pour faire la réussite de mes jours. Merci pour l'éducation et les valeurs que j'ai reçues, Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Que dieu te procure bonne santé et longue vie.*

*À ma sœur **NARIMEN** pour tous les moments passés ensemble à jamais gravés. Merci pour ton écoute, ton aide et tes conseils lorsque j'en ai besoin. Tu seras un brave médecin inshallah.*

*À mon frère **ANIS** pour toutes tes questions, ta curiosité, ton amitié, et ton encouragement. Je te souhaite la réussite dans ta vie professionnelle et personnelle.*

*À ma super tata, la femme géniale au grand cœur ma tante **KARIMA**, la généreuse et l'admirable, merci pour ton*

*soutien, dieu seul sait le grand amour et la reconnaissance que je vous porte. Que Dieu te procure santé, bonheur et longue vie.*

*À ma grand-mère et mon grand-père Que dieu les garde et les protège.*

*À toute la famille OUAKIR et MEHANAOUI, tantes et oncles, cousins et cousines.*

*À NASRO pour tes justes paroles, ton écoute et ton soutien qui ma prodiguée beaucoup d'aides, d'encouragements et de motivations tout au long de ce travail. Merci pour ta réassurance, ta capacité à me redonner confiance en moi, et pour toujours me pousser à être meilleure.*

*À ma chère binôme AMINA et mes chère amies CHAHRA, SARA, ROMAÏSSA, RANIA et CHIRAZ merci, pour les bons moments passés avec chacune de vous.*

*À tous mes enseignants, tout au long de mes études.*

*A tous les collègues déjà rencontrés.*

*À toute la promotion de M2 Biochimie Appliquée 2020-2021.*

*À tous ceux qui m'ont aidée de près ou de loin, Je vous dis :  
MERCI.*

## TABLE DE MATIERE :

### LISTE DES FIGURES

### LISTE DES TABLEAUX

### LISTE DES ABREVIATIONS

### INTRODUCTION .....1

## CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

<b>Partie 01: Apnée du sommeil:</b> .....	4
I.1. Historique :.....	4
I.2. Rappel anatomique.....	5
I.2.1. Les voies aériennes supérieures (VAS) : .....	5
I.2.2. L'os hyoïde :.....	6
I.2.3. La langue : .....	7
I.3. La respiration : .....	7
I.3.1. Définition :.....	7
I.3.2. Contrôle de la respiration : .....	8
I.3.3. Système de respiration :.....	8
I.4. Epidémiologie : .....	9
I.4.1. Prévalence :.....	9
I.4.2. Mortalité :.....	9
I.5. Définition :.....	10
I.6. Facteurs de risque :.....	12
I.7. Hypopnées : .....	13
I.8. Physiopathologie : .....	14

I.9.	Symptomatologie : .....	15
I.9.1.	Signes cliniques diurnes :.....	15
I.9.2.	Signes cliniques nocturnes :.....	15
I.10.	Dépistage :.....	16
I.11.	Complication :.....	17
I.11.1.	Les complications cardio-vasculaires .....	17
I.11.2.	Complications métaboliques :.....	19
I.11.3.	Les conséquences sur les hormones :.....	21
I.11.4.	Accidents de la route et du travail :.....	21
I.12.	Diagnostic :.....	21
I.12.1.	Critère de diagnostic :.....	21
I.12.2.	Critères de sévérité :.....	22
I.12.3.	Principales méthodes de diagnostic :.....	22
I.12.3.1.	L'oxymétrie nocturne :.....	22
I.12.3.2.	La polygraphie ventilatoire nocturne :.....	23
I.12.3.3.	Polysomnographie : .....	23
I.13.	Traitement :.....	24
I.13.1.	Traitement par pression positive continue (ppc) :.....	24
I.13.2.	L'orthèse d'avancée mandibulaire :.....	25
I.13.3.	Les traitements chirurgicaux :.....	26
I.13.4.	Traitements médicamenteux :.....	26
<b>Partie 02: polymorphisme et apnée du sommeil:</b> .....		28
<b>I.Le facteur nécosant de tumeur alpha:</b> .....		28
I.1.	La découverte de TNF :.....	28
I.2.	Structure du TNF- $\alpha$ :.....	28
I.3.	Les récepteurs du TNF- $\alpha$ :.....	30
I.3.1.	TNF-R1 :.....	31

I.3.2.    TNF-R2 :.....	31
I.4.    Le rôle de TNF $\alpha$ dans l'apnée du sommeil :.....	32
I.5.    Le polymorphisme du TNF $\alpha$ :.....	33
I.5.1.    Le polymorphisme TNF $\alpha$ -308 G/A :.....	33
<b>II. Interleukine 6: .....</b>	<b>34</b>
II.1.    La découverte de l'IL 6 : .....	34
II.2.    La structure de l'IL-6 :.....	35
II.3.    Origine et cibles cellulaires de l'IL-6 :.....	35
II.3.1.    Origine :.....	35
II.3.2.    Les Activités d'IL-6 : .....	36
II.4.    Le récepteur et la voie de signalisation de l'interleukine 6 : .....	36
II.5.    Le polymorphisme de l'IL-6 :.....	38
II.5.1.    Le polymorphisme IL-6 -174 G/C (rs1800795) :.....	38
II.5.2.    Le polymorphisme IL-6 -572 G/C (1800796) : .....	39
<b>III.Le récepteur 5-HT2A:.....</b>	<b>39</b>
III.1.    Circonstances de découverte du gène de la sérotonine : .....	39
III.2.    Localisation :.....	40
III.3.    Biosynthèse :.....	40
III.4.    Les récepteurs 5-HT2 :.....	41
III.4.1.    Le récepteur 5-HT2A : .....	42
III.5.    Le transporteur de la 5-HT (SERT) :.....	43
III.6.    Le rôle de 5HTR2A dans l'Apnée du sommeil : .....	43
III.7.    Les polymorphismes du 5-HTR2A : .....	44
III.7.1.    Le polymorphisme 5-HTR2A 102 T/C (rs6313) : .....	44
III.7.2.    Le polymorphisme 5-HTR2A -1438 G/A (rs6311) : .....	44
<b>Partie 03: Méta-analyse: .....</b>	<b>46</b>
I.Définition:.....	46



II.Les objectifs de la méta-analyse: .....	46
III.Les types de méta-analyse:.....	46
III.1. Les méta-analyses sur données résumées : .....	47
III.2. Les méta-analyses sur données individuelles : .....	47
IV.Les procédures et les outils méta-analytiques:.....	47
IV.1. La recherche des études :.....	50
IV.2. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études : .....	50
IV.2.1. Les construits/concepts théoriques et les variables retenues : .....	51
IV.2.2. Les caractéristiques de l'échantillon d'étude :.....	51
IV.2.3. Le design de recherche : .....	51
IV.2.4. Le type de publication : .....	51
IV.2.5. La période couverte :.....	52
IV.2.6. Les « doublons » : .....	52
V.Extraction des données et évaluation de la qualité des études: .....	<b>52</b>
VI.Évaluation et réduction des biais:.....	<b>53</b>
VI.1. Les biais de publication et de diffusion : .....	53
VI.2. Le biais lié au poids des études : .....	54
VII.Analyse: .....	<b>54</b>
VII.1. L'hétérogénéité :.....	54
VII.2. La présentation des résultats :.....	55

## **CHAPITRE II : MÉTHODES**

I.Méthodologie de travail:.....	<b>56</b>
II.La recherche bibliographique: .....	<b>57</b>
II.1. Critères de sélection des articles : .....	57
II.2. Critères de sélection des articles utilisés dans la méta-analyse : .....	57

II.3. Critères d'exclusion des articles : .....	58
II.4. Critères d'exclusion des articles utilisés dans la méta-analyse (Forest plot) :.....	58
III.Le déroulement de l'étude:.....	<b>58</b>
III.1. L'extraction des données : .....	58
IV.L'analyse statistique des Données:.....	<b>60</b>
V.Gestion des références bibliographiques: .....	<b>60</b>

## **CHAPITRE III : RÉSULTATS :**

<b>I.Le facteur de nécrose tumorale alpha: .....</b>	<b>61</b>
I.1. Le polymorphisme TNF $\alpha$ (-308 G/A rs1800629) : .....	61
I.1.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés : .....	61
I.1.2. La répartition des études selon le pays: .....	<b>63</b>
I.1.3.Forest plot du polymorphisme TNF $\alpha$ -308G/A (rs1800629) (génotypes A Vs G): ..	<b>63</b>
<b>II.L'interleukine 6: .....</b>	<b>64</b>
II.1. Le polymorphisme IL 6 (-174 G/C) (rs1800795) : .....	64
II.1.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés : .....	64
II.1.3. Forest plot du polymorphisme de l'IL 6 (-174 G/C) (rs1800795) (Génotype CC) : .....	66
II.2. Le polymorphisme IL 6 (-572 G/C) (rs1800796) : .....	67
II.2.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés : .....	67
II.2.2. La répartition des études du polymorphisme de l'IL 6 (-572 G/C) selon le pays : .....	68
<b>III.Le 5 récepteur hydroxy tryptamine 2 A:.....</b>	<b>69</b>
III.1. Le polymorphisme 5HTR2A (102T/C) (rs6313) : .....	69
III.1.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés : .....	69

III.1.3. Forest plot du polymorphisme (102 T/C) (rs6313) du gène codant pour 5HTR2A (Génotype CC vs CT+TT) :.....	73
III.2. Le polymorphisme 5-HTR2A (-1438G/A) (rs6311) :.....	74
III.2.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés :.....	74
III.2.2. La répartition des études selon le pays :.....	76
III.2.3. Forest plot du polymorphisme HTR2A -1438 G/A (rs6311) (AA+AG vs GG) : .....	77

## **CHAPITRE IV:DISCUSSION:**

<b>I.Le facteur de nécrose tumorale <math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>): .....</b>	<b>79</b>
I.1. Le polymorphisme (rs1800629) -308A /G TNF $\alpha$ :.....	79
<b>II.L'interleukine 6: .....</b>	<b>80</b>
II.1. Le polymorphisme (rs1800795) -174 G/C IL 6 :.....	81
II.2. Le polymorphisme (rs1800796) (-572 G/C) IL6 : .....	81
<b>III.Le récepteur 5 hydroxy tryptamine 2A:.....</b>	<b>82</b>
III.1. Le polymorphisme (rs6311) (-1438G/A) 5-HTR2A :.....	82
III.2. Le polymorphisme de 5HTR2A (102T/C) (rs 6313) : .....	84
<b>Conclusion: .....</b>	<b>88</b>

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## **ANNEXES**

## Liste des figures :

<b>Figure. 1 :</b> Voies respiratoires supérieures. Coupe sagittale médiane de la tête et du cou.....	5
<b>Figure. 2 :</b> Pharynx ouvert, vue postérieure.....	6
<b>Figure. 3 :</b> Os hyoïde.....	7
<b>Figure. 4 :</b> Système de respiration.....	9
<b>Figure. 5 :</b> Extraits d'enregistrements de la respiration au cours du sommeil.....	11
<b>Figure. 6 :</b> Représentation graphique des différents types d'évènements respiratoires.....	13
<b>Figure. 7 :</b> Mécanisme schématique de l'obstruction des VAS au cours du sommeil.....	14
<b>Figure 8 :</b> Mécanismes de développement des complications cardiovasculaires associées au SAOS.....	18
<b>Figure 9 :</b> Mécanismes physiopathologiques liant le SAOS et les troubles du métabolisme glucidique.....	20
<b>Figure 10 :</b> Principe de l'action de la Pression Positive Continue.....	25
<b>Figure 11 :</b> Exemple d'une OAM.....	26
<b>Figure.12 :</b> La structure 3D du TNF- $\alpha$ sous sa forme homotrimère native.....	29
<b>Figure.13 :</b> La voie de sécrétion du TNF- $\alpha$ .....	30
<b>Figure.14 :</b> Représentation schématique de la forme trimérique du récepteur au TNF- $\alpha$ .....	31
<b>Figure.15 :</b> Principales voies de signalisation modulées par les récepteurs au TNF- $\alpha$ .....	32
<b>Figure.16 :</b> Localisation génétique des SNPs du TNF $\alpha$ au niveau du chromosome 6.....	34
<b>Figure.17 :</b> Structure de l'IL-6.....	35
<b>Figure.18 :</b> La liaison de l'interleukine (IL)-6 à son récepteur.....	38

<b>Figure.19 :</b> Localisation génétique des SNPs du IL 6 au niveau du chromosome 7.....	39
<b>Figure.20 :</b> La structure de 5-hydroxy tryptamine.....	41
<b>Figure.21 :</b> La voie de signalisation du 5-HT2A la synapse.....	42
<b>Figure.22 :</b> La localisation du récepteur 5-HT2A dans le chromosome 13.....	43
<b>Figure.23 :</b> Localisation génétique des SNPs du 5-HTR2A au niveau du chromosome 13.....	45
<b>Figure.24 :</b> L'organigramme des études incluses et exclues.....	56
<b>Figure.25:</b> La répartition des études du polymorphisme du TNF $\alpha$ (rs1800629) (-308G/A) selon les pays.....	63
<b>Figure.26 :</b> Forest plot des études faites sur le génotype A vs G du polymorphisme -308 G/A (rs 1800629) du TNF $\alpha$ .....	64
<b>Figure.27 :</b> La répartition des études du polymorphisme (rs1800795) (-174G/C) de l'IL 6 selon les pays.....	66
<b>Figure.28 :</b> Forest plot des études faites sur le génotypes (CC) du polymorphisme IL 6 -174G/C (rs 1800795) .....	67
<b>Figure.29 :</b> La répartition des études du polymorphisme (rs1800796) (-572G/C) l'IL 6 selon les pays.....	68
<b>Figure.30 :</b> Forest plot des études faites sur l'allèle (C) du polymorphisme IL 6 (- 572G/C) (rs 1800796) .....	69
<b>Figure.31 :</b> La répartition des nombres des études de 5HTR2A (102 T/C) (rs 6313) selon les pays.....	73
<b>Figure.32 :</b> Forest plot des études faites sur le génotypes (CC vs TC+TT) du polymorphisme 5HTR2A (102T/C) (rs 6313) .....	74
<b>Figure.33 :</b> La répartition des études du polymorphisme HTR2A (rs6311) (-1438G/A) selon les pays.....	77

**Figure.34** : Forest plot des études basées sur comparaison de AA+AG vs GG du polymorphisme HTR2A -1438 G/A (rs6311) chez les sujets atteints de l'apnée de sommeil...78

## Liste des tableaux :

<b>Tableau.1 :</b> Les principales étapes d'une méta-analyse .....	45
<b>Tableau.2 :</b> La distribution des génotypes et des allèles du polymorphisme de TNF $\alpha$ (1800629G/A) chez les patients et les témoins .....	62
<b>Tableau.3 :</b> La distribution des génotypes et des allèles du polymorphisme d'IL 6 (-174 G/C) chez les patients et les témoins.....	65
<b>Tableau.4 :</b> La distribution des génotypes et des allèles du polymorphisme d'IL 6 (-572 G/C) chez les patients et les témoins.....	68
<b>Tableau.5 :</b> La distribution des génotypes et des allèles du polymorphisme 5HTR2A (102T/C) (6313) chez les patients et les témoins.....	71
<b>Tableau.6 :</b> La distribution des génotypes et des allèles HTR2A (rs6311) (- 1438G/A) chez les patients et les témoins.....	75

## Listes des abréviations :

<b>5-HT</b>	5-Hydroxy tryptamine
<b>5-HT2A</b>	5-Hydroxy tryptamine type 2A
<b>ACTH</b>	Adrenocorticotropic hormone (Hormone corticotrope)
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>ADN c</b>	Acide Désoxyribonucléique complémentaire
<b>AKT (PKB)</b>	Protéine kinase B
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébrale
<b>BCG</b>	Bacille de Calmette-Guérin
<b>BCSF-2</b>	B cell stimulatory factor-2
<b>CNTF</b>	Ciliary neurotrophic factor
<b>DAG</b>	Diacyl glycérol
<b>DD</b>	Death domain
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>ERK</b>	Extracellular Regulated Kinase
<b>G-CSF</b>	Granulocyte colony-stimulating factor
<b>GP130</b>	Glycoprotein 130
<b>GP80</b>	Glycoprotein 80
<b>HSF</b>	Hepatocyte stimulating factor
<b>HTA</b>	L'hypertension artérielle
<b>IAH</b>	Index d'Apnées Hypopnées
<b>IAH</b>	L'index d'apnées / hypopnées



<b>IC</b>	L'intervalle de confiance
<b>IFN-<math>\beta</math>2</b>	Interféron- $\beta$ 2
<b>IL-6</b>	L'interleukine 6
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>IMC</b>	Insuffisance cardiaque
<b>IP3</b>	Inositol triphosphate
<b>JaK</b>	Janus Kinase
<b>L-929</b>	Cellules de fibrosarcome de souris
<b>LIF</b>	Leukemia inhibitory factor
<b>LPL</b>	Lipoprotéine lipase
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharides
<b>LT-<math>\alpha</math></b>	Lymphotoxine $\alpha$
<b>mgI-2A</b>	Macrophage granulocyte inducer type 2
<b>NF<math>\kappa</math>B</b>	Le facteur nucléaire-kappa B.
<b>NOS</b>	Oxyde nitrique synthase
<b>OAM</b>	L'orthèse d'avancée mandibulaire
<b>OR</b>	Odds ratios
<b>Pb</b>	Paire de base
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction (Réaction en chaîne de polymérisation)
<b>PI3K</b>	Phosphoinositide 3-kinase
<b>PLC</b>	Phospholipase C
<b>PPC</b>	Pression positive continue
<b>RCPG</b>	Récepteurs couplées à la protéine G
<b>RGO</b>	Reflux gastro-œsophagien

<b>SAHOS</b>	Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil
<b>SAS</b>	Syndrome d'apnée du sommeil
<b>SERT</b>	Serotonin transporter
<b>SM</b>	Syndrome métabolique
<b>SNC</b>	Système nerveux centrale
<b>SNP</b>	Single Nucleotide Polymorphism
<b>SODD</b>	Silencer of death domain
<b>SPLF</b>	Société de Pneumologie de Langue Française
<b>SpO2</b>	Saturation pulsée en O2
<b>STAT</b>	Signal transducer and activator of transcription
<b>TACE</b>	L'enzyme de conversion de TNF- $\alpha$
<b>Tm-TNF-<math>\alpha</math></b>	Précurseur transmembranaire de TNF- $\alpha$
<b>TNF-R1</b>	Le récepteur de TNF- $\alpha$ de type 1
<b>TNF-R2</b>	Le récepteur de TNF- $\alpha$ de type 2
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Le facteur de nécrose tumorale alpha
<b>VAS</b>	Voies aériennes supérieures
<b>VSV</b>	Vesicular stomatitis virus

## **Résumé :**

**Objectif :** Le Syndrome d'Apnées du Sommeil est un trouble respiratoire nocturne. Il correspond à la répétition d'arrêt respiratoire, total ou partiel, pendant le sommeil. Il représente l'affection principale des troubles respiratoires liés au sommeil. Sa prévalence ne cesse de croître dans la population générale. L'objectif de cette étude est de pouvoir répondre à cette problématique à travers les résultats d'une enquête menée par la recherche des molécules et leurs polymorphismes les plus intervenants dans le syndrome de l'apnée du sommeil.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude analytique qui porte 92 articles scientifiques accessibles en ligne qui ont été publiés entre 2005-2021, rédigés en anglais et réalisés sur plusieurs populations de différentes origines ethniques (Chine, Inde, Grèce, Royaume uni, Pologne, Turquie, Brésil, Japon, Etats-Unis). Nous les avons analysées. Après l'exclusion des études qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion, il en est resté 22 articles sur 3 molécules : TNF  $\alpha$ , l'IL6, et le HTR2A et leurs polymorphismes : TNF  $\alpha$  -308 G/A (rs1800629), IL-6 -174 G/C (rs1800795), -572 G/C (rs1800797), et HTR2A-1438 G/A (rs6311), HTR2A 102 T/C (rs6313).

**Résultats :** Nous avons réalisé des Forest plots pour chaque polymorphisme dont les génotypes comparés sont communs. Pour cela, nous avons utilisé le test Cochran et l'indice  $I^2$  pour mesurer l'hétérogénéité des études sélectionnées. Les résultats ont montré qu'il y a des études qui ont pu constater une association significative entre le SNP de chaque molécule et le risque de l'apnée du sommeil, et d'autres qui n'ont pas abouti à aucune signification sur les fréquences génotypiques et alléliques.

**Conclusion :** L'accomplissement de ce travail nous a permis de renforcer une éventuelle association entre les polymorphismes des 3 molécules et l'apnée du sommeil, qui peuvent être considérés comme des marqueurs de prédisposition à l'apnée du sommeil dans diverses populations dans le monde et mettre en évidence leur rôle dans le développement de ce syndrome.

**Mot clés :** Apnée du sommeil, Récepteur, Interleukine, Polymorphismes, Forest plot, Odds ratio (OR), Intervalle de confiance (CI), Hétérogénéité, HTR2A-1438 G/A (rs6311), HTR2A102 T/C (rs6313), IL-6 -174 G/C (rs1800795), IL-6 -572 G/C (rs1800796), TNF  $\alpha$  -308 G>A (rs1800629).

## الملخص :

**الهدف:** متلازمة توقف التنفس أثناء النوم هي اضطراب تنفسي ليلي. وهو يتوافق مع تكرار توقف التنفس، كلياً أو جزئياً، أثناء النوم. وهي الحالة الرئيسية لاضطرابات الجهاز التنفسي المرتبطة بالنوم. ولا يزال انتشارها يتزايد بين عامة السكان. الهدف من هذه الدراسة هو القدرة على الرد على هذه المشكلة من خلال نتائج التحقيق الذي تم إجراؤه من خلال البحث عن الجزيئات وتعدد الأشكال الخاصة بها الأكثر انخراطاً في متلازمة توقف التنفس أثناء النوم.

**الطريقة:** هذه دراسة تحليلية تتضمن 92 مقالة علمية متاحة عبر الإنترنت تم نشرها بين 2005-2021، وهي مكتوبة باللغة الإنجليزية وتم إجراؤها على مجموعات سكانية من أصول عرقية مختلفة (الصين، الهند، اليونان، المملكة المتحدة، بولندا البرازيل، اليابان، والولايات المتحدة). قمنا بتحليلها. بعد استبعاد الدراسات التي لم تستوف معايير التضمين. بقيت 22 مقالة على 3 جزيئات: HTR2A, IL6, TNF $\alpha$  و تعدد أشكالها: (rs1800629) TNF $\alpha$  -308 G/A ، IL-6 -174 G/C (rs1800795) ، IL-6 -572 G/C (rs1800797) ، HTR2A 102 T/C (rs6313) ، HTR2A-1438 ، G/A(6311) .

**النتائج:** قمنا بتنفيذ المخططات الغابية لكل تعدد الأشكال الذي تكون الأنماط الجينية المقارنة مشتركة. لهذا، استخدمنا اختبار كوشران ومؤشر I<sup>2</sup> لقياس عدم تجانس الدراسات المختارة. أظهرت النتائج أن هناك دراسات وجدت ارتباطاً معنوياً بين SNP كل جزيء وخطر الإصابة بتوقف التنفس أثناء النوم، وأخرى لم تجد أي أهمية على الترددات الوراثية والأليلية.

**الخلاصة:** لقد سمح لنا إنجاز هذا العمل بتقوية العلاقة المحتملة بين تعدد الأشكال للجزيئات الثلاثة وانقطاع التنفس أثناء النوم والتي يمكن اعتبارها علامات على الاستعداد الوراثي للإصابة بتوقف التنفس أثناء النوم عند مختلف السكان حول العالم وتسلط الضوء على دورها في تطور هذه المتلازمة.

**الكلمات المفتاحية:** توقف التنفس أثناء النوم، المستقبلات، الانتروكين، تعدد الأشكال، مخطط الغابة، نسبة الأرجحية (OR)، عدم التجانس، مجال الثقة، IL-6 -174G/C (rs1800795)، TNF $\alpha$  -308G/A (rs1800629)، IL-6 -572 (CI) ، G/A(6311) ، HTR2A 102 T/C (rs6313) ، HTR2A -1438G/A (rs6311) .

**Abstract :**

**Objective :** Sleep Apnea Syndrome is a nocturnal respiratory disorder. It correspond to the repetition of total or partial respiratory arrest during sleep. It represents the main disorder of sleep-related respiratory disorders. Its prevalence is constantly increasing in the general population. The objective of this study is to answer this problem through the results of a survey carried out by the research of the molecules and their polymorphisms most involved in the sleep apnea syndrome.

**Method :** This is an analytical study of 92 scientific articles available online that were published between 2005-2021, written in English and carried out on several populations of different ethnic origins (China, India, Greece, United Kingdom, Poland, Turkey, Brazil, Japan, USA). We analysed them. After excluding studies that did not meet the inclusion criteria, 22 articles were left on 3 molecules : TNF  $\alpha$ , IL6, and HTR2A and their polymorphisms: TNF  $\alpha$  - 308 G/A (rs1800629), IL-6 -174 G/C (rs1800795), -572 G/C (rs1800797), and HTR2A-1438 G/A (rs6311), HTR2A 102 T/C (rs6313)

**Results :** We performed Forest plots for each polymorphism with common genotypes being compared. For this, we used the Cochrane test and the  $I^2$  index to measure the heterogeneity of the selected studies. The results showed that there were studies that could find a significant association between the SNP of each molecule and the risk of sleep apnoea, and others that did not find any significance on genotypic and allelic frequencies.

**Conclusion :** The completion of this work has allowed us to strengthen a possible association between the polymorphisms of the 3 molecules and sleep apnoea, which can be considered as markers of predisposition to sleep apnoea in various populations around the world and highlight their role in the development of this syndrome.

**Key words :** Sleep apnea, Receptor, Interleukin, Polymorphisms, Forest plot, Confidence interval (CI), Heterogeneity, HTR2A-1438 G/A (rs6311), HTR2A102 T/C (rs6313), IL-6 -174 G/C (rs1800795), IL-6 -572 G/C (rs1800796), TNF  $\alpha$  -308 G/A (rs1800629).

# **INTRODUCTION**

### **Introduction:**

Le syndrome d'apnée du sommeil a été reconnu comme un problème de santé commun, et l'augmentation des taux d'obésité a entraîné une nouvelle augmentation remarquable de la prévalence du syndrome d'apnée du sommeil (SAS), ainsi que des morbidités cardiovasculaires plus importantes (**Kim *et al.*, 2016**).

Il est caractérisé par un effondrement pharyngé répétitif pendant le sommeil et une somnolence diurne, qui touche 2 à 4 % des adultes d'âge moyen. Le diagnostic repose sur les symptômes cliniques de ronflement et de somnolence diurne, sur les constatations physiques d'un rétrécissement ou d'un collapsus des voies aériennes supérieures lors de la respiration (**Hagert *et al.*, 1999 ; Li *et al.*, 2004 ; Bayazit *et al.*, 2006**). Il s'accompagne d'une hypoxémie intermittente, d'un effort respiratoire accru et de troubles du sommeil (**Lan *et al.*, 2015**).

Le syndrome d'apnée du sommeil est considéré comme une maladie multifactorielle, affectée par de multiples gènes, facteurs environnementaux et caractéristiques anatomiques. Il a une composante génétique de longue durée ; de nombreuses études publiées ont été menées pour étudier l'association entre les variantes génétiques et le risque de syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) (**Cao *et al.*, 2014 ; Ding *et al.*, 2014**). Ces dernières années, la communauté scientifique s'est intéressée à la susceptibilité génétique de l'hôte au SAS. Certains polymorphismes mononucléotidiques (SNP) ont été suggérés comme facteurs de risque de SAOS ; cependant, certaines études ont donné des résultats incompatibles, voire contradictoires (**Lan *et al.*, 2015**).

Les études épidémiologiques menées à ce jour ont évalué l'association entre les variantes génétiques et la susceptibilité au syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), mais leurs résultats n'ont pas été concluants (**Sun *et al.*, 2015**). La méta-analyse est une approche quantitative utile pour synthétiser les données de différentes études sur le même sujet et fournir des conclusions plus fiables. (**Lan *et al.*, 2015**). Les divergences entre les méta-analyses globales précédentes et les résultats non concluants des études menées dans différentes populations nous ont incités à effectuer une méta-analyse pour une estimation plus précise de l'association entre les polymorphismes génétiques et le risque de SAOS. Nous avons donc réalisé une méta-analyse afin d'évaluer les SNP susceptibles de causer le SAOS dans différentes populations.

Dans cette étude nous avons effectué une recherche bibliographique, dont nous avons commencé par la recherche des molécules intervenant dans l'apparition de l'apnée du sommeil. Pour cela nous avons utilisé les mots clés suivants "polymorphisms", "sleep apnea".

L'analyse des articles nous a permis de sélectionner 3 molécules reconnues comme étant récentes intervenant dans le risque SAS, parmi nous avons : le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine 6 (IL-6) et le récepteur 5-hydroxytryptamine2A : TNF  $\alpha$ , IL6 et 5-HT2A.

Ensuite, nous avons entamé la deuxième partie de notre recherche bibliographique portant sur la sélection des polymorphismes pour chaque type molécule.

Le facteur de nécrose tumorale TNF- $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire pléiotropique qui exerce de multiples effets physiologiques, notamment un rôle dans la régulation du sommeil (**Krueger, 2008**). Des études antérieures ont bien établi que les patients atteints de SAOS ont des niveaux plus élevés de TNF- $\alpha$  circulant (**Ciftci et al., 2004 ; Li et al., 2010 ; Zamarron et al., 2008**). Le gène du TNF- $\alpha$  se trouve sur le bras court du chromosome 6 (6p21), à côté du complexe majeur d'histocompatibilité. Parmi les polymorphismes qui touchent cette cytokine nous avons le polymorphisme à la position du nucléotide -308G/A (rs1800629) dans la région du promoteur affecte l'expression du TNF- $\alpha$  au niveau de la transcription et de la post-transcription (**Wilson et al., 1997 ; Elahi et al., 2009**).

Dans le processus pathophysiologie de l'apnée du sommeil, Nous avons également exploité l'interleukine (IL) 6 qui est sécrétée par un certain nombre de cellules différentes (macrophages et lymphocytes activés), est l'une des cytokines pro-inflammatoires les plus typiques à avoir été étudiées. Le gène de l'IL-6 est situé sur le chromosome 7 (7p21), et l'inflammation est le principal stimulus de sa production (**Vgontzas et al., 1997 ; Kimoff et al., 2011**). Il a été démontré que les taux plasmatiques de l'IL-6, sont élevés chez les patients atteints de SAOS, (**Kimoff et al., 2011**). Deux polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) dans la région du promoteur de l'IL-6, -174G/C (rs1800795) et -572 G/C (rs1800796), sont associés à la transcription de l'IL-6 (**Fishman., 1998**), et ont fait l'objet de plusieurs recherches.

Et enfin le récepteur 5-HT2A appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G et contrôle la transduction du signal en activant la phospholipase C (**Conn et al., 1986**). Le gène du récepteur 5-HT2A est localisé sur le chromosome 13q14-21 (**Blairy et al., 2000**). Une variante fonctionnelle du promoteur du gène 5-HT2A pourrait modifier de façon différentielle



la transcription, affectant ainsi le nombre de récepteurs, Plusieurs polymorphismes ont été identifiés, y compris -1438 G/A (rs6311), 102 T/C (rs6313) qui sont en très fort déséquilibre de liaison (**Arranz *et al.*, 1998**).

Les objectifs ultimes visés par ce travail sont :

- La maîtrise de la recherche bibliographique approfondie afin d'identifier les molécules intervenant dans l'apnée du sommeil et l'exploitation de polymorphisme les plus étudiés ;
- Se familiariser avec les bases de données.
- L'analyse des articles scientifique selon les recommandations de la communauté scientifique en utilisant la méthode PQN adopté par le Guide francophone pour une analyse systématique des articles scientifiques (GFASAS) (**ANNEXE 1**), ainsi que la grille synthèse qui l'accompagne.
- La combinaison des résultats d'études multiples, c'est-à-dire la probabilité de détecter les relations ou les différences significatives entre variables en postulant qu'elles existent

**CHAPITRE I :**  
**ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE**

### Partie 01: Apnée du sommeil:

#### I.1. Historique :

Dès le **XIIX<sup>ème</sup> siècle**, certains écrits médicaux français mentionnent déjà un syndrome diagnostiqué : la « tombée de la lnette ». Il y est question d'une lnette enflée, d'un manque de sommeil et d'une santé générale altérée (**Guéran Maurice., 2015**).

**Au XIX<sup>ème</sup> siècle 1892 : W. Osler** « les enfants dont la respiration nocturne est bruyante, ronflante et entrecoupée de pauses, ont l'air stupide et des difficultés à répondre à des questions simples » (**Osler., 1892**).

**En 1956** : Le syndrome d'apnées du sommeil a été longtemps appelé sous le nom de « syndrome de Pickwick » en référence au roman de Charles Dickens. Ce dernier a en effet décrit très tôt la particularité de cette maladie au travers d'un personnage en surpoids qui ne cesse de souffrir de crises de somnolence incontrôlables (*The Pickwick Papers*) (**Guéran Maurice., 2015**).

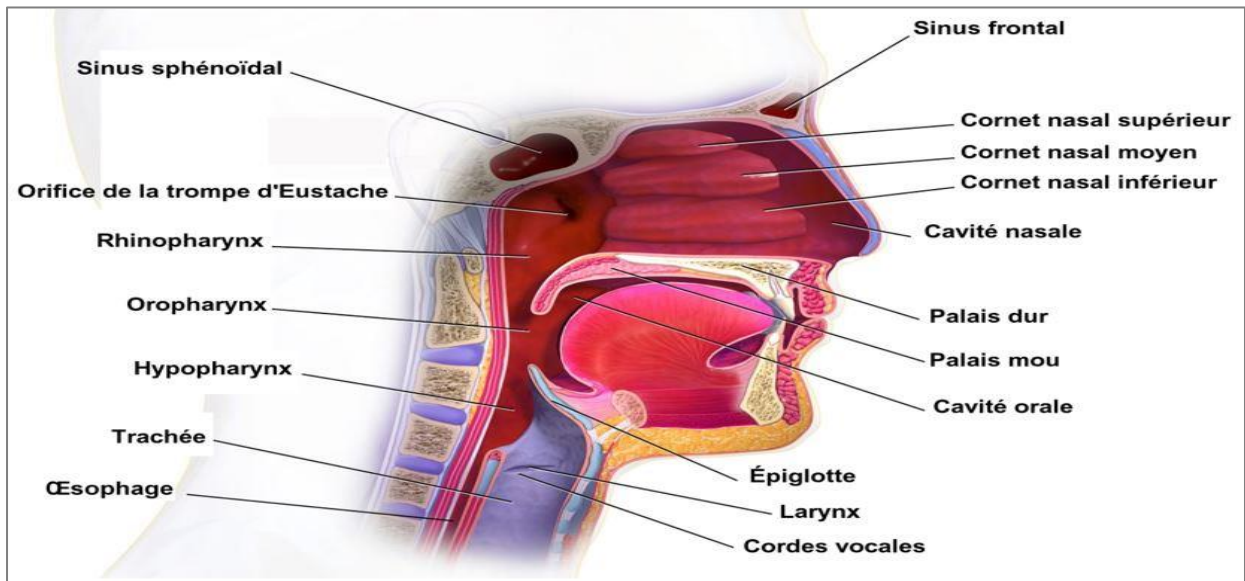
**En 1965 : Henri Gastaut**, un médecin biologiste et neurophysiologiste spécialiste de l'épilepsie, observe pendant le sommeil de patients touchés par le « syndrome de Pickwick » des arrêts répétés de la respiration. C'est à cette occasion qu'il lui donne le nom « apnée » (**Guéran Maurice., 2015**).

**En 1976** : le **Dr Christian Guilleminault**, neurologue français, est le premier médecin à définir le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) (**Guilleminault et al., 1976**).

**En 1981** : C'est en Australie, à l'autre bout du monde, que le Dr Colin Sullivan découvre et met en place le premier traitement non invasif de l'apnée du sommeil : la machine à pression positive continue (PPC) (**Sullivan et al., 1981**).

## I.2. Rappel anatomique :

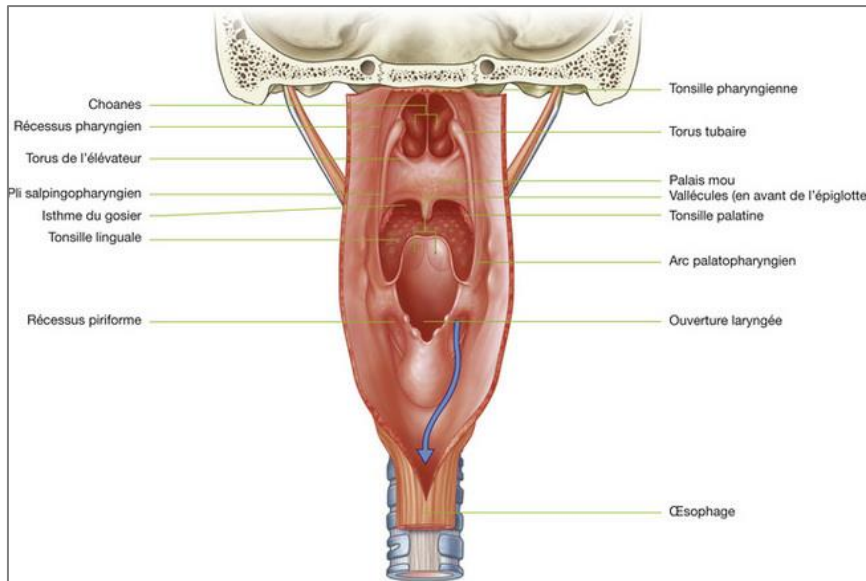
### I.2.1. Les voies aériennes supérieures (VAS) :



**Figure. 1** : Voies respiratoires supérieures. Coupe sagittale médiane de la tête et du cou  
(**Marieb et Hoehn., 2010**).

- **Les cavités nasales** : Représente l'élément anatomique de la pénétration de l'air par les narines, elles sont séparées par le septum nasal, l'arrière des cavités nasales communique avec le nasopharynx par les choanes (**Marieb et Hoehn., 2010**).
- **Le pharynx** : Le pharynx, en forme d'entonnoir, relie les cavités nasales et la bouche au larynx et à l'œsophage. Il s'étend sur une longueur d'environ 13 cm. La paroi musculaire du pharynx est entièrement composée de tissu musculaire squelettique, mais la composition cellulaire de sa muqueuse varie d'une section à l'autre. Le pharynx se divise en trois sections (**Marieb et Hoehn., 2010**).
- **Nasopharynx** : est situé à l'arrière de la cavité nasale, son épithélium est pseudostratifié cilié. La muqueuse de la partie supérieure de sa paroi postérieure contient les amygdales pharyngiennes ou végétations adénoïdes.
- **Oropharynx** : est situé à l'arrière de la cavité orale, et il communique avec elle par un passage arqué appelé isthme de gossier. L'épithélium devient squameux et stratifié (friction et irritation chimique des aliments). Les deux amygdales palatines sont enchâssées dans la muqueuse de l'oropharynx, dans les parois latérales du gosier ; l'amygdale linguale couvre la face postérieure de la langue.

- **Laryngopharynx** : est situé juste à l'arrière de l'épiglotte, il livre passage aux aliments et à l'air, il est tapissé d'un épithélium stratifié squameux.

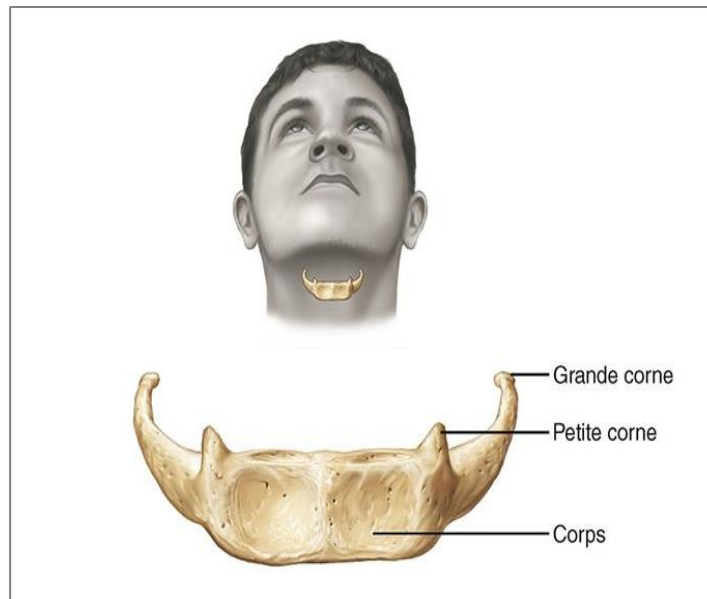


**Figure. 2** : Pharynx ouvert, vue postérieure (John T., 2015).

- **Le larynx** : Le larynx est une structure hautement spécialisée qui s'étend sur une longueur d'environ 5cm. Dans sa partie inférieure, il communique avec la trachée. Le larynx assure trois fonctions : les deux principales consistent à fournir un passage à l'air et à aiguiller l'air et les aliments, la troisième est la phonation. (John T., 2015).
- **La trachée** : La trachée s'étend du larynx jusqu'aux bronches principales sur une longueur de 10 à 12cm et un diamètre de 2cm. Elle est renforcée et maintenue ouverte par des cartilages en forme d'anneau, et sa muqueuse est ciliée. (John T., 2015).

### I.2.2. L'os hyoïde :

L'os hyoïde est situé juste sous la mandibule à l'avant du cou. C'est le seul os du corps humain qui ne s'articule pas directement avec un autre os et donc maintenu dans le cou par des ligaments. Il se compose d'un corps et deux paires de cornes. Il sert de base mobile à la langue et de point d'attache aux muscles du cou (Marieb et Hoehn., 2010).



**Figure. 3** : Os hyoïde (Marieb et Hoehn., 2010).

### **I.2.3. La langue :**

Est située sur le plancher de la bouche en regard de l'oropharynx et occupe la majeure partie de cavité orale lorsque la bouche est fermée. Elle est constituée de muscles squelettiques recouverts de muqueuse (Marieb et Hoehn., 2010).

### **I.3. La respiration :**

#### **I.3.1. Définition :**

La respiration ou ventilation pulmonaire, comprend deux phases (Marieb et Hoehn., 2010) :

- **L'inspiration** : période pendant laquelle l'air entre dans les poumons, elle est due à la contraction du diaphragme et des muscles intercostaux externes qui accroît les dimensions et le volume du thorax. À la suite de la diminution de la pression intra alvéolaire, l'air s'engouffre dans les poumons jusqu'à ce que la pression intra alvéolaire et la pression atmosphérique s'équilibrent.
- **L'expiration** : période pendant laquelle les gaz sortent des poumons quand la pression intra alvéolaire excède la pression atmosphérique, c'est essentiellement un mouvement passif consécutif au relâchement des muscles inspiratoires et à la rétraction des poumons.

### I.3.2. Contrôle de la respiration :

- **Un contrôle des muscles par le système nerveux :** L'activité des muscles respiratoires est contrôlée par le système nerveux. Tous ces muscles sont en effet connectés au bulbe rachidien par l'intermédiaire de (Nguyên., 2016) :
  - ✓ Nerfs intercostaux pour les muscles intercostaux.
  - ✓ Nerfs phréniques pour le diaphragme.
  
- **Une commande par les centres bulbaires et le cortex cérébral :** Les nerfs respiratoires sont commandés par des centres nerveux situés dans le bulbe rachidien. Ces centres possèdent une activité spontanée rythmique, responsable de la ventilation automatique. Une augmentation ou une diminution de leur activité permet en outre d'augmenter ou de diminuer les contractions des muscles respiratoires et de contrôler ainsi la ventilation pulmonaire (Nguyên., 2016).

Cependant, il est possible de modifier volontairement son activité respiratoire. Dans ce cas, la commande volontaire issue du cortex cérébral est prépondérante et prend provisoirement le dessus sur la commande involontaire (Nguyên., 2016).

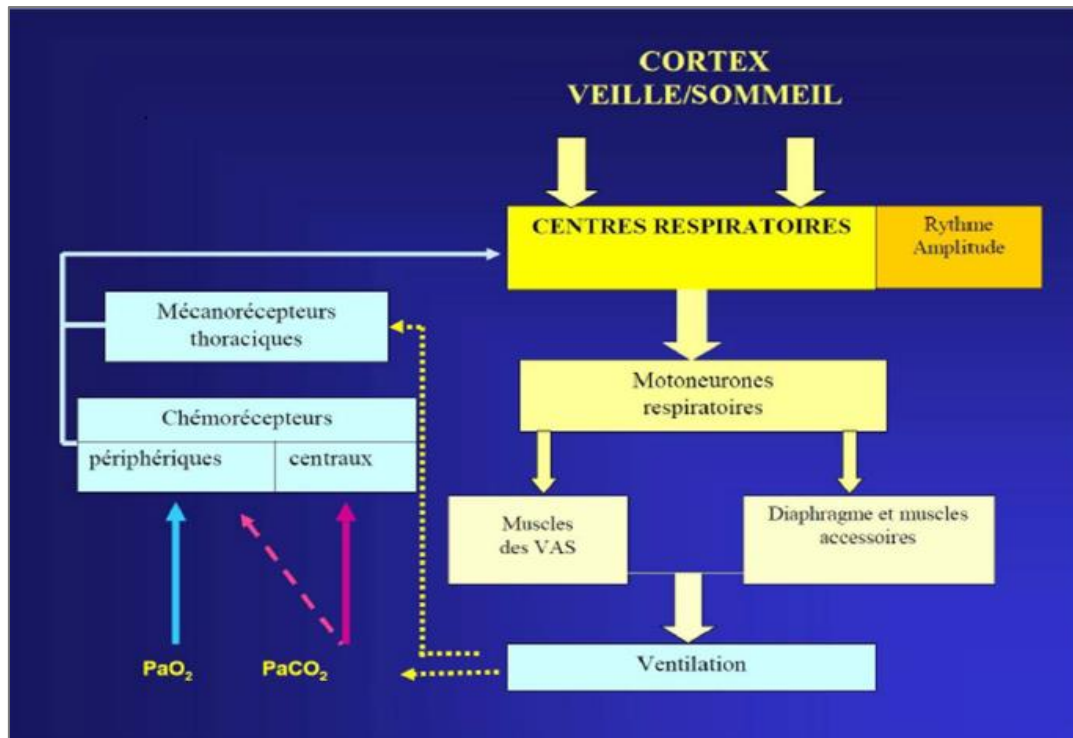
### I.3.3. Système de respiration :

Lors de la veille trois voies de stimulation lient l'activité musculaire du génioglosse, le plus puissant muscle dilatateur des VAS, à la respiration, aux conditions locales dans les VAS et à l'état soit de veille soit de sommeil (Nguyên., 2016) :

La première voie est celle des neurones respiratoires, responsables du rythme oscillatoire de la respiration. Ces neurones respiratoires sont situés dans le bulbe rachidien et entraînent une activation du génioglosse précédant de 50 à 100 ms celle du diaphragme. Cette « pré-activation » du génioglosse survient donc avant que la pression ne devienne négative dans les VAS

La deuxième voie est celle des mécanorécepteurs, récepteurs sensibles à l'étirement et à la dépression à l'intérieur des VAS, qui sont situés principalement dans le larynx ; ces mécanorécepteurs stimulent le nerf laryngé supérieur, qui stimule à son tour le muscle génioglosse

Enfin, la troisième voie est représentée par le stimulus de veille : les neurones excitateurs des circuits de l'éveil entretiennent et renforcent même la stimulation du génioglosse.



**Figure. 4** : Système de respiration (Drouot Et Paquereau., 2014).

#### I.4. Epidémiologie :

##### I.4.1. Prévalence :

La prévalence du SAOS dans la population générale semble assez homogène à l'échelle planétaire, elle est de 3 à 7% de la population adulte masculine et de 2 à 5% de la population adulte féminine. Les hommes sont en général plus touchés que les femmes jusqu'à l'âge de la ménopause, et la prévalence du SAOS augmente avec l'âge (Escourrou et Roisman., 2010).

En effet, une étude de cohorte de Young et al sur 5650 sujets âgés de 40 à 98 ans, étudiés par polysomnographie ambulatoire (Cf. Diagnostic) a montré une prévalence de 10% entre 39 et 49 ans alors qu'elle était de 20% chez les sujets âgés de 80 à 99 ans. Il faut noter également que cette forte prévalence chez le sujet âgé est associée à une comorbidité et mortalité non négligeables (Young *et al.*, 2002).

##### I.4.2. Mortalité :

Le SAHOS serait associé de manière indépendante à un risque de surmortalité par rapport à la population générale, d'après les données de la littérature. Cette morbi-mortalité serait principalement d'origine cardio-vasculaire, et également liée au risque accru en termes d'accidentologie (Gami., 2005 ; Marshall., 2008).



### I.5. Définition :

Les apnées du sommeil se définissent par des arrêts répétés de la respiration au cours du sommeil. Ces pauses respiratoires résultent le plus souvent d'un blocage au passage de l'air dans les voies aériennes supérieures, on parle alors d'apnées obstructives. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil est le plus fréquent (**Escourrou et Roisman., 2010**).

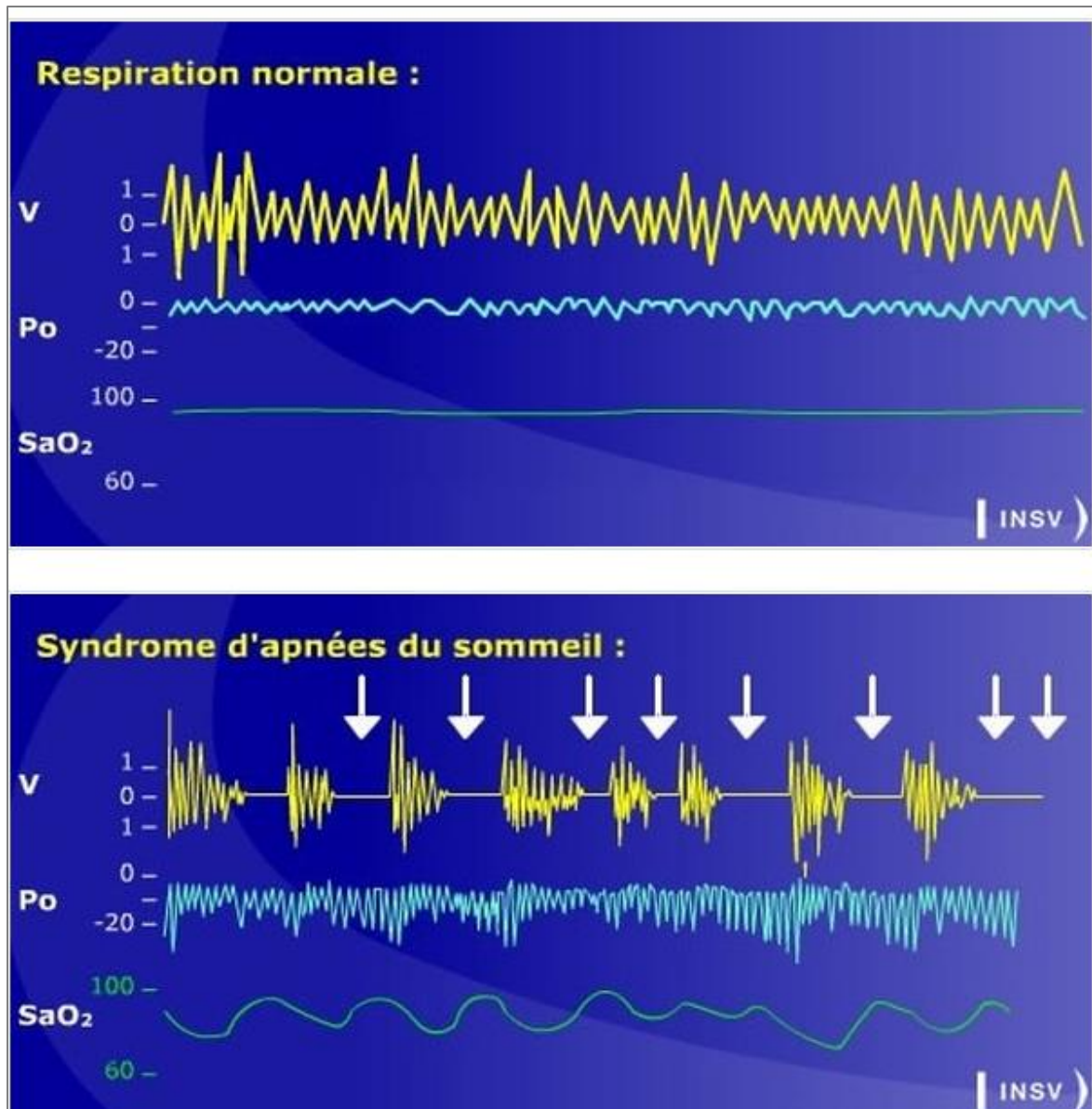
Il existe également des apnées de type central lorsque c'est une anomalie de la commande respiratoire par le système nerveux qui est en cause. D'autres peuvent être de type mixte, avec un début central suivi d'un mécanisme obstructif à la fin. Dans les apnées de type obstructif il y a persistance des efforts ventilatoires contrairement aux apnées de type central.

On définit donc par apnée l'arrêt complet du flux d'air pendant au moins 10 secondes, et il s'agit d'hypopnée quand le flux d'air est réduit pendant au moins 10 secondes, soit de 50%, soit de 30% associé à une désaturation ou à une réaction d'éveil (**Cassandra Mittenaere., 2015**).

Les enregistrements de la figure ci-dessous montrent qu'à chaque apnée il y a interruption de la respiration (V), chute du taux d'oxygène dans le sang (SaO<sub>2</sub>), et persistance des efforts respiratoires (Po).

On distingue trois types d'apnées (**Cassandra Mittenaere., 2015**) :

- Les apnées obstructives, les plus fréquentes (90 %), qui se traduisent par un arrêt du flux aérien, dû à l'obstruction des Voies Aériennes Supérieures (VAS), avec conservation des mouvements thoraco-abdominaux.
- Les apnées centrales, plus rares, qui se caractérisent par un arrêt de la commande respiratoire. Le flux d'air nasal ou buccal ainsi que les mouvements thoraciques et abdominaux s'arrêtent.
- Les apnées mixtes qui associent les deux précédentes : l'apnée débute par un mécanisme central auquel succède un mécanisme obstructif.



**Figure. 5** : Extraits d'enregistrements de la respiration au cours du sommeil  
(Cassandra Mittenaere., 2015).

La sévérité de l'apnée est déterminée en fonction de l'IAH, c'est-à-dire l'Index d'Apnées Hypopnées par heure de sommeil (Cassandra Mittenaere., 2015) :

- IAH entre 0 et 5/h → Pas de SAS
- AH entre 5 et 15/h → SAS léger
- IAH entre 15 et 30/h → SAS modéré
- IAH supérieur à 30/h → SAS sévère.

Un syndrome d'apnées du sommeil existe donc à partir d'un IAH supérieur ou égal à 5/heure.

Il est également important d'apprécier la capacité à s'endormir en journée, c'est-à-dire la somnolence diurne (**Christian *et al.*, 2016**) :

- **Légère** : Somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire ayant peu de répercussion sur la vie sociale ou professionnelle et apparaissant pendant des activités nécessitant peu d'attention (regarder la télévision, lire, être passager d'une voiture).
- **Modérée** : Somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire ayant une répercussion modérée sur la vie sociale ou professionnelle et apparaissant pendant des activités nécessitant plus d'attention (concert, réunion).
- **Sévère** : Somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire perturbant de façon importante la vie sociale ou professionnelle et apparaissant lors d'activités de la vie quotidienne (manger, tenir une conversation, marcher, conduire). Le niveau de sévérité du SAOS est défini sur la composante la plus sévère.

### **I.6. Facteurs de risque :**

Les patients apnéiques sont plus fréquemment des hommes, obèses, âgés de plus de 65 ans (**Escourrou et Roisman., 2010**).

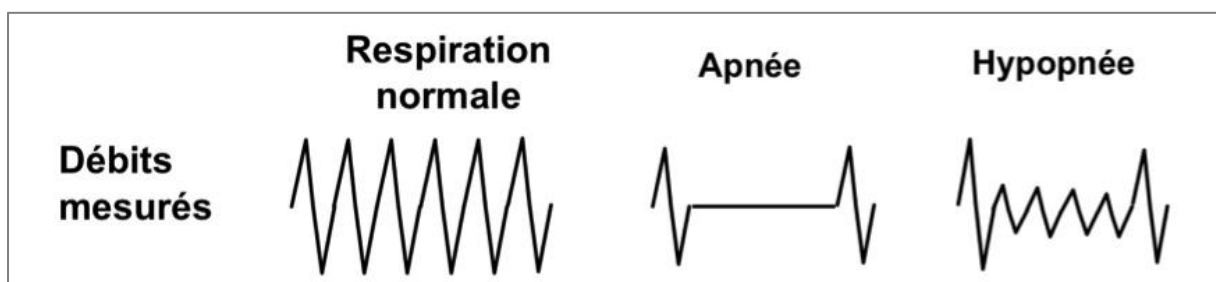
- **Obésité** : On estime qu'environ 60 % des porteurs d'un SAHOS ont une surcharge pondérale ou une obésité. Des données issues de la cohorte de Wisconsin montrent que la variation du poids est un déterminant important de progression (ou de régression) du SAHOS. Le périmètre cervical, secondaire à l'obésité, joue également un rôle dans la réduction des VAS au cours du SAHOS.
- **Sexe** : La prévalence du SAHOS est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (sex-ratio de 3/1), en raison probablement des différences morphologiques.
- **Âge** : La prévalence du SAHOS augmenterait avec l'âge, jusqu'à atteindre un plateau à 60 ans.
- **Génétique** : L'implication de la génétique ne fait plus aucun doute avec une part ethnique, héréditaire, anatomique au niveau crânio-facial... Par exemple, la prévalence du SAHOS n'est pas inférieure dans les pays Asiatiques à celle observée dans les pays Occidentaux, malgré un Indice de Masse Corporelle (IMC) plus faible, prévalence compensée par des anatomies crânio-faciales différentes (mandibules plus courtes).
- **Obstruction ORL** : Toute obstruction ou résistance nasale qui diminue le flux aérien nasal engendre une respiration orale (congestion nasale chronique, rhinite allergique

ou infectieuse). Par ailleurs, l'hypertrophie amygdalienne est l'étiologie la plus fréquente du SAHOS chez les enfants.

- **Alcool et tabac** : Plusieurs études ont démontré que la prise d'alcool proche du coucher majorait la survenue de troubles respiratoires nocturnes, et notamment la fréquence et la durée des apnées et/ou hypopnées. Le tabagisme actif est également un facteur de risque de SAHOS reconnu, secondairement à l'inflammation des VAS.
- **Reflux gastro-œsophagien (RGO)** : Le RGO serait un facteur aggravant du SAHOS, avec une causalité identique au tabac.
- **Iatrogènes** : L'usage des benzodiazépines et du sildénafil favorise le SAHOS, secondairement au relâchement musculaire produit. Les opioïdes et la méthadone favorisent les apnées centrales.
- **Facteurs hormonaux** : Certaines conditions comme la grossesse, l'acromégalie, l'hypothyroïdie, la maladie de Cushing et la polykystose ovarienne ont été associées au SAHOS dans de nombreuses études cliniques.

### I.7. Hypopnées :

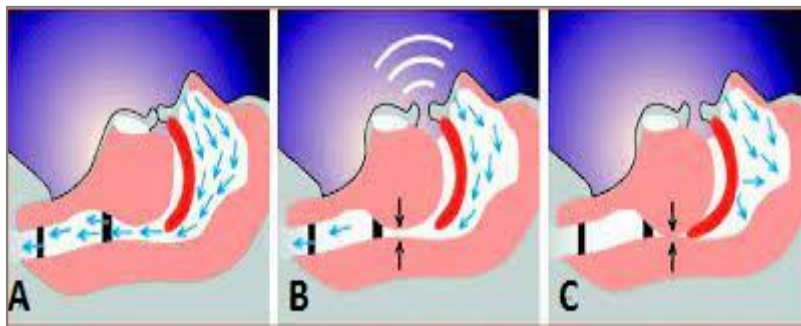
Une hypopnée est définie, soit par une diminution du flux respiratoire naso-buccal d'au moins 50% pendant plus de 10 secondes, soit par une diminution du flux respiratoire inférieure à 50% pendant plus de 10 secondes associée à une désaturation de l'hémoglobine artérielle en oxygène d'au moins 3% et/ou à un micro-éveil. Au même titre que les apnées, les hypopnées peuvent être obstructives, centrales ou mixtes. Les hypopnées obstructives surviennent lorsque l'obstruction des voies aériennes supérieures est partielle (**Pajaud., 2017**).



**Figure. 6** : Représentation graphique des différents types d'évènements respiratoires  
(**Chamillard., 2018**)

**I.8. Physiopathologie :**

Les apnées obstructives du sommeil sont dues à une obstruction des VAS secondaire au collapsus du pharynx. Étant donné le peu de support osseux dans cette région anatomique, les muscles dilatateurs du pharynx ont un rôle capital dans le maintien de la perméabilité des VAS. Le tonus de ces muscles est habituellement majoré pendant l'éveil afin de maintenir les voies aériennes ouvertes. Par contre, dans le Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS), pendant le sommeil, le tonus des muscles dilatateurs du pharynx diminue et, si l'anatomie y prédispose, une obstruction pharyngée se produit. (Ballivet de Régloix *et al.*, 2010).



**Figure. 7 :** Mécanisme schématique de l'obstruction des VAS au cours du sommeil.  
(Thierry *et al.*, 2005)

- A. Situation normale, sans obstacle, la respiration se fait librement.
- B. Obstacle partiel des VAS avec ronflement, voire hypopnée.
- C. Obstacle complet responsable d'une apnée.

On peut ainsi présenter de façon schématique la séquence des événements au cours d'une apnée obstructive (Ballivet de Régloix *et al.*, 2010) :

- **Première étape** : baisse du tonus des muscles dilatateurs pharyngés (génioglosse principalement), lors du passage de l'état de veille à celui de sommeil.
- **Deuxième étape** : en présence d'une telle hypotonie, le tonus du diaphragme génère une pression négative inspiratoire intra-pharyngée favorisant la succion des parois vers l'intérieur, ce qui augmente progressivement la résistance au flux aérien.
- **Troisième étape** : pour compenser, les muscles inspiratoires doivent augmenter leur contraction, ce qui aggrave l'obstruction.

- **Quatrième étape** : finalement, quand la force musculaire dilatatrice n'est plus en mesure de contrebalancer la pression négative générée par le diaphragme, le conduit pharyngé se collabe complètement.
- **Cinquième étape** : au cours des efforts inspiratoires suivant le collapsus, la pression générée par les muscles thoraciques (sous l'effet de l'hypoxie, et éventuellement de l'hypercapnie, causée par l'absence de ventilation alvéolaire) devient de plus en plus négative.
- **Sixième étape** : lorsqu'un niveau chimique ou mécanique suffisant est atteint, se produit une réaction d'éveil du système nerveux central (dit Arousal) et les muscles pharyngés dilatateurs (principalement le tenseur du voile et le génioglosse) sont activés et ouvrent le conduit pharyngé.
- **Septième étape** : la reprise ventilatoire provoque la disparition de l'hypoxie et le sommeil peut reprendre jusqu'à ce que le niveau critique soit atteint de nouveau.

### **I.9.Symptomatologie :**

Il est très fréquent que le patient ignore qu'il souffre d'apnées du sommeil, il a même rarement conscience de ronfler. Les signes cliniques nocturnes sont souvent remarqués par le partenaire (ou l'équipe de soins), en revanche les signes cliniques diurnes sont plus faciles à repérer pour le patient (**Cassandra Mittenaere., 2015**).

#### **I.9.1. Signes cliniques diurnes :**

- Réveil matinal difficile, asthénie matinale
- Céphalées matinales
- Somnolence diurne excessive
- Difficultés de concentration
- Troubles de la mémoire
- Troubles du comportement, irritabilité, parfois syndrome dépressif
- Troubles de la libido, impuissance
- Accidents de la vie courante et professionnelle

#### **I.9.2. Signes cliniques nocturnes :**

- Ronflements bruyants et irréguliers
- Apnées nocturnes (éveils en sursaut avec sensation d'étouffement ou pauses respiratoires constatées par le conjoint)

- Insomnie
- Sommeil agité (changements répétés de position)
- Sueurs nocturnes
- Nycturie, énurésie
- Angor, hypertension artérielle nocturne, arythmie.

### I.10. Dépistage :

Il existe à ce jour plusieurs questionnaires de dépistage de l'apnée du sommeil. On en dénombre trois principaux : le Stop-Bang questionnaire, le questionnaire de Berlin et l'Echelle de somnolence d'Epworth. Ils font appel aux symptômes majeurs du syndrome d'apnées du sommeil : le ronflement, la somnolence diurne et les apnées observées par l'entourage. Ces questionnaires permettent d'orienter les sujets ayant une forte suspicion de syndrome d'apnées du sommeil et justifient donc une exploration dans un laboratoire de sommeil. Avant de présenter les questionnaires, un point très important qui va amener le sujet à consulter son médecin traitant et remplir les questionnaires suivants est l'anamnèse ou l'interrogatoire de l'entourage. En effet, ce dernier joue un rôle important, c'est lui qui va signaler par exemple la présence de ronflements intenses, de pauses respiratoires nocturnes ou d'autres manifestations anormales qui vont pré-orienter le diagnostic vers le SAS et donc donner accès aux questionnaires suivants (**Ballivet de Régloix *et al.*, 2010**).

Tout d'abord le **Stop-Bang questionnaire (ANNEXE 2)**, il est concis et facile d'utilisation. En effet, il se compose de 8 questions auxquelles il faut répondre par « oui » ou « non ». Par exemple pour un score  $<3$ , c'est-à-dire de réponses positives sur les 8 critères proposés, le SAHOS peut être exclu. Par contre un score  $\geq 3$  a montré une grande sensibilité pour la détection du SAHOS avec 93% et 100% de SAHOS modéré et sévère. Donc un score de 5-8 indique une probabilité accrue de SAHOS modéré ou sévère (**Chung *et al.*, 2012**). Ce questionnaire est surtout utilisé en anesthésie comme outil de dépistage préopératoire d'apnées obstructive du sommeil (**Chung *et al.*, 2008**).

**Le questionnaire de Berlin (ANNEXE 3)** a été créé en avril 1996 lors de la première Conférence sur le sommeil organisé à Berlin. Il est actuellement le questionnaire le plus utilisé. Il bénéficie de plusieurs études mondiales sur sa valeur dans le dépistage du SAHOS. Ce questionnaire est fondé sur les principaux facteurs ou comportements à risques considérés comme fortement associés au SAHOS. Les questions portent donc sur les facteurs les plus connus et étudiés du syndrome d'apnées du sommeil. (**Tran Minh *et al.*, 2012**).

L'échelle de somnolence ou **questionnaire d'Epworth (ANNEXE 4)** cote les chances de somnoler ou de s'endormir de 0 à 3, dans 8 situations de la vie courante sur les 6 derniers mois. Cette échelle créée par Johns, un médecin hospitalier australien d'un service des troubles du sommeil, fournit une mesure du niveau général de somnolence diurne du sujet. Le patient remplit lui-même le questionnaire, un résultat supérieur à 10 est généralement accepté pour indiquer une somnolence diurne excessive. Afin d'optimiser le dépistage du syndrome d'apnées du sommeil, il vaut mieux associer ce questionnaire à un autre étant donné que celui-ci analyse uniquement la somnolence diurne. (**Johns., 1991**).

Enfin il existe d'autres questionnaires, toujours dans l'optique d'apprécier au mieux l'origine et l'importance des troubles du sommeil, moins connus ainsi que moins spécifiques du SAHOS et moins utilisés que les trois précédents qui sont les références incontournables (**Metlaine et Léger., 2011**).

### **I.11. Complication :**

Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil est à l'origine de nombreuses complications que l'on trouve notamment au niveau cardiovasculaire mais aussi métabolique, Ces complications mettent en jeu les fonctions vitales et sont susceptibles d'augmenter la morbidité et la mortalité liées à cette maladie.

#### **I.11.1. Les complications cardio-vasculaires :**

##### **▪ Hypertension artérielle :**

L'hypertension artérielle (HTA) est l'une des pathologies les plus fréquemment associées au SAHOS. Le risque d'HTA est d'autant plus élevé que le SAHOS est sévère.

L'étude de Lavie *et al.* (**Arzt *et al.*,2005**) retrouve une prévalence de 23% d'HTA dans le groupe IAH<10, de 46% lorsque l'IAH : 30-50, et de 54% pour les patients présentant un IAH> 50.

Le travail de Peppard *et al.* (**Coloma Navarro *et al.*,2016**) a montré que le SAHOS augmente le risque de développer une HTA dans les 4 ans dans une population de patients initialement normo tendus (OR = 2,89 ; IC95 :1,46 - 5,64).

Chez les patients atteints de syndrome d'apnées du sommeil, la tension artérielle est plus élevée au réveil qu'à l'endormissement (**Laaban., 2005**).

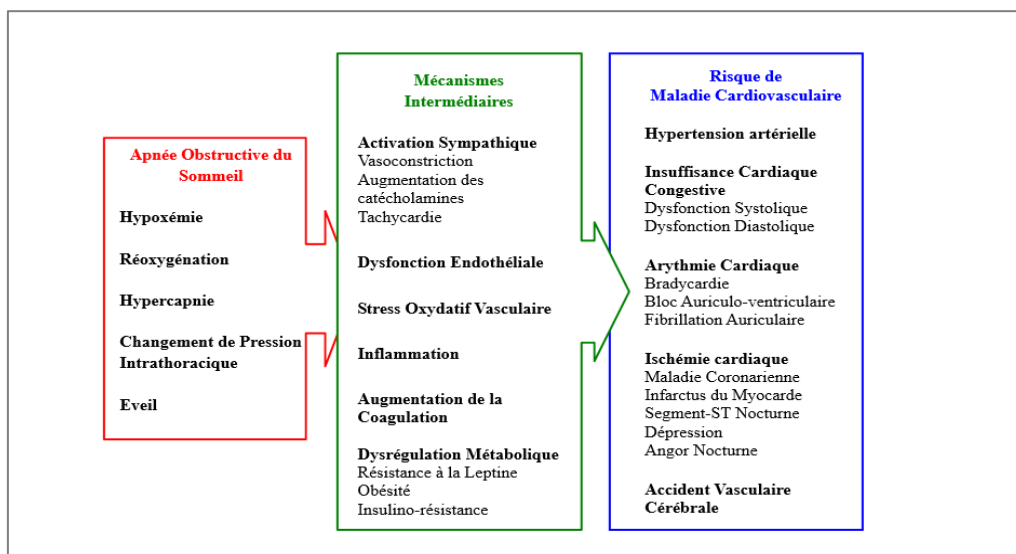


▪ **Insuffisance coronarienne et cardiopathies :**

La prévalence de la maladie coronarienne est plus élevée chez les patients ayant un SAHOS que chez des sujets non apnéiques, indépendamment de l'indice de masse corporelle et de l'âge. La prévalence du SAHOS est élevée, de l'ordre de 30 à 35 %, chez les patients ayant une maladie coronarienne, qu'il s'agisse d'un infarctus du myocarde, d'un angor instable ou d'un angor stable. (Vecchierini, Levy., 2003)

La physiopathologie semble liée à la vasoconstriction systémique en rapport avec l'activation du système nerveux sympathique par l'hypoxémie et l'éveil post-apnée, engendrant une augmentation de la post-charge ventriculaire gauche.

Le SAHOS peut favoriser le développement ou l'aggravation de la maladie coronarienne par des mécanismes directs qui impliquent en particulier le stress oxydatif, l'inflammation systémique et l'activation plaquettaire (Lavie *et al.*, 2000).



**Figure 8 :** Mécanismes de développement des complications cardiovasculaires associées au SAOS (Peppard *et al.*, 2000).

▪ **Accidents Vasculaires Cérébraux :**

Il a été démontré, d'après l'analyse de la Wisconsin Sleep Cohort, que le SAHOS pourrait précéder l'AVC ainsi que contribuer à sa genèse (Redline *et al.*, 2010) il existe un lien de cause à effet probable entre SAHOS et AVC, avec des mécanismes pluriels associant trouble de l'hémodynamique cérébrale, hypertension artérielle, trouble de conduction cardiaque, l'athérosclérose et une augmentation de l'activation plaquettaire (Shamsuzzaman *et al.*, 2003).

De plus une étude récente de la Sleep Heart and Health Study, portant sur 5422 participants non traités pour un SAHOS et sans antécédent d'AVC, a mis en évidence une association positive entre AVC ischémique et SAHOS chez les hommes avec un risque de 2,86 pour un IAH supérieur à 19 (**Shepard.,1992**).

### **I.11.2. Complications métaboliques :**

Selon certaines études, il existerait un lien entre SAHOS et syndrome métabolique, dyslipidémie, insulino-résistance (**punjabi et al.,2004**).

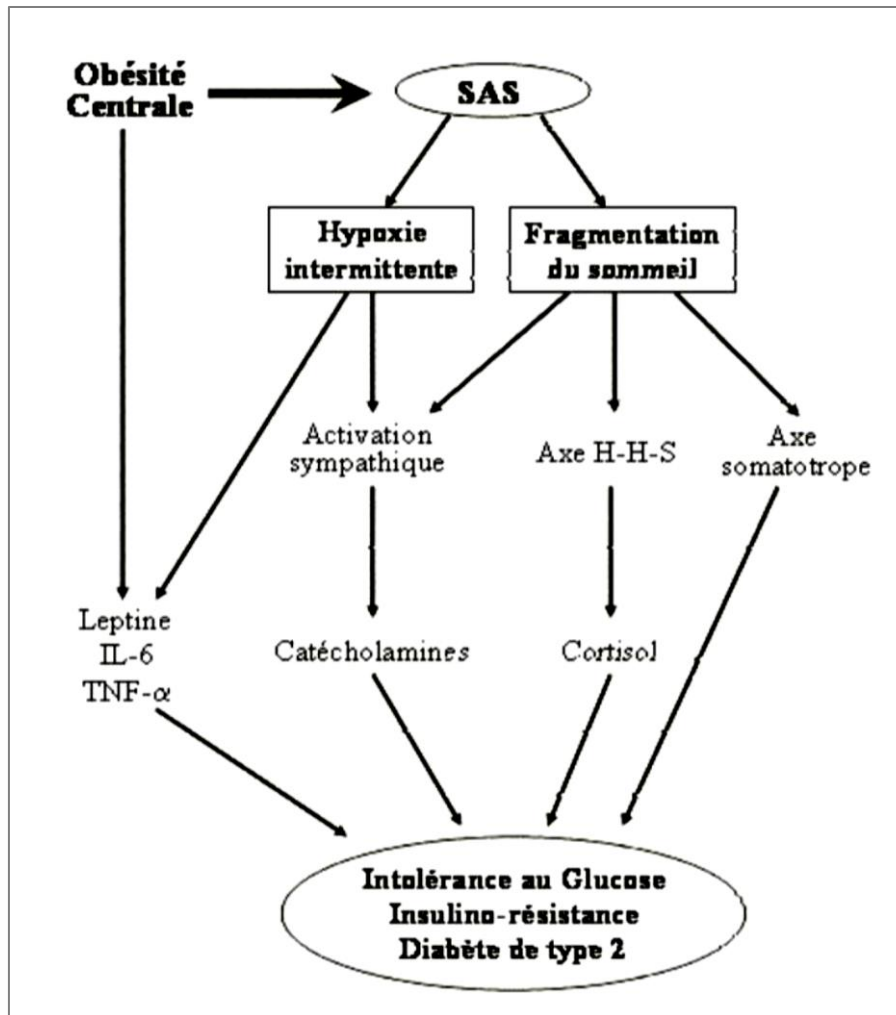
#### **▪ Diabète de type II :**

Il existe de nombreux cas de SAHOS associés à un diabète de type 2. D'après une étude réalisée chez les diabétiques, la prévalence des apnées du sommeil peut atteindre 23% (**West et al., 2006**) et jusqu'à 58% de troubles respiratoires du sommeil (**Rensick et al., 2003**).

D'après certaines estimations, environ 40% des personnes souffrant de SAHOS auront un jour le diabète (**Meslier et al., 2003**). Donc le SAHOS est associé à l'intolérance au glucose et à l'insulino-résistance, favorisant la survenue de diabète de type 2. Il apparaît comme un facteur de risque de diabète de type 2 indépendamment de l'obésité ou de l'âge (**West et al.,2006, Punjabi et al., 2004**).

Des études expérimentales ont mis en évidence l'implication du SAOS dans l'apparition d'une intolérance au glucose, d'une insulino-résistance et donc dans l'installation progressive d'un diabète de type 2, et ceci indépendamment de l'obésité. L'hypoxémie nocturne et la fragmentation du sommeil semblent, là encore, les principaux déterminants incriminés dans la dérégulation du métabolisme glucidique (**Meslier., 2007**). Ainsi, l'hyperactivité du tonus sympathique secondaire à l'hypoxie entraîne une libération de catécholamines proportionnelle à la sévérité des désaturations en oxygène. Ces catécholamines stimuleraient la glycolyse et la néoglucogénèse hépatique, responsable d'une augmentation de la glycémie et d'un hyperinsulinisme réactionnel. De même, l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien entraîne une hyperglycémie par l'élévation du taux de cortisol.

Enfin, un déficit de sommeil contribue indirectement au développement du diabète de type 2 par une augmentation du rapport ghréline / leptine, responsable d'une possible prise de poids et d'obésité, facteur de risque important d'insulino-résistance et de diabète. Ces multiples mécanismes sont en faveur d'un impact néfaste du SAOS sur le métabolisme glucidique (**Kessler et al., 2008**).



**Figure 9 :** Mécanismes physiopathologiques liant le SAOS et les troubles du métabolisme glucidique (Meslier., 2007).

▪ **Syndrome métabolique :**

Des études ont mis en avant le fait que les personnes souffrantes de SAS sont plus susceptibles d'avoir un syndrome métabolique (Gruber *et al.*, 2006). Et inversement, les personnes ayant un syndrome métabolique (SM) présentent un risque plus élevé de présenter un SAS (Lam *et al.*, 2006).

La prévalence du syndrome métabolique augmente avec l'âge de la même manière que celle du SAOS. Tout comme l'HTA, l'obésité et le métabolisme glucidique, l'impact du SAOS sur le métabolisme lipidique est largement décrit dans la littérature rapportant qu'une baisse des taux de HDL-cholestérol et une augmentation des triglycérides sont associés à un IAH croissant. La fréquence d'un syndrome métabolique chez les patients apnéiques est plus élevée que dans la population générale (Meurice., 2006).

### I.11.3. Les conséquences sur les hormones :

Il existe une baisse de la sécrétion de testostérone dont l'importance est directement dépendante de l'hypoxémie au cours du sommeil. Ce déficit en hormone mâle expliquerait la baisse de la libido et l'impuissance, fréquemment retrouvées chez les hommes ayant un SAS (**Laaban., 2005**).

On peut relever également, le nombre de mictions nocturnes déjà évoqué précédemment, ou nycturie, présente chez les personnes atteintes de SAS. Ce phénomène est lié à une augmentation du volume de production des urines provoquée par un excès de sécrétion d'un facteur auriculaire appelé le peptide natriurétique, favorisant la production d'urine (**Laaban., 2005**).

### I.11.4. Accidents de la route et du travail :

Selon plusieurs études, le risque d'accidents automobiles est augmenté d'un facteur de 2 à 3 chez les patients apnéiques. Plus d'un tiers de ces patients rapporte avoir déjà eu un accident (ou presque) lié à un endormissement pendant leur conduite. La survenue d'endormissement au volant est une des conséquences les plus importantes du SAOS, aussi bien pour le patient que pour les autres usagers (**Ouayoun., 2014**).

## I.12. Diagnostic :

Diagnostic de l'apnée du sommeil est une étape importante, surtout que cette pathologie est fréquente et sous diagnostiquée. D'après les données du Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2012, 4,9% de la population générale a déclaré avoir des symptômes évocateurs d'apnées du sommeil et 2,4% avait un SAHOS diagnostiqué (**Fuhrman et al., 2012**).

### I.12.1. Critère de diagnostic :

D'après les critères retenus par la SPLF, le syndrome d'apnée du sommeil se définit par un nombre d'apnées et/ou d'hypopnées supérieur ou égal à 5 par heure de sommeil, associé à d'autres signes (**HAS 2014**) :

- Soit une **somnolence diurne**, non expliquée par d'autres causes (notamment une insuffisance de sommeil, certaine pathologie comme la narcolepsie, la prise de médicament sédatif, ou encore certaines formes de dépression).

- Soit **au moins deux des symptômes parmi les suivants** : ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, sommeil jugé non réparateur, fatigue pendant la journée, difficultés de concentration, nycturie.

### **I.12.2. Critères de sévérité :**

La sévérité du SAOS est évaluée par deux composantes : l'index d'Apnées Hypopnées et le degré de somnolence diurne (**Escourrou *et al.*, 2010**).

- **L'index d'apnées / hypopnées :**
  - ✓ Un IAH compris entre 5 et 15 définit un SAOS léger.
  - ✓ Un IAH compris entre 15 et 30 définit un SAOS modéré.
  - ✓ Un IAH supérieur à 30 définit un SAOS sévère.
- **Somnolence diurne :**
  - ✓ Le SAOS est léger si une somnolence diurne survient lors des activités nécessitant peu d'attention (regarder la télévision, être passager d'une voiture, ...) et ayant peu de répercussion sur la vie sociale ou professionnelle.
  - ✓ Le SAOS est modéré en cas de somnolence survenant lors d'activités nécessitant plus d'attention (réunion, concert, ...) et ayant une répercussion modérée sur la vie sociale ou professionnelle.
  - ✓ Enfin, le SAOS devient sévère si la somnolence apparaît pendant les activités quotidiennes (Manger, marcher, conduire, discuter, ...) et quand la vie sociale ou professionnelle est perturbée de façon importante.

### **I.12.3. Principales méthodes de diagnostic :**

Le diagnostic est réalisé essentiellement par enregistrement du sommeil. Ce dernier confirme la suspicion et le dépistage réalisé grâce aux questionnaires et à l'interrogatoire de l'entourage, Il existe trois techniques d'enregistrement du sommeil, mis en œuvre par un médecin formé aux pathologies du sommeil :

#### **I.12.3.1. L'oxymétrie nocturne :**

L'oxymétrie nocturne consiste en l'enregistrement de la saturation transcutanée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) du patient durant le sommeil, au moyen d'un capteur disposé au bout du doigt ou sur le lobe de l'oreille (**Rieder *et al.*, 2009**).

L'inconvénient majeur de l'oxymétrie est qu'un résultat normal ne suffit pas à écarter le diagnostic de SAHOS. Ainsi, l'usage exclusif de cette méthode pour le diagnostic du SAHOS n'est pas recommandé. Néanmoins cet examen trouve son utilité en présence d'une forte probabilité pré-test de SAHOS pour un accès au diagnostic rapide (**philip *et al.*, 2008**).

### **I.12.3.2. La polygraphie ventilatoire nocturne :**

Cet examen est recommandé en première intention en cas de présomptions cliniques de SAHOS et en l'absence d'arguments pour un autre trouble du sommeil. L'enregistrement comprend au moins 4 signaux (**Ballivet de Régloix *et al.*, 2010**) :

- La mesure des débits aériens nasobuccaux par lunette nasale.
- L'étude des mouvements respiratoires, permettant de distinguer la nature des anomalies respiratoires (obstructive, centrale ou mixte).
- L'oxymétrie de pouls.
- La fréquence cardiaque encore appelée électro-cardiogramme (ECG).

Pour être dans les meilleures conditions d'enregistrement, cet examen doit être effectué, si possible, aux horaires habituels de sommeil du patient et doit comporter une durée minimum de 6 heures avec des signaux de qualité suffisante. Un des avantages majeurs de cette technique est la possibilité de réaliser l'enregistrement en condition non surveillée c'est-à-dire à domicile, chez des patients sélectionnés (**Recommandations pour la Pratique Clinique., 2010**).

### **I.12.3.3. Polysomnographie :**

L'examen de référence, le plus fiable et le plus utilisé pour le diagnostic des apnées du sommeil, est la polysomnographie (**Sériès., 2006**). Elle est réalisée dans un laboratoire du sommeil, par des techniciens spécialement habilités pour le faire.

Il permet d'étudier les principaux paramètres de la respiration ainsi que les paramètres neurophysiologiques pendant le sommeil. Les données enregistrées comprennent :

- **L'activité électrique du cerveau (EEG) :** par l'intermédiaire d'électrodes placées sur le cuir chevelu, permettant de détecter les micro-éveils.
- **Les mouvements oculaires (EOG) :** par des électrodes placées aux bords des yeux, détectent l'entrée en sommeil paradoxal.
- **L'activité électrique musculaire (EMG) :** grâce aux électrodes placées sous le menton ou sur les jambes.

- **L'activité cardiaque (ECG) :** par des électrodes sur la poitrine, montrant les perturbations possibles du rythme associées aux troubles respiratoires.
- **La saturation sanguine en oxygène** grâce à un oxymètre de pouls.
- **Les mouvements respiratoires** (par des sangles autour du thorax et de l'abdomen ou par la mesure de l'impédance thoracique, variable avec le mouvement de la respiration).
- **Le flux aérien** (capteur naso-buccal).

L'examen est réalisé dans une salle spécialement équipée. Il dure une nuit, souvent entre 20h et 7h.

### **I.13. Traitement :**

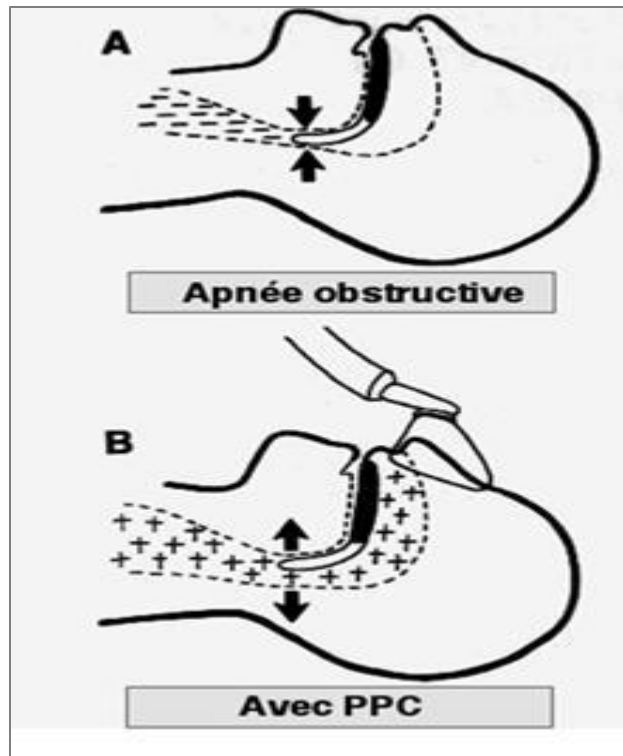
La stratégie thérapeutique dépend de la sévérité du syndrome. Ce terme de sévérité regroupe plusieurs notions telles que la fréquence des évènements respiratoires anormaux définie par l'IAH, l'existence et l'intensité d'une somnolence diurne et les éventuelles associations d'une comorbidité : cardiovasculaire, métabolique (**Escourrou 2011, Vecchierini, Levy. 2003**).

L'importance du traitement du SAHOS ne fait aucun doute tant les retentissements de la maladie sur la santé ainsi que sur les activités aux quotidiens sont néfastes, donc Chez tout patient atteint de SAOS, il est recommandé de donner des conseils hygiéno-diététiques

#### **I.13.1. Traitement par pression positive continue (ppc) :**

Le traitement de référence, le plus efficace et le plus communément utilisé (90% des cas) est l'appareillage à pression positive continue (PPC) appliquée aux voies aériennes (**Patel et al., 2003, Gagnadoux 2006**).

Le principe consiste à produire un effet « d'attelle pneumatique » (confère figure 11) sous la forme d'air en faible pression positive dans les voies aériennes supérieures. Cela permet d'éviter la dépression inspiratoire et donc l'inspiration peut se dérouler spontanément sans risquer d'entraîner de collapsus pharyngé (**Laaban 2005**).



**Figure 10 :** Principe de l'action de la Pression Positive Continue (APLCA 2014).

L'indication principale de l'utilisation d'une VPPC est le SAOS. Elle dépend de plusieurs facteurs : de la sévérité du SAOS non seulement en terme d'IAH, mais également en terme de retentissement clinique, de comorbidité et de la possibilité d'une alternative thérapeutique (Weitzenblum, Racineux.,2004).

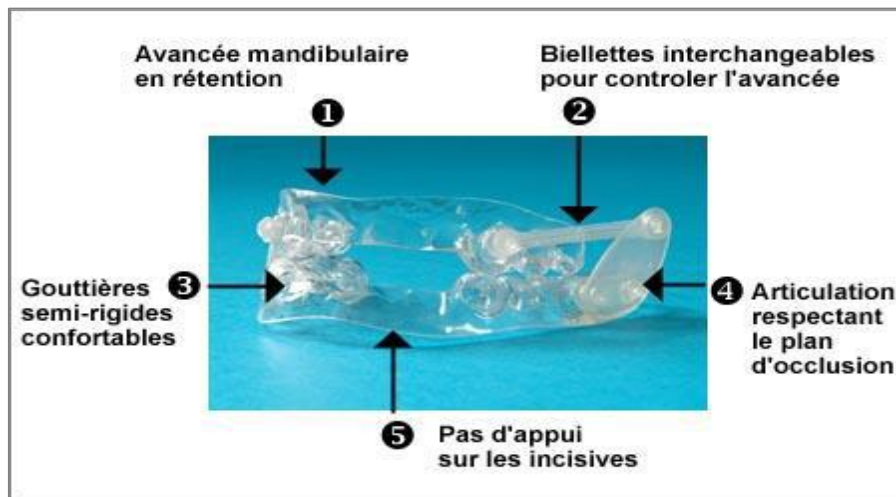
L'efficacité de la PPC repose essentiellement sur l'observance du patient. L'amélioration clinique des patients est corrélée à la durée d'utilisation de la PPC. Ainsi l'observance minimale serait comprise entre 3 et 4 heures par nuit, en dessous, les bénéfices cliniques disparaîtraient ou seraient insuffisants (Recommandations pour la Pratique Clinique. (2010). De plus, l'arrêt du traitement entraîne la reprise des apnées. Il suffit d'une nuit sans PPC pour voir réapparaître le symptôme phare du SAHOS, la somnolence diurne (Ballivet de Régloix *et al.*, 2010).

### I.13.2. L'orthèse d'avancée mandibulaire :

L'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) est un dispositif mécanique permettant de dégager le carrefour aéro-pharyngé propulsant la mandibule pendant le sommeil en prenant appui sur les maxillaires. L'HAS recommande, depuis 2014, l'OAM en première intention



lorsque l'IAH est compris entre 15 et 30, avec moins de 10 micro éveils par heure, et sans comorbidité cardio-vasculaire. Ceci au vu d'une efficacité, dans ce cas, similaire à la PPC avec l'avantage de présenter un coût moins élevé (**Haute Autorité de Santé, 2014**). Elles peuvent être indiquées en deuxième intention d'un SAHOS modéré ou sévère après refus ou intolérance de la PPC (**Haute Autorités de Santé, 2012**). L'OAM peut également être utilisée en alternance avec la PPC, les deux thérapies s'utilisant pendant le sommeil.



**Figure 11** : exemplaire d'une OAM (EID.2014).

### I.13.3. Les traitements chirurgicaux :

Les résultats les plus probants ont été obtenus grâce à la chirurgie d'avancement maxillo-mandibulaire. Mais il existe plusieurs possibilités pour la chirurgie du SAHOS et celles-ci dépendent de l'objectif recherché. Il peut être de :

- Diminuer les volumes des différentes structures causant l'obstruction telles qu'une résection vélaire, une résection de la masse linguale, ou encore remettre en tension les parois du pharynx.
- Rechercher à agrandir les VAS en réalisant une chirurgie d'avancée mandibulaire.
- Un court-circuit aux VAS en réalisant une trachéotomie.

Le choix du type de chirurgie est basé sur une fibroscopie nasale et du pharynx-larynx (**Chabolle F. 2014**)

### I.13.4. Traitements médicamenteux :

Il est recommandé de prescrire le Modafinil (Modiodal®) qui est un psychostimulant, chez les patients ayant un SAHOS avec persistance de somnolence diurne excessive. Et ceci

malgré un contrôle optimal du SAHOS par la PPC, avec une bonne observance vérifiée par polysomnographie et après avoir éliminé une autre cause de somnolence diurne (**Recommandations pour la Pratique Clinique.2010**).

## Partie 02: polymorphisme et apnée du sommeil:

### I. Le facteur nécrosant de tumeur alpha:

#### I.1. La découverte de TNF :

En 1975, le docteur Lloyd Old et ses collaborateurs au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York, ont étudié la « nécrose hémorragique » de tumeur produites par des endotoxines. Ils mirent en évidence que le traitement de souris ou lapin par le « bacille de Calmette-Guérin » (BCG) pendant 10 à 14 jours, suivit par une injection de lipopolysaccharides (LPS) conduisait au relargage dans la circulation d'une substance mimant l'action de nécrose de tumeur de l'endotoxine elle-même. Partant du fait que l'endotoxine ne peut pas tuer les tumeurs, ils en conclurent en une action indirecte menant l'hôte à relarguer une substance qu'ils nommèrent : Tumor Necrosis Factor (TNF) (**Beutler, Milsark *et al.*, 1985**). Plus tard, le TNF a été décrit comme étant un produit de macrophages activés par le LPS (**Beutler, Greenwald *et al.*, 1985**) et a été purifié en suivant sa capacité à lyser des cellules de fibrosarcome de souris (L-929).

En 1985, Anthony Cerami et ses collaborateurs ont notifié qu'un haut degré d'homologie existait entre la séquence N-terminale de la cachectine et la séquence Nterminale du TNF (**Beutler, Greenwald *et al.*, 1985**). De plus, la cachectine et le TNF ont tous les deux montré une importante activité de suppression de l'expression de la lipoprotéine lipase (LPL) et de lyse des cellules transformées prédisposées (**Beutler et Cerami ,1985**). En conséquence de ces recherches, le TNF a souvent été appelé cachectine.

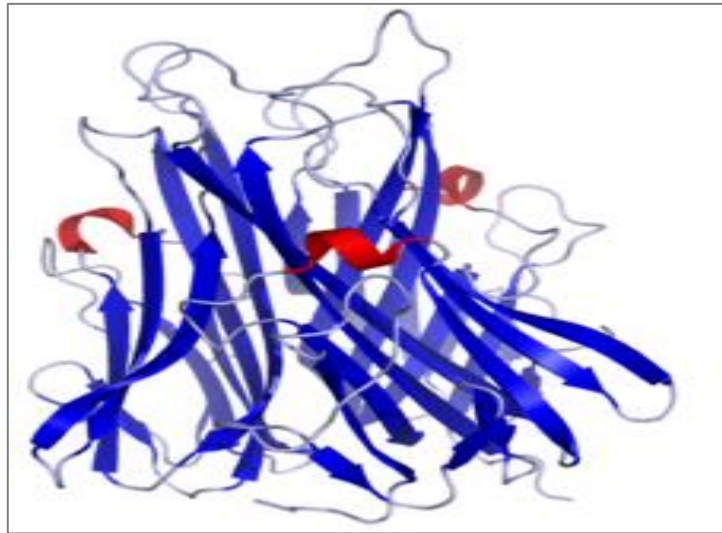
En outre, un second facteur avec des activités cytotoxiques similaires a été isolé dans les surnageants de Lymphocytes T et désignés Lymphotoxine  $\alpha$  (LT- $\alpha$ ). La purification et le clonage de cette protéine a révélé une ressemblance forte et une homologie avec le TNF et a été nommé TNF- $\beta$  (**Nedospassov *et al.*, 1986**). Plus généralement, le TNF- $\alpha$  est reconnu comme le membre phare d'une large famille de cytokines : la famille des ligands du TNF.

#### I.2. Structure du TNF- $\alpha$ :

Le TNF- $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire puissante considérée comme un facteur clé dans certaines maladies. C'est une protéine soluble active de 17 kDa issue de son précurseur transmembranaire active (26 kDa) tmTNF par l'action de l'enzyme convertase métalloprotéique TACE (TNF- $\alpha$ -converting enzyme). Le TNF est sécrété principalement par les macrophages (**Parameswaran et Patial, 2010**) et par plusieurs types de cellules telles

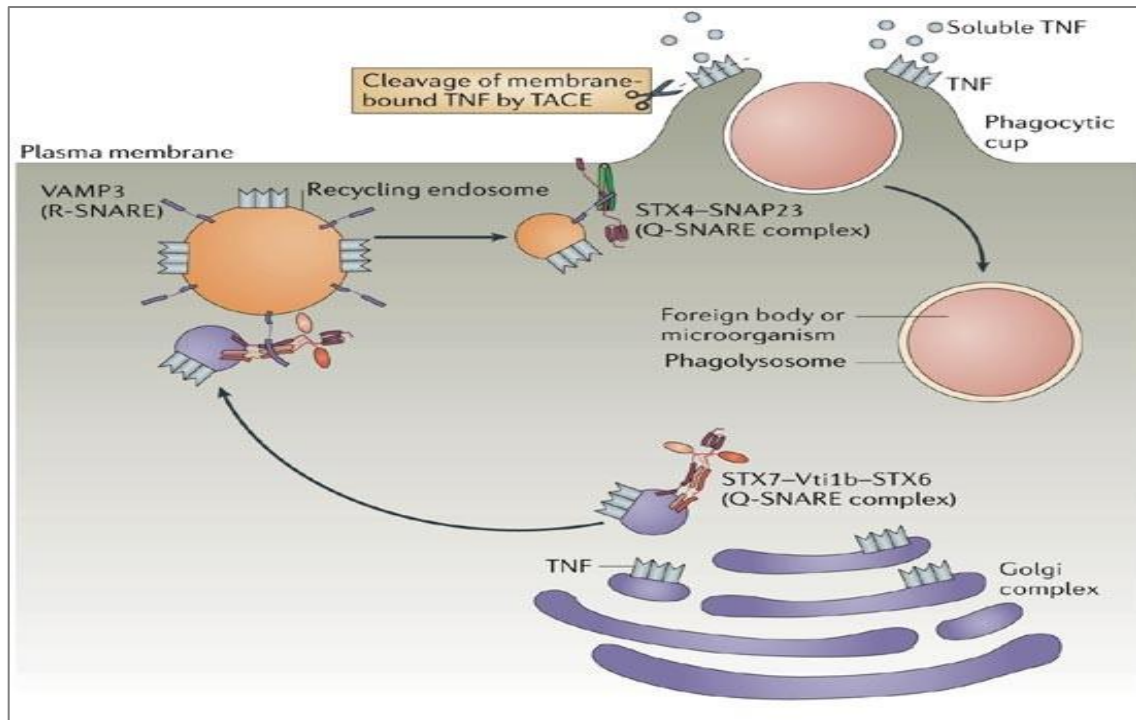
que : les lymphocytes T, les granulocytes, les cellules NK (natural killer), les neurones, les fibroblastes, les kératinocytes et les cellules musculaires lisses (**Tracey *et al.*,2008**).

Le TNF- $\alpha$  sous sa forme native est un homotrimère d'une masse moléculaire de 52kDa (**Fiers. 1991**). Chaque sous-unité est composée de deux feuillets  $\beta$  antiparallèles. Ces sous-unités sont reliées de manière « tête-bêche ». Le feuillet  $\beta$  accessible (partie externe) est riche en résidus hydrophiles alors que le feuillet interne est lui hydrophobe et contient le segment C-terminal localisé à proximité de l'axe central du trimère (**Wajant *et al.*,2003**). Les acides aminés impliqués dans la fixation aux récepteurs se situent des deux côtés de chaque « crevasse » présente entre les sous-unités. Cette structure suggère que le TNF- $\alpha$  fonctionne par fixation de 3 molécules réceptrices (**Fiers. 1991**).



**Figure.12 :** la structure 3D du TNF- $\alpha$  sous sa forme homotrimer native (**Eck et Sprang, 1989**).

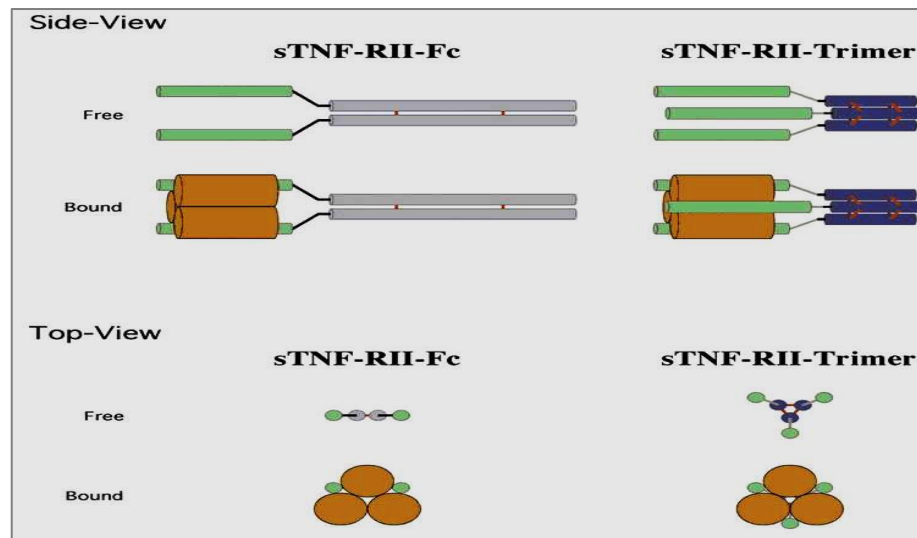
Il a été démontré que ces trimères sont déjà assemblés lors du transport du TNF alpha à la surface cellulaire (**Stow *et al.*, 2006**) Ce trimère soluble tend à se dissocier à des concentrations inférieures au nano molaire, perdant alors son activité biologique (**Wajant *et al.*,2003**).



**Figure.13:** la voie de sécrétion du TNF- $\alpha$  (Stow *et al.*, 2006).

### I.3. Les récepteurs du TNF- $\alpha$ :

Il existe deux récepteurs membranaires au TNF- $\alpha$  : le récepteur de type 1 (TNFR1 ou p55), qui promeut notamment l'apoptose, et le récepteur de type 2 (TNFR2 ou p75) (Vitkovic *et al.*, 2000). Les récepteurs du TNF- $\alpha$  jouent un rôle primordial dans la défense de l'hôte contre les pathogènes et l'apoptose (Dempsey *et al.*, 2003). Les gènes codant pour ces récepteurs se trouvent sur les chromosomes 12p13 (TNF-R1) et 1p36 (TNF-R2). Ces deux récepteurs sont co-exprimés dans la plupart des tissus, néanmoins, si TNF-R1 est exprimé constitutivement, l'expression de TNF-R2 est régulée aux niveaux transcriptionnel et post-transcriptionnel (Holtmann *et al.*, 2002).



**Figure.14 :** Représentation schématique de la forme trimérique du récepteur au TNF- $\alpha$  (paquet .2010).

### I.3.1. TNF-R1 :

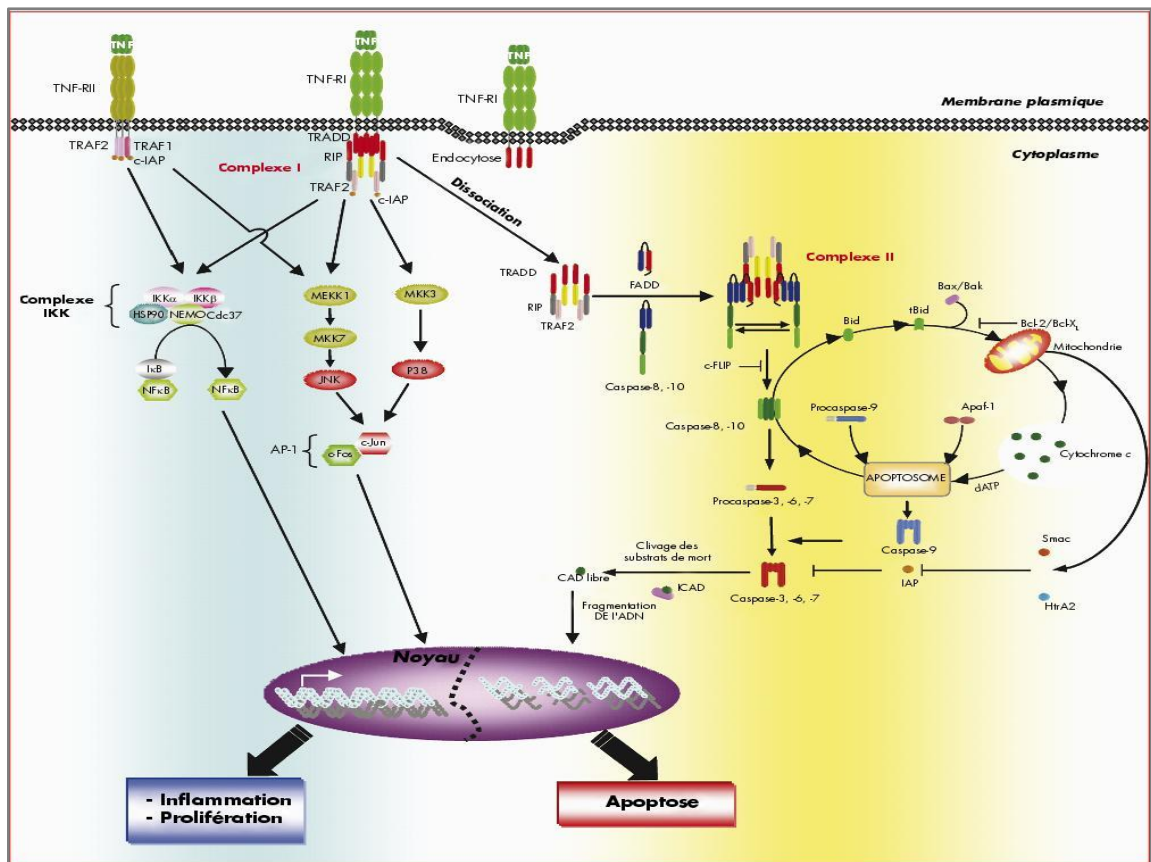
TNF-R1 est une protéine de 55kDa contenant 455 acides aminés (190 résidus pour la partie extra-cellulaire, 25 pour la partie transmembranaires et 220 pour le domaine cytoplasmique) (Loetscher *et al.*, 1990). Ce récepteur est exprimé à la surface de nombreuses cellules dont les monocytes et neutrophiles (Van der Poll *et al.*, 1995) ainsi que les cellules endothéliales (Paleolog *et al.*, 1994). Bien que ce récepteur soit retrouvé à la surface cellulaire, de grandes quantités sont également retrouvées au niveau de l'appareil de Golgi (périnucléaire) (MacEwan, 2002).

TNF-R1 est considéré comme le récepteur le plus important dans l'initiation des activités biologiques du TNF- $\alpha$ . Ce récepteur peut être activé aussi bien par les formes solubles et membranaires du TNF- $\alpha$ . La voie de signalisation cellulaire induisant l'apoptose est liée à la présence d'un « death domain » (DD) sur ce récepteur, ce DD est associé à un répresseur (silencer of death domain : SODD) temps que le récepteur n'est pas activé. Il existe 3 principales protéines adaptatrices liées à ce récepteur : TRADD, FADD et TRAF2 (Figure 17). Celles-ci sont à la base des voies de signalisation intracellulaires responsables des différentes activités biologiques du TNF.

### I.3.2. TNF-R2 :

TNF-R2 est une protéine de 75kDa contenant 461 acides aminés (240 résidus pour le domaine extracellulaire, 27 pour la partie transmembranaire et 173 pour le domaine

intracellulaire (Smith *et al.*, 1990 ; Bradley *et al.*, 1995). Comme pour le TNF-R1, ce récepteur est retrouvé à la surface d'un vaste panel de cellules dont les monocytes, les cellules endothéliales, les cellules de Langerhans (Wang *et al.*, 1996) et les macrophages (Galve de Rochemonteix *et al.*, 1996). Le TNF-R2 possède une affinité pour le TNF- $\alpha$  est 20 fois plus faible que le TNF-R1 et il est majoritairement activé par la forme membranaire de cette cytokine (Holtmann *et al.*, 2002). Contrairement au TNF-R1, il ne possède pas de DD mais il est capable de recruter les protéines adaptatrices TRAF1 et TRAF2 qui mènent à l'activation des voies NF $\kappa$ B et JNK (Dempsey *et al.*, 2003).



**Figure.15 :** Principales voies de signalisation modulées par les récepteurs au TNF- $\alpha$  (Hamaï *et al.*, 2009).

#### I.4. Le rôle de TNF $\alpha$ dans l'apnée du sommeil :

Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) est une cytokine qui est généralement sécrétée par mononucléaire-macrophage, cellules tueuses naturelles et autres cellules immunitaires (Holtmann *et al.*, 2002 ; MacKenzie *et al.*, 2003). Il joue un rôle crucial dans la défense de l'hôte et intervient dans la pathogenèse d'un large spectre de processus pathologiques tels que les cancers, les maladies infectieuses, maladies auto-immunes, maladies

cardiovasculaires et athérosclérose (**Nadeem et al., 2013**). Le TNF- $\alpha$  a été impliqué dans la réglementation de sommeil en activant les voies NF- $\kappa$ B, et conduisant à une régulation positive du récepteur de l'adénosine A1, la cyclooxygénase-2 et la NO synthase, qui pensaient être impliqué dans la régulation du sommeil (**Kheirandish-Gozal et Gozal, 2019 ; Krueger et al., 2001**) et, antagoniste du TNF- $\alpha$  s'est avéré atténuer les effets des perturbations cognitifs et comportementaux les perturbations améliorent ainsi la progression de la SAOS (**He, 2017 ; Walsh et al., 2012**).

Chez le sujet normal, elles ont un rythme circadien de sécrétion (**Minoguchi et al., 2020**). La diminution des interleukines est liée à une bonne nuit de sommeil et à un sentiment de bien-être le matin au réveil (impression de sommeil récupérateur). Lors du SAS, ces facteurs sont nettement augmentés, proportionnellement à l'existence d'une somnolence diurne excessive.

Le taux de TNF $\alpha$ , est corrélé au degré de déstructuration du sommeil, au degré de l'hypoxie. (**Ming et al., 2019**).

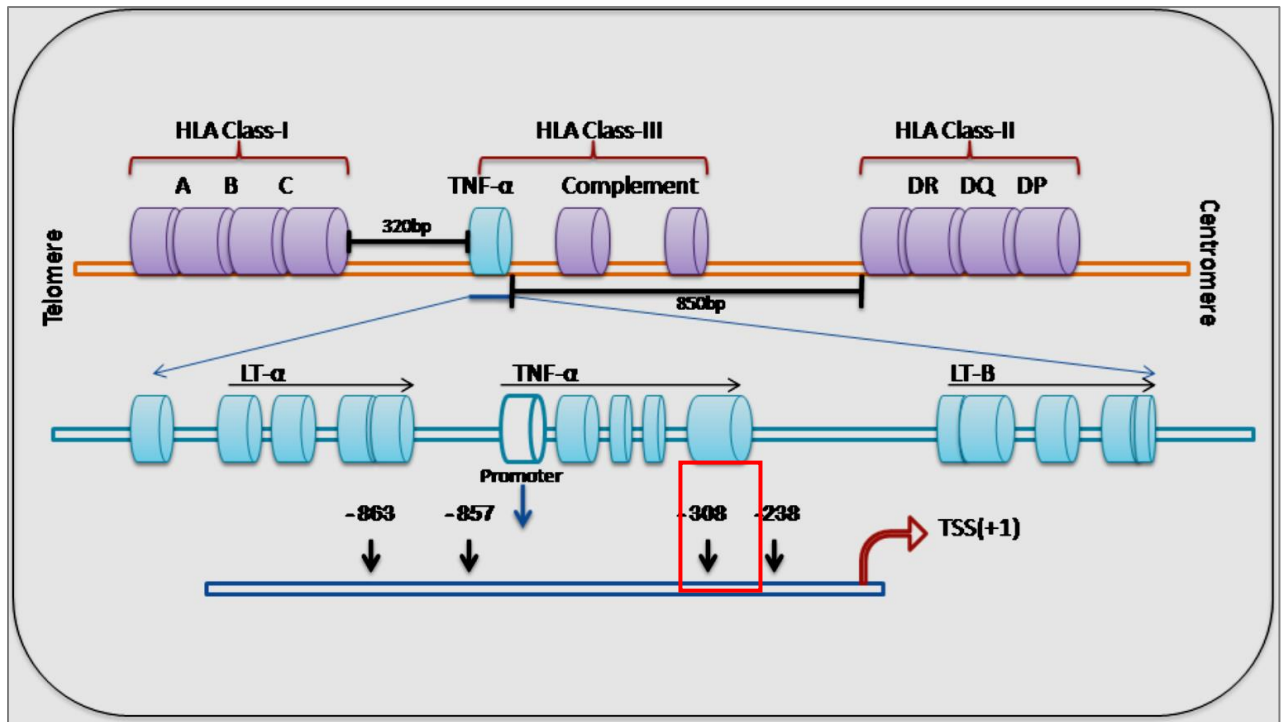
### **I.5. Le polymorphisme du TNF $\alpha$ :**

#### **I.5.1. Le polymorphisme TNF $\alpha$ -308 G/A :**

Le gène du TNF- $\alpha$  se trouve sur le bras court du chromosome 6 (6p21) à côté du complexe majeur d'histocompatibilité. Un polymorphisme au niveau de la position nucléotidique -308G/A dans la région promotrice affecte l'expression du TNF- $\alpha$  au niveau de la transcription et de la post-transcription. (**Wilson et al., 1997 ; Elahi et al., 2009**). C'est le SNP le plus étudié au niveau du promoteur du gène du TNFA (**Turner et al., 1995 ; Danis et al., 1995**).

Ce polymorphisme est caractérisé par la présence d'une base de guanine (G) ou d'une base d'adénine (A) qui sont définis comme le variant commun et l'allèle moins commun, respectivement. (**Huang et al., 2012**) ce qui entraîne une liaison différentielle des facteurs nucléaires, conduisant à une augmentation de six à sept fois du taux inductible de la transcription du gène TNF- $\alpha$  (**Paskulin et al., 2011**).





**Figure.16 :** Localisation génétique des SNPs du TNF $\alpha$  au niveau du chromosome 6.

D'après (Pujhari *et al.*, 2012).

## II. Interleukine 6:

### II.1. La découverte de l'IL 6 :

L'importance d'une coopération cellulaire entre les lymphocytes T et lymphocytes B durant la production d'anticorps a été décrite en 1968 (Miller *et al.*, 1968, Claman *et al.*, 1968). Les recherches menées par la suite pour identifier d'éventuels facteurs solubles produits par les lymphocytes T induisant la prolifération et la différenciation des lymphocytes B ont contribué à l'isolement de l'interleukine-6 (IL-6) par la suite.

Parallèlement à ces travaux, la même protéine a été isolée simultanément par d'autres équipes intéressées par des processus biologiques aussi différents que la croissance des plasmocytomes. De souris, ou la production des protéines de la phase aiguë par les hépatocytes. Pas moins de 36 dénominations ont été initialement attribuées à l'IL-6, témoignant de son action pléiotrope. Par exemple, parmi les différents acronymes, on peut citer : BCSF-2 (B cell stimulatory factor-2), IFN- $\beta$ 2 (interféron- $\beta$ 2), HSF (hepatocyte stimulating factor), mgI-2A (macrophage granulocyte inducer type 2), thrombopoïétine, entre autres (Hirano *et al.*, 1988, Shabo *et al.*, 1988).

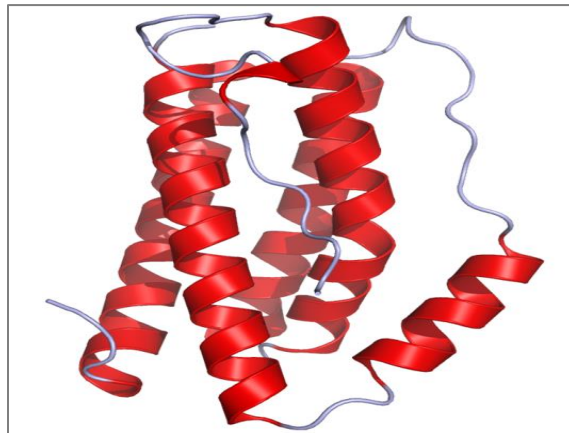
En 1986, l'ADNc de l'un de ces facteurs a été cloné et étudié (Noma *et al.*, 1986 Hirano *et al.*, 1988). Par la suite, plusieurs équipes ont proposé d'unir les différentes dénominations sous le nom d'IL-6 afin d'éviter toute confusion (Poupart *et al.*, 1987, Yasukawa *et al.*, 1987). Cette terminologie fut adoptée définitivement lors d'une conférence qui s'est tenue à New York en décembre 1988 (Ann N<sup>o</sup>Y Acad Sci 1989).

### II.2. La structure de l'IL-6 :

L'IL-6 est une glycoprotéine de 26 kDa qui comporte 212 acides aminés constituant quatre chaînes alpha. Son gène est situé sur le chromosome 7p21 chez l'homme. (Assier *et al.*, 2010).

L'IL-6 est synthétisée sous forme d'un précurseur, puis clivée et libérée par des protéases encore inconnues (Scheller *et al.*, 2006). La production d'IL-6 n'est pas constitutive. Elle est induite de façon transitoire en réponse à une stimulation du système immunitaire, notamment par les cellules de l'immunité innée cérébrale. (Charlotte Madore., 2013).

Elle appartient à une grande famille de molécules, dont l'IL-11, le granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), le leukemia inhibitory factor (LIF) ou le ciliary neurotrophic factor (CNTF) qui présentent des similarités de structure tridimensionnelle et qui partagent une même sous-unité de récepteur appelée Glycoprotein 130 (GP130) (Akira, 1997).



**Figure.17 :** structure de l'IL-6 (Somers *et al.*, 1997).

### II.3. Origine et cibles cellulaires de l'IL-6 :

#### II.3.1. Origine :

L'IL-6 est une cytokine qui peut être produite par les cellules immunitaires mais également par un grand nombre d'autres cellules (chondrocytes, ostéoblastes, cellules  $\beta$

pancréatiques, thyrocytes, fibroblastes...) en réponse à des stimuli très divers (**Kamimura et al., 2003**).

### II.3.2. Les Activités d'IL-6 :

L'IL-6 stimule la production d'anticorps par les lymphocytes B (d'où l'appellation : "B cell stimulatory factor-2", BCSF-2). Cette activité a été confirmée chez les souris transgéniques pour l'IL-6 qui surexpriment l'IL-6 et ont une stimulation plasmocytaire massive dans la rate et les ganglions. À l'inverse, des souris, dont le gène codant pour l'IL-6 a été inactivé, infectées par le VSV ("vesicular stomatitis virus"), sont pratiquement incapables de monter une réponse anticorps anti-virus (**kopf et al., 1994**).

Il a également été montré très tôt que l'IL-6 induisait la différenciation de précurseurs myéloïdes, d'où l'un des noms initialement attribués ("macrophage granulocyte inducer type 2", mgI-2A). (**Assier et al., 2010**).

Il a été montré que l'IL-6 pouvait stimuler la prolifération et la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques en induisant la production d'IL-2 et de son récepteur. L'IL-6 stimule également la prolifération des thymocytes et pourrait jouer un rôle dans leur développement au sein du thymus (**Bertagnolli et al., 1991**).

L'IL-6 joue un rôle très important dans la dégradation de l'os et du cartilage. Le renouvellement et le maintien de la masse osseuse dépendent d'un équilibre entre résorption osseuse par les ostéoclastes et reconstruction par les ostéoblastes. La perte de cet équilibre peut alors se manifester par une ostéoporose. Il a été montré *in vitro* que l'IL-6 agit sur cet équilibre en faveur de la dégradation osseuse en induisant surtout la différenciation des ostéoclastes (**Jilka et al., 1992**).

### II.4. Le récepteur et la voie de signalisation de l'interleukine 6 :

L'action d'IL-6 requiert la présence d'un récepteur spécifique, GP80 (ou IL-6R $\alpha$  pour IL-6 receptor, ou CD126) et d'un récepteur adaptateur ubiquitaire GP130 (ou IL-6R $\beta$  ou CD130) (**Hibi et al., 1990**). Le récepteur de l'IL-6 est constitué de deux chaînes polypeptidiques (**Taga et al., 1989**), une chaîne de 80 kDa, spécifique de l'IL-6 (IL-6R), qui est associée à la gp-130, protéine permettant la transduction intracellulaire du signal (**Le Goff et al., 2010**).

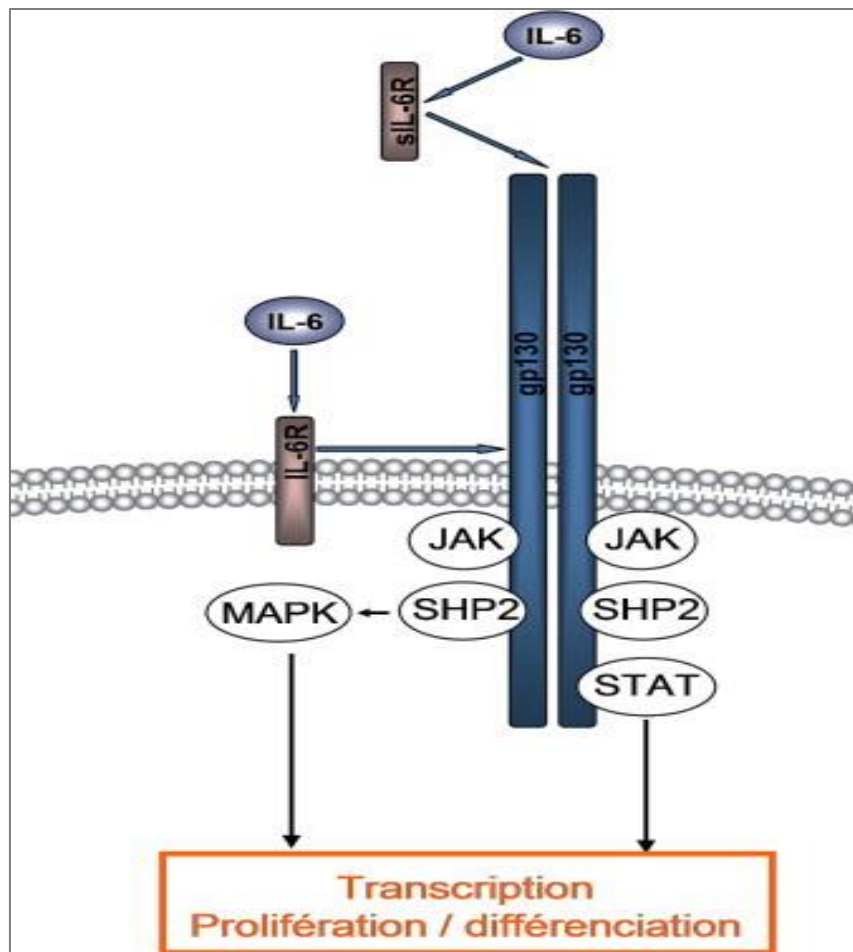
GP80 joue un rôle mineur dans la transduction du signal de l'IL-6, son domaine cytoplasmique ne possédant que 82 acides aminés. GP130 une glycoprotéine transmembranaire de 130kDa dont le domaine cytoplasmique contient plusieurs motifs impliqués dans la signalisation intracellulaire, notamment une séquence YSTV SHP-2 pour le recrutement de protéine tyrosine phosphatase-2 et une séquence YxxQ pour le recrutement des Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT). GP130 contient également des régions requises pour le recrutement de protéine tyrosine kinase appelées Janus Kinase (JaK).

Après activation par une cytokine, le domaine FNIII du récepteur change de conformation et se met dans une position correcte de proximité et d'orientation qui autorise sa transphosphorylation par des JaKs (**Casenave 2012**).

Classiquement, l'IL-6 forme un complexe avec GP80. Ce complexe IL-6/GP80 s'associe à GP130 entraînant l'homodimérisation de GP130 et la formation de l'hexamère composé d'un dimère d'IL-6, un dimère de GP80 et un dimère de GP130 (**Boulanger et al., 2003**). L'homodimérisation de GP130 conduit à l'activation de la voie de signalisation de l'IL-6 (**Scheller and Rose-John 2006**).

Il a été décrit que la formation du complexe IL-6/GP80/GP130 entraîne leur phosphorylation réciproque par l'activation de la kinase JaK2 (**Duhe et Farrar 1998**). Les JaKs sont des protéines possédant une activité tyrosine kinase. Cette famille est composée de quatre membres (JaK1, JaK2, JaK3 et Tyrosine Kinase-2 (TyK2)). Les protéines JaKs possèdent un domaine kinasique et un domaine catalytique pseudo-kinase inactif, elles se fixent sur GP130 via le domaine amino-terminal FERM.

Après leur fixation sur le récepteur, les protéines JaKs sont activées et phosphorylent GP130, créant ainsi un domaine d'ancrage permettant le recrutement et la phosphorylation de STAT1 et STAT3, protéines signalisantes de l'IL-6 (**Sanz et al., 2008**). La phosphorylation de STAT3 sur le résidu Tyrosine (PSTAT Y705) induit la formation d'homodimères (STAT3-STAT3) ou d'hétérodimères (STAT3-STAT1) (**Henry et al., 2009**) qui migrent du cytoplasme vers le noyau pour réguler la transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et la différenciation.



**Figure.18 :** La liaison de l'interleukine (IL)-6 à son récepteur (Le Goff *et al.*, 2010).

## II.5. Le polymorphisme de l'IL-6 :

### II.5.1. Le polymorphisme IL-6 -174 G/C (rs1800795) :

Le gène IL-6 Rs 1800795 chez l'homme est situé sur le bras court du chromosome 7 (Rasmussen *et al.*, 2013). Le SNP le plus étudié au niveau du gène de l'IL-6 est situé au niveau du promoteur en -174G>C (Ghesquières 2010), qui est situé entre la protéine de liaison de l'élément sensible à l'AMPC et le domaine de liaison de la C/EBP-b (Fishman *et al.*, 1998).

Le polymorphisme mono nucléotidique -174C/G (SNP) influence la régulation transcriptionnelle de l'IL-6 et les taux plasmatiques d'IL-6 (Fishman *et al.*, 1998) dont

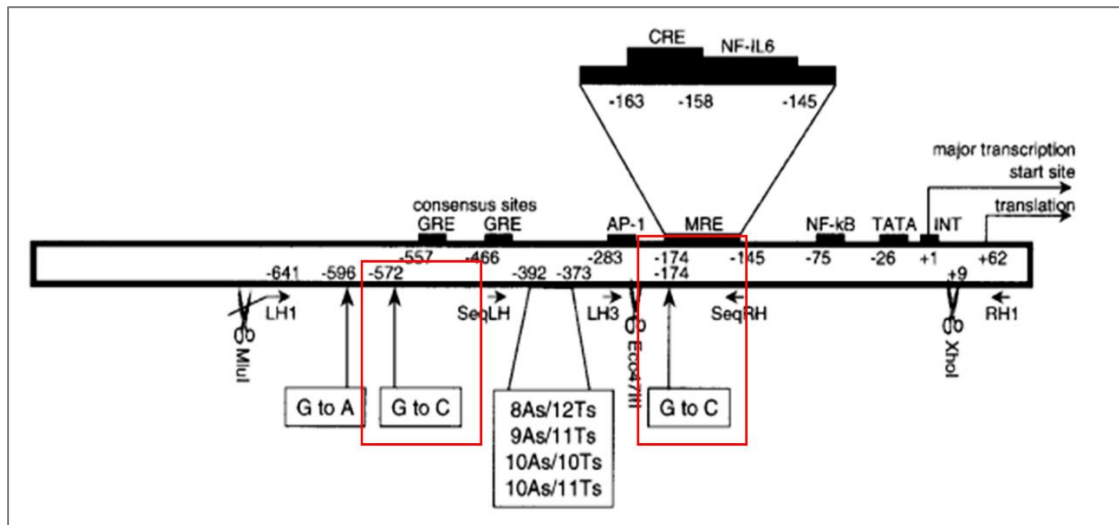
L'homozygote de l'allèle G (génotype GG) du rs1800795 a été associé à des concentrations plus élevées d'IL-6 augmentant la réponse immunitaire (Larcombe *et al.*, 2008 ; Nadeem *et al.*, 2017).

Le polymorphisme -174 (G/C) affecte la production d'IL-6 : le G en position 174 (transition C vers G en position -174) augmente la production d'IL-6, tandis que le C en position

174 (transition G vers C en position -174) diminue la production d'IL-6. (Ishihara *et al.*, 2002 ; Baran *et al.*, 2008).

### II.5.2. Le polymorphisme IL-6 -572 G/C (1800796) :

Le polymorphisme rs1800796, également appelé -634G/C ou -572G/C, est une substitution située en 5' dans la région promotrice du gène de l'IL-6. Il a été démontré qu'il contribue à la régulation fonctionnelle de l'expression du gène (Terry *et al.*, 2000).



**Figure.19 :** Localisation génétique des SNPs du IL 6 au niveau du chromosome 7 d'après (Terry *et al.*, 2000).

### III. Le récepteur 5-HT2A:

#### III.1. Circonstances de découverte du gène de la sérotonine :

Vers 1930 en Italie, Vittorio Erspamer, en étudiant les propriétés contractiles de certaines substances d'origine naturelle à l'Institut d'Anatomie Comparée et de Physiologie de l'université de Pavie, découvre qu'un extrait de la muqueuse gastrique et intestinale du lapin est capable de contracter les muscles lisses en particulier ceux de l'utérus du rat. Il dénomma alors la substance active de cet extrait « entéramine » (Erspamer et Vialli., 1937 ; Erspamer et Boretti., 1951).

Dans la même période, une équipe américaine composée de Irvine Page, Arda Green et Maurice Rapport qui travaillait sur l'étiologie et le traitement de l'hypertension artérielle, isole

et purifie une substance vasoconstrictrice présente dans le sang coagulé qu'elle nomme « sérotonine » (**Rapport *et al.*, 1948a, 1948b**). Par la suite, la structure chimique de la sérotonine fut déterminée comme étant la **5-Hydroxy tryptamine** (**Page *et al.*, 1948 ; Rapport *et al.*, 1948**). La sérotonine et l'entéramine furent identifiées comme une seule et même substance (**Erspamer et Asero., 1952 ; Whitaker-Azmitia., 1999**).

### III.2. Localisation :

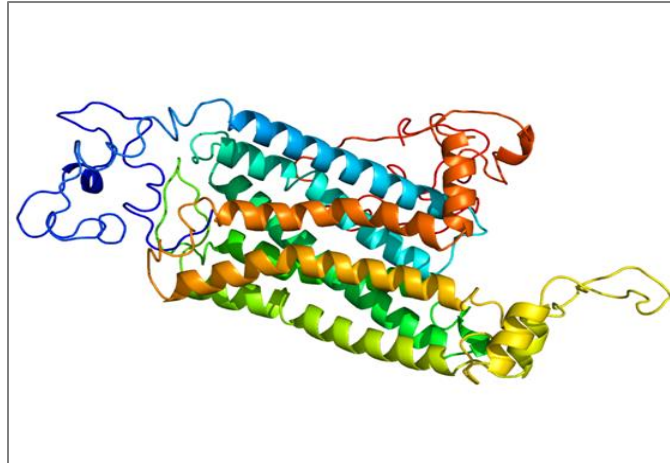
Bien que décrite pour la première fois en périphérie, la distribution de la sérotonine (**5HT**) dans l'organisme est beaucoup plus hétérogène. Les premières études mentionnent notamment sa présence dans le système nerveux central (SNC) (**Twarog et Page., 1953 ; Amin *et al.*, 1954 ; Whitaker-Azmitia., 1999**). En effet, tout comme les catécholamines, la 5-HT est une monoamine endogène jouant un rôle de neuromédiateur dans le SNC et un rôle humoral en périphérie. La majeure partie du stock de l'organisme est produite en périphérie (90%) par les cellules entérochromaffines et accessoirement par le réseau de neurones sérotoninergiques myentériques (**Furness et Costa., 1982**).

La 5-HT produite au niveau du tractus gastro-intestinal est emmagasinée dans les granules denses plaquettaires (sang), qui concentrent la quasi-totalité de la 5-HT de l'organisme. Cependant, la 5-HT ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (BHE). La production centrale de 5-HT (10% de la production de l'organisme) est effectuée par les corps cellulaires des neurones du raphé (**Fuller et Wong., 1990**).

### III.3. Biosynthèse :

La biosynthèse de la **5-HT** se fait à partir d'un acide aminé essentiel, le L-tryptophane d'origine alimentaire en deux étapes :

- Une hydroxylation du L-tryptophane en **5-hydroxytryptophane**, sous le contrôle d'une enzyme spécifique (limitante de la synthèse) : la tryptophane hydroxylase (TPH). La TPH existe sous deux isoformes : la TPH-1, qui intervient dans la synthèse périphérique et la TPH 2, qui intervient dans le SNC.
- Une décarboxylation du 5-hydroxytryptophane par une enzyme non spécifique commune à la voie de synthèse des monoamines endogènes, la décarboxylase des acides aminés aromatiques (**Monassier *et al.*, 2010**).



**Figure.20 :** la structure de 5-hydroxy tryptamine (DrLee., 2014).

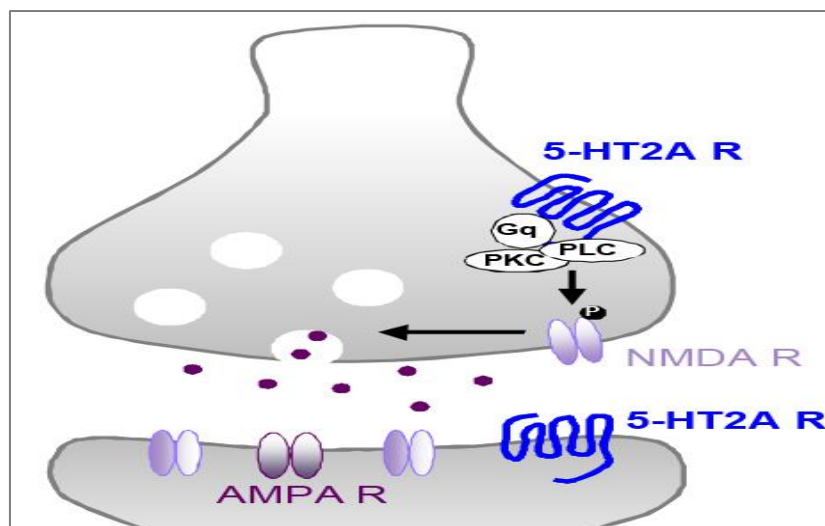
#### III.4. Les récepteurs 5-HT2 :

Les récepteurs 5-HT2 appartiennent au groupe des RCPG de classe A et sont constitués de 3 sous-types : Les récepteurs 5-HT2A, 5-HT2B et 5-HT2C. Ces différents récepteurs présentent entre eux 42 à 51% d'homologie dans la séquence en acides aminés. Ils sont tous couplés à une protéine G de type  $G\alpha_q$  ou  $\alpha_{11}$  activant la phospholipase C (PLC) et provoquant une augmentation de la concentration intracellulaire d'inositol triphosphate (IP3) et de diacyl glycérol (DAG).

Ils peuvent également activer une diversité d'autres voies de signalisation en fonction des ligands, des sous-types de récepteurs et des types cellulaires :

- La voie PI3K-AKT (phosphoinositide 3-kinase – protéine kinase B) ou la voie ERK (Extracellular Regulated Kinase). Ils correspondent aux récepteurs de type « D » (sensibles à la dibenzylamine) dans la classification de Gaddum et Picarelli (Lawson Roland., 2014).





**Figure.21** : voie de signalisation du 5-HT2A la synapse (Alexander *et al.*, 2017).

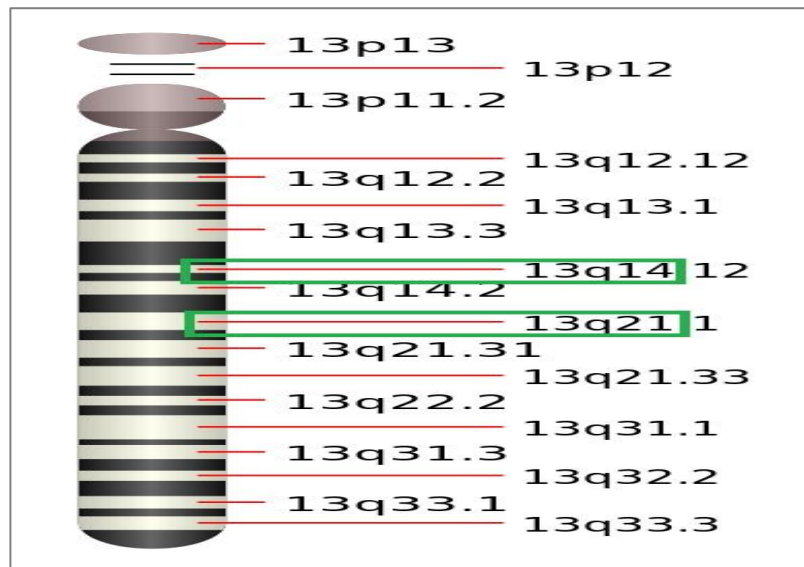
#### III.4.1. Le récepteur 5-HT2A :

Le récepteur 5-HT2A humain est codé par le chromosome 13 (13q14-q21) et possède 471 acides aminés (Stam *et al.*, 1992). Il est trouvé principalement dans le SNC (Burnet *et al.*, 1995), la moelle épinière (Laporte *et al.*, 1996) et en périphérie dans le cœur (oreillettes et artères coronaires) (Nilsson *et al.*, 1999b), les cellules musculaires lisses vasculaires et les plaquettes sanguines. Il a été également identifié chez le rat dans les artères rénales, le thymus, les lymphocytes et la rate (Stefulj *et al.*, 2000).

Il est stimulé par certains agonistes entiers comme l'asénapine (pKi 9,6) (Schotte *et al.*, 1996), le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD, pKi 9,4) (Almaula *et al.*, 1996), la méthylergonovine (pKi 9,4) (Knight *et al.*, 2004) et bloqué par la rispéridone (agoniste inverse, pKi 9,3 - 10) (Schotte *et al.*, 1996), la ritansérine (pKi 9,4) (Shapiro *et al.*, 2000) et la kétansérine (pKi 8,1 - 9,7) (Rashid *et al.*, 2003a).

Sur le plan physiologique, il joue un rôle important dans la contraction des artères coronaires (Nilsson *et al.*, 1999b), de l'aorte et des artères mésentériques (Watts *et al.*, 1995a). Il participe à l'activation des plaquettes sanguines dans le processus d'hémostase primaire (Li *et al.*, 1997) et à la potentialisation de la douleur inflammatoire en périphérie (Okamoto *et al.*, 2002). La stimulation des récepteurs 5-HT2A dans l'hypothalamus augmente la libération de la prolactine, de l'ACTH, de la corticostérone, de l'ocytocine et de la rénine (Van de Kar *et al.*, 2001). Les souris 5-HT2A<sup>-/-</sup> présentent un défaut de contraction des cellules musculaires lisses coliques en réponse à la stimulation sérotoninergique (Fiorica-Howells *et al.*, 2002). Sur le plan thérapeutique, du fait de l'effet psychodysléptique de certains agonistes des récepteurs 5-

HT2A, de nombreux antagonistes sélectifs sont utilisés comme antipsychotiques. Ils trouvent également leur indication dans la prise en charge de la dépression, de l'anxiété, des troubles cognitifs, de la schizophrénie, des troubles des conduites alimentaires et du sommeil (**Roland Lawson., 2014**).



**Figure.22 :** La localisation du récepteur 5-HT2A sur le chromosome 13 (**Mysid., 2012**).

### III.5. Le transporteur de la 5-HT (SERT) :

Le transporteur de la sérotonine (SERT) est une protéine membranaire de 64 kDa appartenant à la famille des transporteurs Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> dépendants. Il est codé par un gène unique porté par le chromosome 17 (17q11.2). Il possède 12 domaines transmembranaires et est spécifique de la 5-HT. Il opère au moyen d'un transport actif secondaire sous la dépendance de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase pour limiter l'interaction de la 5-HT avec ses récepteurs en l'internalisant pour la dégrader ou la recycler dans les vésicules de sécrétion (**Masson et al., 1999**).

### III.6. Le rôle de 5HTR2A dans l'Apnée du sommeil :

Le récepteur de la sérotonine (5-HT) 2A joue un rôle important dans le maintien de la stabilité des voies aériennes supérieures et de la respiration normale en cas d'obésité (**Sakai et al., 2005**). Le récepteur 5-HT 2A facilite l'activité respiratoire des motoneurones du XII (**Fenik et Veasey., 2003**).

Les mécanismes centraux des récepteurs 5-HT 2A peuvent exercer des influences facilitatrices sur la respiration et augmenter la fréquence de la décharge respiratoire rythmique.

En revanche, chez des rats adultes anesthésiés, l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> situés en périphérie a été impliquée dans les diminutions de l'activité du nerf phrénique et de la compliance pulmonaire observées lors d'une apnée induite par la 5-HT. Les mécanismes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> pourraient influencer le réseau consacré au contrôle respiratoire à plusieurs niveaux (**Cayetanot et al., 2001**).

Il est évident que les systèmes sérotoninergiques sont des composants importants du sommeil et de la perméabilité des voies respiratoires pendant le sommeil. Par conséquent, les facteurs susceptibles d'affecter l'activité de ces systèmes peuvent entraîner des troubles du sommeil ainsi qu'une respiration perturbée par le sommeil. Le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> est un composant essentiel du système sérotoninergique. L'expression de ce récepteur est sous le contrôle des gènes. Ainsi, le polymorphisme du gène qui code pour le récepteur peut affecter le statut fonctionnel du récepteur et, par conséquent, l'activité sérotonergique (**Bayazit et al., 2006**).

Des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) dans le gène 5-HT<sub>2A</sub> ont été signalés dans le SAOS, les plus courants étant -1438G/A dans la région du promoteur et un site polymorphe en position 102T/C ; cependant, les études sur l'association entre les SNP 5-HT<sub>2A</sub> et le risque de SAOS ont rapporté des résultats incohérents (**Xu et al., 2014 ; Wu et al., 2013**).

### **III.7. Les polymorphismes du 5-HTR2A :**

#### **III.7.1. Le polymorphisme 5-HTR2A 102 T/C (rs6313) :**

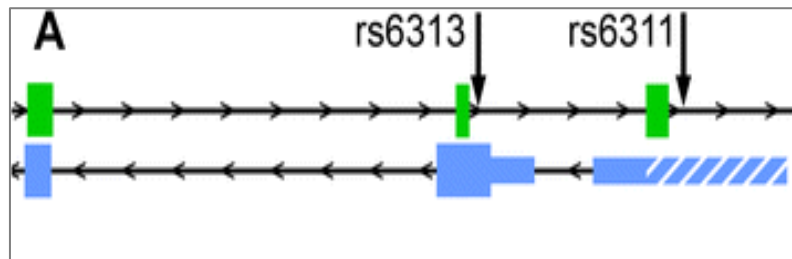
Le (rs6313) est défini par une transition T-C en position 102. Cette mutation ne modifie pas la composition en acides aminés et n'a donc aucune influence sur la protéine du récepteur (**Bondy et al., 1999**) ; car le T102C est considéré comme un polymorphisme silencieux. (**Bayazit et al., 2006**).

L'allèle T102 était représenté par le produit PCR non coupé de 342 pb, et l'allèle C102 était constitué de deux fragments à 217 et 125 pb (**Carvallo et al., 2012**).

#### **III.7.2. Le polymorphisme 5-HTR2A -1438 G/A (rs6311) :**

Le polymorphisme -1438G/A, un changement de base G-A en position -1438 de la région promotrice, qui est en très fort déséquilibre de liaison avec le polymorphisme T102C de 5-HT<sub>2A</sub> (**Arranz et al., 1998**). Il est associé à l'apparition du SAOS, en particulier chez les patients de sexe masculin. Ce polymorphisme peut également être associé à des incidences différentes du SAOS chez les deux sexes (**Bayazit et al., 2006**).

Le locus A1438G, en tant que marqueur commun du polymorphisme du gène 5-HTR2A, est l'un des loci présentant le maximum d'informations sur le polymorphisme (Chen *et al.*, 2013). L'allèle -1438G est constitué de deux fragments à 243 et 226 pb, et l'allèle -1438A est représenté par le produit PCR non coupé de 468 pb (Carvalho *et al.*, 2012).



**Figure.23 :** Localisation génétique des SNPs du 5-HTR2A au niveau du chromosome 13 (Cara L *et al.*, 2016).

### **Partie 03: Méta-analyse:**

La méta-analyse est un outil de synthèse puissant, permettant de tirer des conclusions significatives et utiles à la prise de décision en santé publique. Elle se veut toutefois un exercice complexe qui ne se limite pas qu'au simple calcul d'un effet combiné. Par un exemple tiré de la littérature épidémiologique sur la pollution de l'air, nous avons mis en évidence certaines considérations méthodologiques qu'il importe d'évaluer afin de déterminer s'il est convenable de calculer un effet combiné.

Notamment, des différences au niveau du devis épidémiologique, des caractéristiques des études et des méthodes statistiques utilisées peuvent faire en sorte que des études, qui s'adressent pourtant une même question de recherche, sont difficilement comparables entre elles.

#### **I. Définition:**

La méta-analyse réfère à un ensemble de méthodes (procédures) statistiques permettant de combiner les résultats quantitatifs de multiples recherches afin de produire une synthèse des connaissances empiriques sur un sujet donné (**traduction libre de Littell et coll.,2008**).

La méta-analyse est une démarche, plus qu'une simple technique, qui a pour but de combiner les résultats de plusieurs essais thérapeutiques, pour en faire une synthèse reproductible et quantifiée. Cette synthèse produit un gain de puissance statistique dans la recherche de l'effet d'un traitement, une précision optimale de la taille de l'effet et permet, en cas de résultats discordants, d'obtenir une vue globale de la situation (**Cucherat, 1997**).

#### **II. Les objectifs de la méta-analyse:**

La méta-analyse vise à localiser et à synthétiser les données quantitatives issues de la littérature de recherche disponible à un moment donné, sur un problème particulier, d'une part, et à analyser les tendances centrales et les variations des résultats d'un ensemble d'étude en corrigeant les erreurs et les biais des études individuelles, d'autre part (**Littell et coll., 2008**).

#### **III. Les types de méta-analyse:**

Il existe schématiquement deux types de méta-analyse

### III.1. Les méta-analyses sur données résumées :

Soit ces analyses ne concernent que les essais publiés, et alors on est exposé au biais de publication, soit elles sont exhaustives, et alors elles souffrent malgré tout de l'absence d'évaluation de la qualité des essais, ne permettent que des analyses limitées, et doivent se contenter de critères de jugement souvent définis de manière variable et avec des durées de suivi différentes selon les essais. (**Blanchard 2013**)

### III.2. Les méta-analyses sur données individuelles :

Où les données de chaque patient inclus dans chaque étude sont recueillies.

Cette seconde méthode, plus lourde à mettre en pratique, est considérée comme la méthode de référence (**Riley *et al.*,2010, Stewart et Clarke 1995, Stewart et Tierney 2002**)

En effet elle permet :

- La vérification de la qualité des données autorisant une évaluation plus approfondie que l'analyse de la publication (et donc l'exclusion d'essais biaisés voire falsifiés),
- La mise à jour du suivi des patients et donc une meilleure connaissance des données à long terme,
- La ré-analyse de manière standardisée (les critères de jugement sont définis de manière identique pour tous les patients), avec des techniques statistiques adaptées (notamment pour les données de survie) et en respectant le principe de l'intention de traiter (en incluant les patients exclus des analyses initiales),
- L'étude de la variation de l'effet du traitement en fonction des caractéristiques individuelles des patients,
- La validation de critères de jugement de substitution ou de biomarqueurs d'efficacité des traitements (**Michiels *et al.*, 2009, Sargent *et al.*,2007, Shepherd *et al.*, 2013**).

### IV. Les procédures et les outils méta-analytiques:

La réalisation d'une méta-analyse exige une grande rigueur méthodologique et nécessite de suivre une procédure précise dont les principales étapes sont résumées dans le tableau 1 Les éléments à considérer, pour ceux qui veulent entreprendre une méta-analyse ou simplement en interpréter les résultats, sont ensuite développés, à travers une description plus détaillée des différentes étapes.







### IV.1. La recherche des études :

L'étape suivante consiste à faire une recherche la plus exhaustive possible des études existantes sur le domaine investigué. Les bases de données bibliographiques informatisées telles qu'ABI Inform/Proquest, Jstor, Ebsco, Science Direct, Emerald, Cairn, Springer Link ou Wiley-Blackwell ... offrent la possibilité d'accéder à de nombreux travaux de recherche et sont devenus incontournables aujourd'hui dans le domaine scientifique.

Elles fournissent un accès direct à de nombreuses revues en sciences sociales et à leurs articles téléchargeables directement sous format PDF. Par ailleurs, d'autres bases telles que Social Science Citation Index (SSCI), EconLit, Doge, Current Contents, Management Contents, Journal of Economic Literature offrent des accès plus limités (en proposant seulement des résumés des études), mais peuvent constituer un moyen d'identifier des travaux qu'il conviendra de collecter par la suite. Enfin, une recherche complémentaire peut être effectuée sur les moteurs de recherche Internet tels Google Scholar, Google Books, EconPapers ou SSRN (Social Science Research Network) (**Laroche et Soulez, 2012**).

### IV.2. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études :

Avant de commencer le codage des études, il convient de définir les critères d'inclusion et d'exclusion permettant de retenir une étude dans la méta-analyse.

Le choix des études composant le corpus d'observations s'impose comme une des étapes les plus importantes de la méta-analyse. En effet, présenter un ensemble de critères explicites d'inclusion ou d'exclusion des études est essentiel pour au moins trois raisons. Tout d'abord, ces critères vont permettre au méta-analyste d'identifier plus facilement les études qu'il pourra retenir dans sa méta-analyse. Ensuite, la présentation de critères explicites facilite l'interprétation des résultats de la méta-analyse.

Enfin, expliciter les critères de choix des études assure une certaine transparence méthodologique de telle sorte qu'un autre méta-analyste puisse obtenir les mêmes résultats à partir des mêmes études. (**Laroche 2015**).

Les critères à retenir vont dépendre des objectifs de la méta-analyse. Cependant, les méta-analystes fixent souvent les mêmes critères de sélection des études (**Lipsey et Wilson, 2001**). On retrouve ainsi :

### IV.2.1. Les construits/concepts théoriques et les variables retenues :

Il est important de retenir des études qui proposent une définition assez large des variables d'intérêt. Ainsi, toutes les études envisageant la même problématique seront regroupées, quelles que soient les définitions retenues des concepts et les mesures utilisées. Une méta-analyse, dont la variable principale est la productivité du travail, pourra exploiter une étude consacrée à la productivité mesurée par le nombre de personnes en emploi (productivité par tête), mais également une étude qui utilise la productivité par nombre d'heures travaillées (productivité horaire apparente du travail)(Laroche 2015).

### IV.2.2. Les caractéristiques de l'échantillon d'étude :

Il est également important de prendre en considération la nature des échantillons sur lesquels portent les différentes études existantes, notamment lorsqu'il s'agit de traiter des études portant sur des populations très différentes (en termes d'âge, de sexe, de groupes ethniques, etc.).

Dans certains cas, les méta-analystes peuvent limiter les études éligibles à celles qui s'intéressent à des individus possédant certaines caractéristiques démographiques, certaines cultures, habitant certaines régions, liés à certains contextes, etc. Néanmoins, la nécessité d'opérer une sélection des études sur la nature de la population étudiée reste exceptionnelle.

En effet, un des objectifs de la méta-analyse est d'augmenter la représentativité des résultats, il n'est donc pas souhaitable de limiter la méta-analyse à un type précis d'individus statistiques. (Laroche 2015).

### IV.2.3. Le design de recherche :

La méta-analyse ne permet pas de combiner les résultats de recherche adoptant des méthodologies de recherche trop différentes bien que traitant du même sujet. Il est impossible, par exemple, de combiner les résultats d'une régression logistique (logit ou probit) avec ceux d'une régression linéaire (mais rien n'empêche de réaliser deux méta-analyses distinctes). (Laroche 2015).

### IV.2.4. Le type de publication :

Le fait d'introduire des études de mauvaise qualité risque de nuire à la qualité de la méta-analyse, selon le principe du *garbage in/garbage out*. Certains spécialistes recommandent d'exclure les études de « mauvaise qualité » en écartant tous les documents non publiés, n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation par les pairs. D'autres proposent d'intégrer l'ensemble

des études et d'utiliser la base de données de l'*ISI Web of Knowledge* et le *Journal Citation Reports* (JCR®) – qui assure le classement de plus de 1600 revues internationales en sciences sociales – afin de pondérer chaque publication (**Doucouliagos et Laroche, 2003**).

D'autres encore examinent de manière approfondie la validité interne et externe de chaque étude (**Cooper, 2010**). Quoiqu'il en soit, le type de publication doit faire l'objet d'une attention particulière de la part du méta-analyste.

#### **IV.2.5. La période couverte :**

La période couverte par la méta-analyse doit être prise en considération par le méta-analyste.

En général, il convient de couvrir la période la plus large possible (et d'envisager une analyse de l'évolution des résultats des études à travers le temps) plutôt que d'exclure certaines études. Toutefois, il est parfois pertinent de ne retenir dans la méta-analyse que les études publiées à certaines périodes (avant et après une crise financière, etc.) (**Laroche 2015**).

#### **IV.2.6. Les « doublons » :**

Les publications qui s'appuient sur les résultats d'une même étude doivent être écartées pour éviter un problème de dépendance des effets (ou *biais de représentation*). Il n'est pas rare, en effet, qu'un même chercheur publie plusieurs articles à partir des mêmes données. Il convient alors de ne retenir qu'une seule des multiples études utilisant les mêmes données.

### **V. Extraction des données et évaluation de la qualité des études:**

La troisième étape consiste à extraire les données pertinentes des études incluses, ce qui pourrait correspondre à l'étape de la collecte de données d'une recherche empirique. L'extraction des données peut être préparée à partir de grilles existantes (**ex. : Littell, Campbell, Green et Toews, 2007, cités dans Littell et coll., 2008**). De façon générale, ces grilles permettent de recueillir des informations relatives à l'identification des études, à la description des interventions, aux caractéristiques de l'échantillon, au protocole de recherche, aux temps de mesure, aux résultats mesurés et aux informations statistiques nécessaires au calcul des grandeurs d'effet. Les informations permettant d'évaluer la qualité des études font également partie des données recueillies.

Alors que certaines données sont extraites aux fins de description des études incluses, d'autres sont indispensables à l'application des techniques méta-analytiques. Afin de s'assurer de l'exactitude de la codification, au moins deux personnes devraient procéder de façon

indépendante à l'extraction des données. Différentes approches permettent d'évaluer la qualité des études incluses dans la méta analyse. Certaines approches mettent l'accent sur le type de protocoles utilisé, invoquant la supériorité des études randomisées avec groupe de contrôle. D'autres approches impliquent l'utilisation d'échelles permettant de calculer un score de qualité pour chaque étude à partir de multiples items (ex. : type de protocoles, attrition, administration de mesures de suivi, utilisation de sources de données multiples). Enfin, il est possible d'examiner l'impact de certaines qualités spécifiques des études par l'intermédiaire d'analyses de modérateurs.

### **VI. Évaluation et réduction des biais:**

En méta-analyse, différents éléments peuvent mener à des conclusions biaisées. La cinquième étape de réalisation consiste à évaluer et réduire les sources potentielles de biais. Deux des biais les plus communs sont décrits brièvement.

#### **VI.1. Les biais de publication et de diffusion :**

La plus puissante menace à la validité interne d'une méta-analyse réside dans le biais de publication. Ce biais s'explique par le fait que les études publiées ne représentent pas nécessairement toutes les études rigoureuses d'un domaine. Il est démontré que les études présentant des résultats positifs et significatifs sont plus susceptibles d'être soumises et publiées que les études dont les résultats sont négatifs ou nuls (**Begg, 1994 ; Dickersin, 2005 ; Scherer, Langenberg et von Elm, 2007 ; Torgerson, 2006**).

Le biais de publication constitue par conséquent une importante menace à la capacité de dissocier les effets dus à la variable indépendante des effets dus à d'autres variables non considérées dans la recherche. Lorsque seules les études publiées sont utilisées, le biais de diffusion est également susceptible d'être introduit. En comparaison des études présentant des résultats nuls, les études ayant des résultats significatifs sont publiées plus rapidement, sont citées et imprimées plus souvent, et sont plus susceptibles d'être publiées en anglais que dans d'autres langues. Ainsi, les études ayant des résultats significatifs sont plus faciles à localiser et plus facilement disponibles en anglais que les études également rigoureuses ayant des résultats non significatifs. Au fil du temps, les méta-analystes ont développé plusieurs techniques pour évaluer ces biais et ajuster leur influence au sein de la méta-analyse, dont la méthode graphique simple du diagramme de

Forest (funnel plot) donc pour comparer les effets issus des différentes études, on trace un graphique en forêt appelé forest plot. Les estimations de l'effet obtenu au niveau de chaque

essai et globalement par la méta-analyse sont représentées encadrées par leur intervalle de confiance. Ce type de schéma permet de positionner chaque essai par rapport au résultat global. (Ismail Aouadi 2014). En dépit de leur popularité, ces techniques font actuellement l'objet de débats quant à leur utilité et aux limites importantes que certains leur attribuent (Laroche, 2015).

### VI.2. Le biais lié au poids des études :

Le biais lié au poids des études survient lorsque les chercheurs attribuent un poids égal à toutes les études incluses, indépendamment de leur qualité. Une telle décision peut faire en sorte que des études comportant plus de limites aient autant de poids dans le calcul des grandeurs d'effet que les études plus robustes.

L'approche la plus utilisée pour éviter ce biais consiste à pondérer la grandeur d'effet par une variable telle que la taille de l'échantillon ou la qualité de l'étude dans le but de tenir compte des différences entre les études incluses. Dans bien des cas, l'utilisation de grandeurs d'effet pondérées se solde en un effet moyen plus faible, ce qui s'explique par le fait que les études présentant des grandeurs d'effet plus importantes ont tendance à avoir un poids plus petit puisqu'elles impliquent habituellement des tailles d'échantillon plus petites et une variabilité plus grande que les études présentant des grandeurs d'effet plus petites (Weisz, Weiss, Han, Granger et Morton, 1995).

## VII. Analyse:

### VII.1. L'hétérogénéité :

La méta-analyse a pour but de quantifier un effet commun à toutes les études incluses. Cela suppose une homogénéité c'est-à-dire qu'elles étudient bien toutes le même effet. Afin de tester cette hypothèse, on doit réaliser un test d'homogénéité afin de vérifier si au moins l'une de ces études ne se différencie pas de l'ensemble. En cas de significativité du test et donc d'hétérogénéité, se posera la question du bien-fondé d'une analyse conjointe de toutes ces études. Il convient alors de retrouver là où les études responsables de cette hétérogénéité.

Pour cela, le test d'hétérogénéité est répété en retirant la ou les études qui semblent responsables jusqu'à l'obtention d'un test non significatif.

Une fois identifiée(s) la ou les études, il s'agira de trouver quelles sont leurs caractéristiques qui diffèrent : population, intervention, méthode de mesure...et qui pourraient expliquer l'hétérogénéité.

Le test statistique utilisé pour évaluer cette hétérogénéité est principalement le test Q de Cochran dont le principe est celui d'un test de Chi<sup>2</sup> à k-1 degré de liberté où k est le nombre d'études.

### VII.2. La présentation des résultats :

Les résultats de la méta-analyse se présentent généralement sous la forme d'un tableau comportant : le nombre d'études incluses dans la méta-analyse ( $k$ ) ; la taille de l'échantillon total ( $N$ ) ; l'estimation de la grandeur de l'effet commun en combinant l'ensemble des données issues des études réunies dans la méta-analyse.

Cette estimation est accompagnée de son intervalle de confiance (généralement au seuil de risque de 5 %) et parfois de l'étendue des grandeurs d'effets ; et enfin le résultat du test d'hétérogénéité

Les résultats de la méta-analyse sont aussi fréquemment représentés sous forme graphique. Il existe plusieurs types de représentation graphique des résultats d'une méta-analyse. La plus courante est la représentation graphique en forêt (ou *Forest Plot*) qui permet de présenter facilement l'ensemble des résultats issus d'une méta-analyse. (**Light et Pillemer, 1984**).

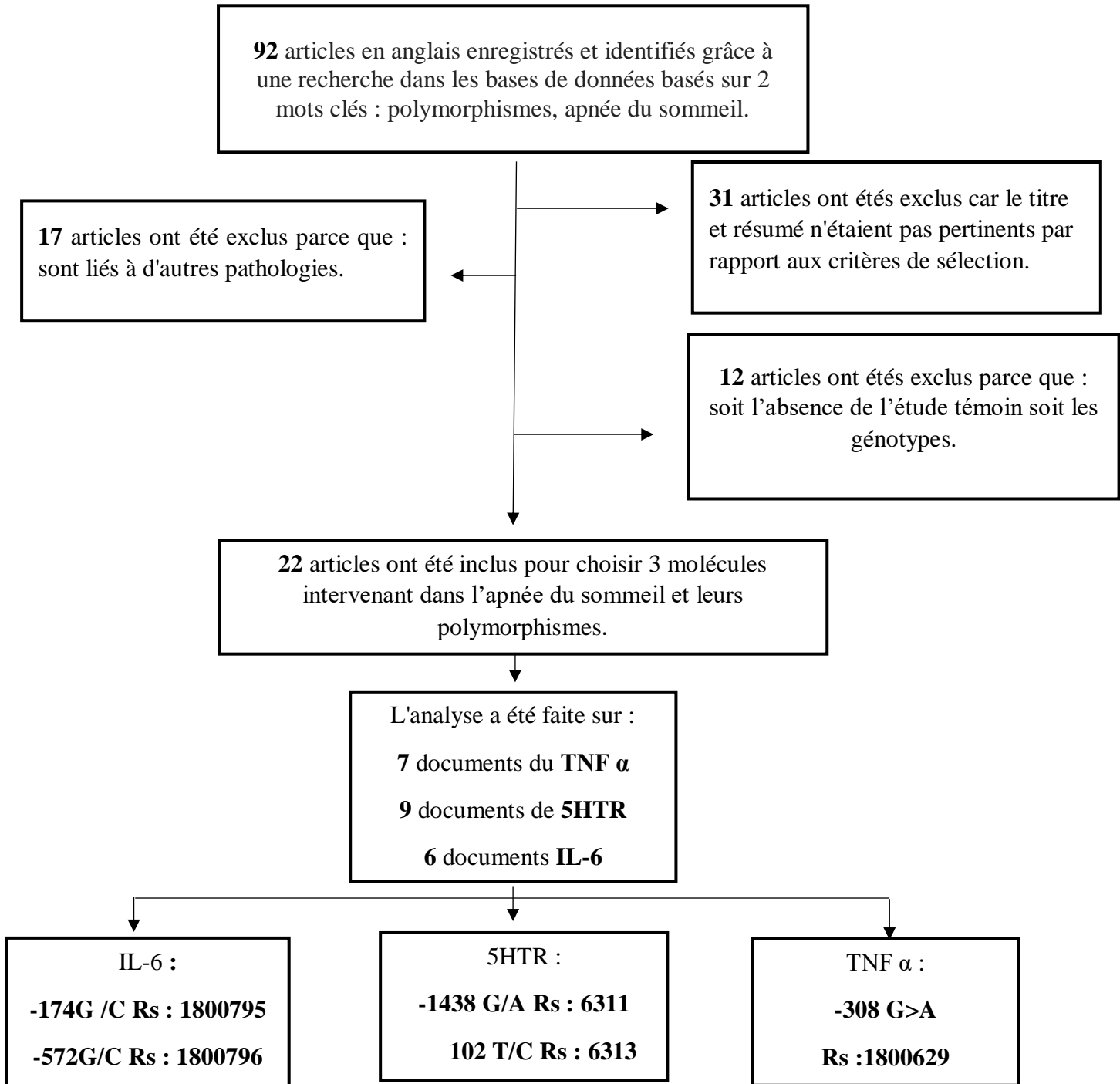
# **Chapitre II :**

## **MÉTHODE**

**I. Méthodologie de travail:**

Nous avons réalisé une étude analytique qui porte sur 92 articles scientifiques qui a pour objectif principal d'identifier les molécules majeures intervenant dans la pathologie de l'apnée du sommeil, ainsi que la recherche de leurs polymorphismes.

Notre étude s'est étendue de 1 Février 2021 à 3 Septembre 2021.



**Figure.24 :** L'organigramme des études incluses et exclues.



### II. La recherche bibliographique:

La recherche bibliographique a été effectuée exclusivement à l'aide de bases de données électroniques les plus réputés. Rappelons qu'une base de données électronique est un ensemble d'informations organisées par thème ou par activité enregistré sur des mémoires à accès direct dans un centre informatique et accessible à tout moment par intermédiaire de terminaux de consultation et de réseaux de transmission.

Nous avons utilisé les moteurs de recherche des bases de données suivantes :

- PubMed
- PLOS one
- BIOSIS
- NCBI
- Medline
- Springer link
- Science direct Elsevier.
- Reasearchgate

#### II.1. Critères de sélection des articles :

Nous avons sélectionné les articles :

- Publiés entre 2005-2020.
- Rédigés en anglais.
- Réalisés sur des adultes et des enfants.
- Pertinents par rapport au sujet de notre recherche.
- Présentant une clarté de la présentation des résultats et de la discussion.
- Accessibles en ligne.
- Contenant une cohérence interne de la méthodologie.
- Réalisés en temps qu'études de cas-témoins.

#### II.2. Critères de sélection des articles utilisés dans la méta-analyse :

- La population.
- La pathologie.
- L'intervention.
- Le critère de jugement et de la méthodologie.

- Les articles comparant le même génotype.

### II.3. Critères d'exclusion des articles :

Nous avons exclu les articles :

- Très anciens et dépassés par le progrès de la science.
- Qui étudie l'apnée du sommeil liés à d'autres pathologies tels que : narcolepsie, cancer ; hypersomnie.
- Les résultats non détaillés.

### II.4. Critères d'exclusion des articles utilisés dans la méta-analyse (Forest plot) :

Nous avons exclu les études dont les génotypes comparés ne sont communs.

Ceci explique l'absence de certaines études figurant dans le tableau de la sélection Initial dans les graphiques en forêt (Forest plot).

## III. Le déroulement de l'étude:

### III.1. L'extraction des données :

Nous avons commencé par la recherche des molécules récentes intervenant Dans l'apnée du sommeil. Pour cela nous avons utilisé les mots clés suivants "**polymorphism**" et "**sleep apnea**".

Nous avons principalement travaillé sur des articles en langue anglaise vu que les revues scientifiques les plus renommées sont exploitées dans cette langue. Nous avons sélectionné seulement les travaux publiés entre 2005 et 2021.

Dans un premier temps nous avons analysé 92 articles scientifique, qui nous ont permis de sélectionner les molécules reconnues comme étant récent intervenant dans l'apnée du sommeil chez les sujets atteints parmi ces molécules nous avons : **l'interleukine6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) et le récepteur 5 hydroxytryptamine 2A (5-HTR2A).**

Ensuite, nous sommes passés à la deuxième partie de notre recherche bibliographique portant sur les polymorphismes de chaque type d'interleukine cité précédemment en utilisant les 3 mots clés :

- **5-HTR2A, polymorphism, sleep apnea.**
- **IL-6, polymorphism, sleep apnea.**

### ▪ TNF $\alpha$ , polymorphism, sleep apnea.

Après la collecte de ces articles, nous les avons analysées en utilisant le Guide francophone pour une analyse systématique des articles scientifiques (GFASAS), (**ANNEXE 1**), ainsi que la grille synthèse qui l'accompagne, s'adressent aux lecteurs francophones. Ces outils ont été développés en collaboration avec des professeurs d'Instituts francophones de formation en ergothérapie (Belgique, Canada, France) et à partir de la consultation de multiples ouvrages de recherche (**Tétreault *et al.*, 2013**). Ils ont pour buts :

- ✓ De faciliter l'appropriation du contenu d'un article scientifique ou d'opinion (provenant de revues avec un comité de lecture).
- ✓ De fournir une méthode pratique, structurée et systématique pour analyser un texte.
- ✓ De guider l'évaluation de la qualité et l'utilité des informations fournies par l'auteur de l'article.

Ce guide innove en proposant la méthode PQN, qui nous a permis d'analyser différents éléments provenant de chacune des parties d'un article (**Tétreault *et al.*, 2013**) :

**P** : se rapporte aux précisions données par l'auteur ;

**Q** : suggère des questions pour approfondir davantage sa compréhension du texte ;

**N** : fournit des indicateurs afin de valider le niveau d'intérêt du lecteur pour cet article.

Et à fin nous avons sélectionné les polymorphismes dont :

- ✓ La recherche ou la démarche est bien justifiée.
- ✓ L'interprétation des données est faite d'une façon cohérente.
- ✓ La précision des résultats obtenus.
- ✓ Précision sur les composantes éthiques (certificat) et le mode de consentement.
- ✓ La rigueur de la démarche : crédibilité, transférabilité, imputabilité procédurale et transparence.
- ✓ La cohérence des résultats avec d'autres études.
- ✓ La présence des appuis théoriques.

À la fin nous avons finis par sélectionner 22 articles dont : 9 articles qui portent sur les SNP de le 5- HTR2A, 6 articles sur IL-6 et 7 articles sur le TNF  $\alpha$ .

### **IV. L'analyse statistique des Données:**

Les graphes Forest plot ont été réalisés en utilisant logiciel R qui est un langage de programmation dédié aux statistiques et aux bases de données disponible sur tous les systèmes d'exploitation. Il a la capacité de traiter les données et les représenter graphiquement.

Pour les diagrammes de la répartition des études selon les pays nous avons utilisé l'Excel.

### **V. Gestion des références bibliographiques:**

Mendeley Desktop est un logiciel de gestion de références bibliographiques, avec son interface reconnaissable.

# **Chapitre III :**

## **RÉSULTATS**

**Résultats :**

Les tableaux ci-dessous représentent les études que nous avons collectées sur les polymorphismes de l'IL-6, TNF  $\alpha$  et le 5HTR2A, dans lesquelles nous avons citées chaque étude avec ses : auteurs, date de publication, le pays dans lequel a été réalisée, l'ethnicité de la population étudiée, le nombre de patients et de témoins.

La relation entre les polymorphismes et le risque de développer l'apnée du sommeil était indiqué par rapport aux génotypes et aux allèles chacun avec son OR, l'intervalle de confiance (CI 95%) et le P-value.

**I. Le facteur de nécrose tumorale alpha:**

**I.1. Le polymorphisme TNF $\alpha$  (-308 G/A rs1800629) :**

**I.1.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés :**

Le tableau.2 représente 7 études basées sur le polymorphisme (rs1800629) de TNF $\alpha$  (-308G/A) :

Les études de **(Riha et al., 2005)**, **(Alpamindo et al., 2012)**, **(Bushan et al., 2008)**, **(Huang et al., 2012)** et **(wu et al., 2014)** , ont respectivement montré une association positive entre l'apnée du sommeil et les différents génotypes du polymorphisme **(-308 G/A)** du TNF $\alpha$  : A vs G ( OR=0.56, CI=0.37-0.83, P <0.05) **(Riha et al., 2005)**, AA vs AG+GG (OR=2.5, CI=1.2-5.3, P=0.012), AA+AG vs GG (OR=1.8, CI=1.3-2.7, P=0.001), A vs G (OR=1.78, CI=1.33-2.39, P<0.001) **(Alpamindo et al., 2012)**, A vs G (OR=2.40, CI=1.46-3.97, P<0.05) **(Bushan et al., 2008)**, AA+AG vs GG (OR=1.65, CI=1.02-2.68, P=0.04), A vs G (OR=1.43, CI=1.12-1.82, P<0.03) **(Huang et al., 2012)**, A vs G (OR=1.27, CI=1.09-1.48, P<0.05), AA vs GG (OR=2.62, CI=1.68-4.09, P<0.01), AA vs AG+GG (OR=2.15, CI=1.39-3.32, P<0.01),et le génotype AA+AG vs GG (OR=1.74, CI=1.36-2.22, P<0.01) **(wu et al., 2014)**.

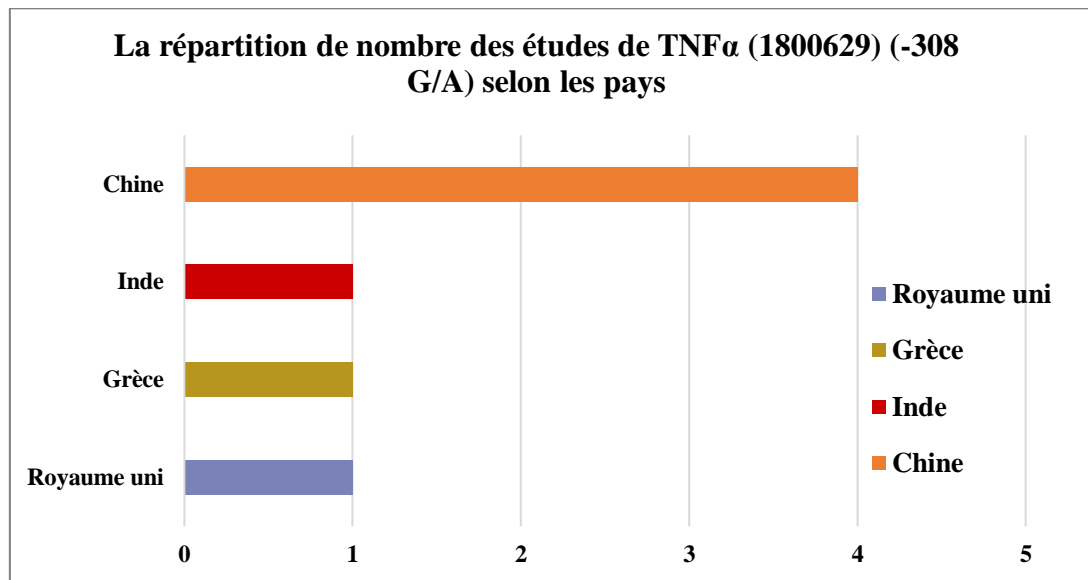
En outre, **(Huang et al., 2012)**, **(Lan et al., 2015)**, **(wu et al., 2014)**, **(Zhong et al., 2014)** n'ont trouvé aucune association significative entre les génotypes et les allèles du polymorphisme de TNF $\alpha$  (1800629G/A) et l'apnée du sommeil : AA vs AG+GG (OR=1.95, CI=0.95-3.99, P=0.07) **(Huang et al., 2012)**, AA vs GG (OR=3.70, CI=1.39-9.83, P=0.4), AA+AG vs GG (OR=1.79, CI=1.28-2.51, P=0.15), AA vs AG+GG (OR=3.07, CI=1.15-8.17, P=0.6) **(Lan et al., 2015)**, AA vs AG (OR=1.38, CI=0.86-2.21, P=0.18) **(wu et al., 2014)**, et les génotypes GG,GA, et AA (OR=1.78, 1.45-2.18, P=0.293) **(Zhong et al., 2014)**.

**Tableau.2 :** La distribution des génotypes et des allèles du polymorphisme de TNF $\alpha$  (1800629G/A) chez les patients et les témoins.

Auteurs	Année	Ethnicité	Patient s	Témoins	Génotypes	OR	CI	P- value	Associati on
Riha et al	2005	Royaume- Uni	103	190	A vs G	0.56	0.37-0.83	< 0.05	Positive
Alpamindo et al	2012	Grèce	220	319	AA vs AG+GG	2.5	1.2-5.3	0.012	Positive
					AA+AG vs GG	1.8	1.3-2.7	0.001	
					A vs G	1.78	1.33-2.39	<0.00 1	
Bhushan et al	2008	Inde	104	103	A vs G	2.40	1.46-3.97	< 0.05	Positive
Huang et al	2012	Asiatiques et les Blancs	419	460	AA+AG vs GG	1.65	1.02-2.68	0.04	Positive
					AA vs AG+GG	1.95	0.95-3.99	0.07	Négative
					A vs G	1.43	1.12-1.82	0.03	Positive
Lan et al	2015	Chine	786	352	AA vs GG	3.70	1.39-9.83	0.4	Négative
					AA+AG vs GG	1.79	1.28-2.51	0.15	
					AA vs AG+GG	3.07	1.15-8.17	0.6	
Wu et al	2014	Asiatique Européens et mixte	1522	1234	A vs G	1.27	1.09-1.48	<0.05	Positive
					AA vs GG	2.62	1.68-4.09	< 0.01	
					AA vs AG	1.38	0.86-2.21	0.18	Négative
					AA vs AG+GG	2.15	1.39-3.32	< 0.01	Positive
					AA+AG vs GG	1.74	1.36-2.22	< 0.01	
Zhong et al	2014	Asiatique et Européens	1291	993	GG	1.78	1.45-2.18	0.293	Négative

**I.1.2. La répartition des études selon le pays:**

La figure ci-dessous montre la répartition des études du polymorphisme (-308G/A) du TNF $\alpha$  selon les pays, dont 4 études menées sur une population Chinoise, une sur la population indienne, une sur la population grecque et une sur la population anglaise.



**Figure.25 :** La répartition des études du polymorphisme du TNF $\alpha$  (rs1800629) (-308G/A) selon les pays

**I.1.3. Forest plot du polymorphisme TNF $\alpha$  -308G/A (rs1800629) (génotypes A Vs G):**

La figure.26 montre le Forest plot résumant les résultats individuels et le sommaire des études sélectionnées pour le polymorphisme TNF $\alpha$  G/A-308 (rs1800629) selon les génotype commun (génotypes A vs G). Chaque ligne représente une étude. Les extrémités indiquent l'intervalle de confiance et le carré central (box) est la statistique sommaire. Plus le carré est large plus l'étude est importante (poids plus élevé) dans la méta-analyse finale. Le diamant représente le résultat final sommaire. Le centre du diamant indique l'OR final et les extrémités nous donnent les limites de l'intervalle de confiance à 95% pour les résultats. Dans un premier lieu nous avons testé l'hétérogénéité de l'étude qui consiste à distinguer la variation des résultats observés parmi toutes les études sélectionnées.

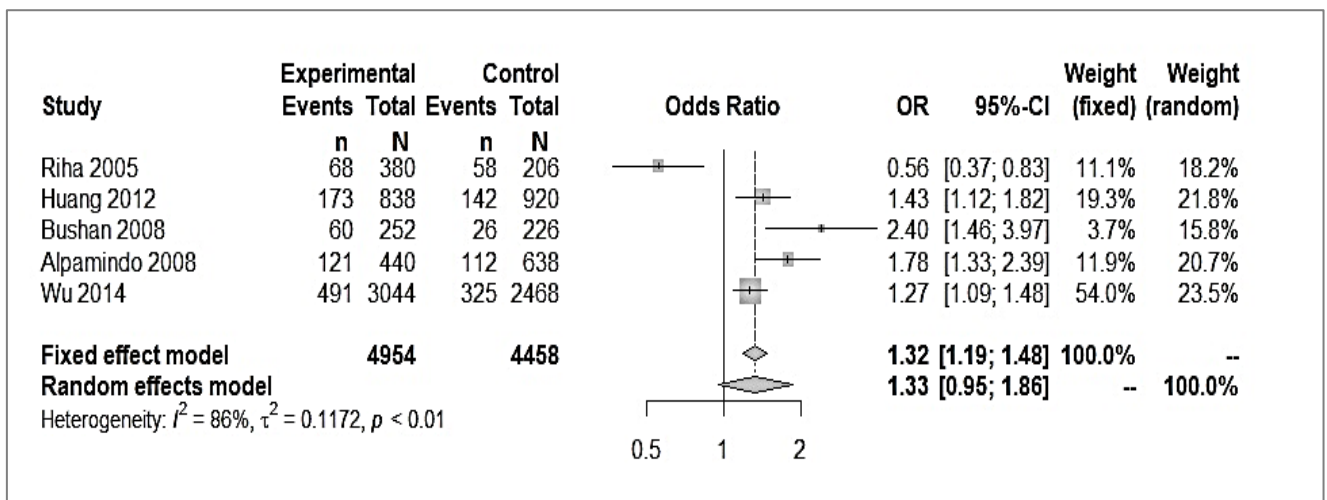
Pour cela, nous avons utilisé le test Cochrane sous hypothèse H0 : "Homogénéité" ; qui suit une loi du Chi-deux à k-1 ddl (degré de liberté) effet mesuré. Nous avons utilisé un autre



test alternatif qui est le l'indice  $I^2$  qui mesure à son tour la proportion d'hétérogénéité dans les études qui ne peut pas être expliquée par le hasard seul mais en tenant compte du nombre d'études analysées. Pour le Forest plot de ce polymorphisme l'indice  $I^2 = 86\%$  ce qui indique une forte hétérogénéité. Ainsi, nous observons une association significative de ce polymorphisme ( $p < 0.01$ ).

Toutes les études présentées par (Riha *et al.*, 2005), (Huang *et al.*, 2012), (Bushan *et al.*, 2008), (Alpamindo *et al.*, 2012), et (wu *et al.*, 2014) montrent une association significative entre ce polymorphisme et l'apnée du sommeil.

Les poids sont résumés à l'aide de l'analyse à effets aléatoires, qui est la méthode préférée par rapport à l'analyse à effets fixes en présence d'hétérogénéité de l'étude.



**Figure.26 :** Forest plot des études faites sur le génotype A vs G du polymorphisme -308 G/A (rs1800629) du TNF $\alpha$ .

## II. L'interleukine 6:

### II.1. Le polymorphisme IL 6 (-174 G/C) (rs1800795) :

#### II.1.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés :

Le tableau.3 représente 4 études qui ont exploité le polymorphisme de L'IL 6 (-174 G/C). Une association significative a été observée entre le génotype du polymorphisme de (rs1800795) et l'apnée du sommeil pour l'étude de (Bielicki *et al.*, 2015), C/C (OR=1.29, CI=0.30- 5.48, P=0.03)

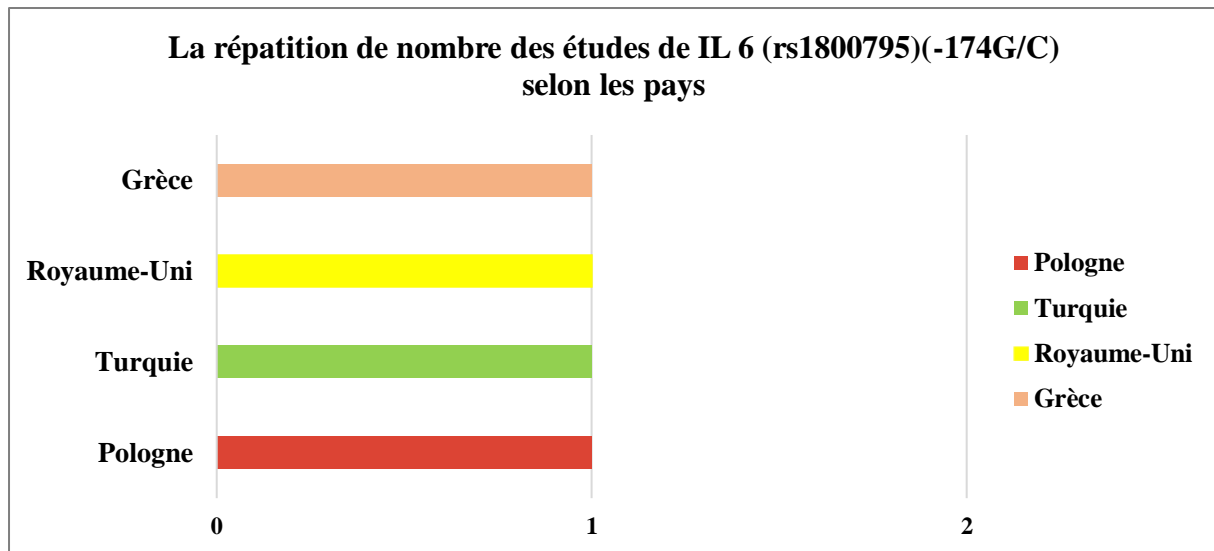
Alors que (Popko *et al.*, 2008), (Gok *et al.*, 2015) et (Kaditis *et al.*, 2014) ils ont trouvé une association négative entre les génotypes de ce SNP et la prédisposition à l'apnée du sommeil : C/C (OR= 1.61, CI=0.82-3.19, P=0.1) (Popko *et al.*, 2008), C/C (OR=1.15, CI=0.39- 3.35, P=0.325) (Gok *et al.*, 2015), (C/C (OR=1.29, CI=0.30- 5.48, P=0.51) (Kaditis *et al.*,2014).

**Tableau.3 :** La distribution des génotypes et des allèles du polymorphisme d'IL 6 (-174 G/C) (rs 1800795) chez les patients et les témoins.

Auteurs	Année	Ethnicité	Patients	Témoins	Génotypes	OR	CI	P-value	Association
Popko <i>et al.</i>	2008	Pologne	102	77	C/C	1.61	0.82-3.19	0.1	Négative
Gok <i>et al.</i>	2015	Turquie	62	80	C/C	1.15	0.39- 3.35	0.325	Négative
Bielicki <i>et al.</i>	2015	Royaume-uni	186	105	C/C	0.41	0.21- 0.79	0.03	Positive
Kaditis <i>et al.</i>	2014	Grèce	45	57	C/C	1.29	0.30- 5.48	0.51	Négative

### II.1.2. La répartition des études selon le pays :

La figure ci-dessous montre la répartition des études de l'IL 6 (-174 G/C) selon les pays, dont une étude menée sur une population polonaise, une sur la population turque, et une sur la population anglaise, et autre sur la population de la Grèce.



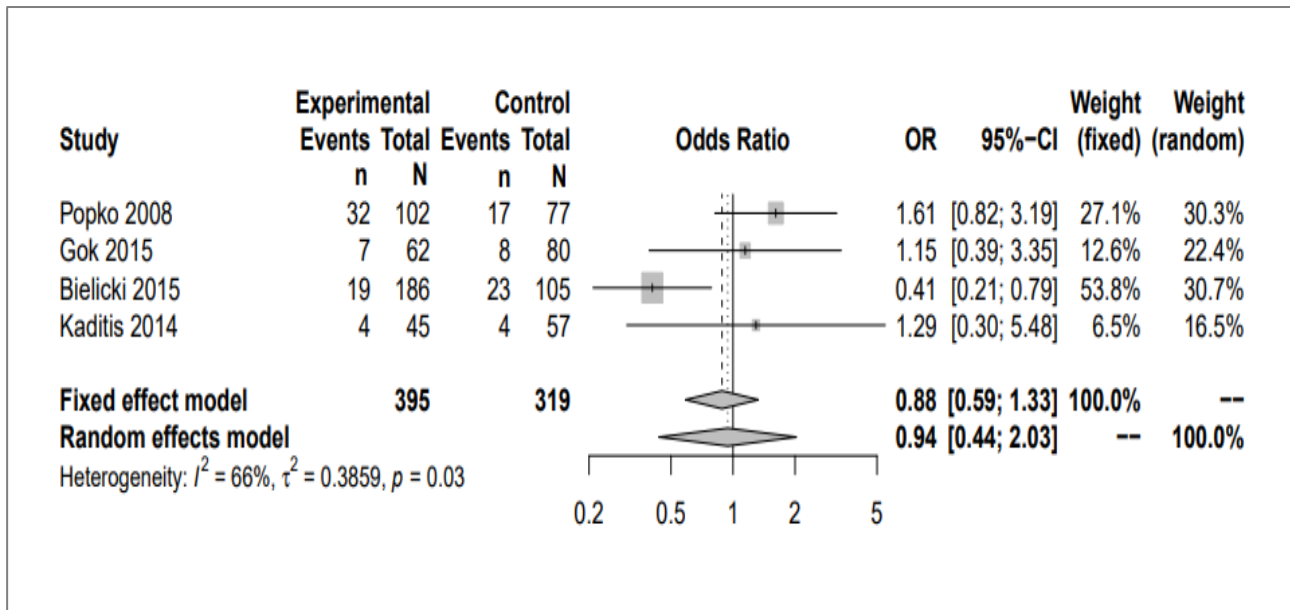
**Figure.27 :** La répartition des études du polymorphisme de l'IL 6 (-174G/C) (rs1800795) selon les pays.

### II.1.3. Forest plot du polymorphisme de l'IL 6 (-174 G/C) (rs1800795) (Génotype CC) :

Ce graphique en forêt montre 4 études sélectionnées pour le génotype CC du polymorphisme de l'IL 6 -174 G/C (rs1800795). Selon les résultats significatifs du Q de test Cochran ( $p=0.03$ ) et l'indice  $I^2$  qui est égale à 66% nous pouvons dire que l'hétérogénéité de ce polymorphisme est substantielle.

La figure ci-dessous montre que les études de (**Popko *et al.*, 2008**), (**Gok *et al.*, 2015**) et (**Kaditis *et al.*, 2014**), ne représentent aucune association significative entre le polymorphisme -174G/C (rs 1800795) de l'IL 6 et le risque d'apnée du sommeil avec un  $P>0.05$ .

En revanche l'étude de (**Bielicki *et al.*, 2015**) représente une association positive entre le polymorphisme rs :1800795 et la prédiction d'apnée du sommeil avec un  $P=0.03$ .



**Figure.28 :** Forest plot des études faites sur le génotypes (CC) du polymorphisme IL 6 - 174G/C (rs 1800795).

## II.2. Le polymorphisme IL 6 (-572 G/C) (rs1800796) :

### II.2.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés :

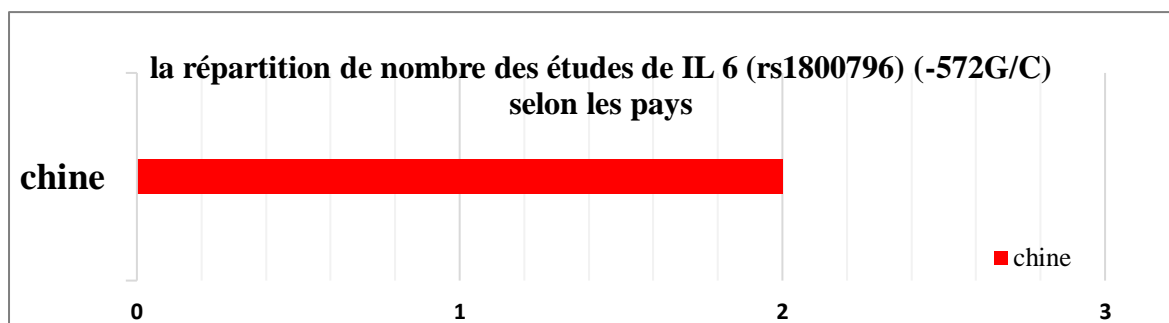
Le tableau.4 représente 2 études basées sur le polymorphisme de l'IL 6 (-572 G/C) (rs1800796) : les travaux de (Wu *et al.*, 2015), (Zhang *et al.*, 2009), ont déterminé après une analyse génétique l'existence d'une association non significative entre l'apnée du sommeil et les allèles suivants : C (OR= 1.38, CI=0.94-2.03, P=0.64) et G (OR= 1.398, CI=0.812-2.409, P=0.2264) (Wu *et al.*, 2015), C (OR=1.20, CI=0.79- 1.855, P=0.64) et G (OR=0.83, CI=0.54- 1.27) (Zhang *et al.*, 2009).

**Tableau.4 :** La distribution des génotypes et des allèles du polymorphisme d'IL 6 (-572 G/C) chez les patients et les témoins.

Auteurs	Année	Ethnicité	Patients	Témoins	Génotypes	OR	CI	P-value	Association
Wu et al.	2015	Chine	130	136	C	1.38	0.94-2.03	0.64	Négative
					G	1.398	0.81-2.40	0.2264	
Zhang et al.	2009	Chine	151	75	C	1.20	0.79-1.85	0.64	Négative
					G	0.83	0.54-1.27	/	

**II.2.2. La répartition des études du polymorphisme de l'IL 6 (-572 G/C) selon le pays :**

La figure ci-dessous montre la répartition des études de l'IL 6 (-572 G/C) selon les pays. Nous précisons que nous n'avons trouvé que 2 études réalisées sur une population chinoise.

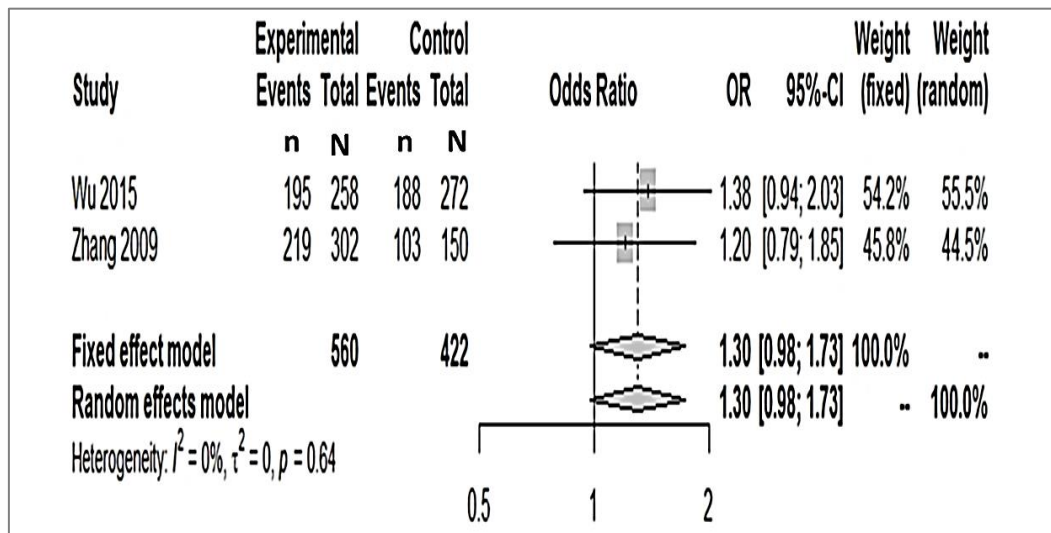


**Figure.29 :** La répartition des études du polymorphisme de l'IL 6 (-572G/C) (rs1800796) selon les pays.

**II.2.3. Forest plot du polymorphisme IL 6 (-572 G/C) (rs1800796) (l'allèle C) :**

Pour le polymorphisme IL 6 (-572 G/C) (rs1800796) le résultat présenté dans la figure.32 est statistiquement non significatif ( $p=0.64$ ) et le  $I^2 = 0\%$  alors l'hétérogénéité de ce polymorphisme est minimale.

La figure ci-dessous montre que les 2 études de (Wu *et al.*, 2015), (Zhang *et al.*, 2009) ne représentent aucune association significative entre le polymorphisme IL 6 -572G/C (rs 1800796) et le risque d'apnée du sommeil avec un  $P > 0.05$ .



**Figure.30 :** Forest plot des études faites sur l'allèle (C) du polymorphisme IL 6 (- 572G/C) (rs 1800796).

### III. Le 5 récepteur hydroxy tryptamine 2 A:

#### III.1. Le polymorphisme 5HTR2A (102T/C) (rs6313) :

##### III.1.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés :

Le tableau.5 : représente 9 études basées sur le polymorphisme (rs 6313) de le 5 HTR2A (102 T/C) :

Les résultats des études suivantes montrent une association négative entre cet SNP (102T/C) (rs6313) du gène codant pour 5HTR2A et le risque d'apparition de l'apnée du sommeil : (Piatto *et al.*, 2011), (Bayazit *et al.*, 2006) et (Sakai *et al.*, 2005), (Wu *et al.*, 2013) (Xu *et al.*, 2014), (Carvalho *et al.*, 2012), (Zhao *et al.*, 2013), (Qin *et al.*, 2014) et (Chen *et al.*, 2013) : TT+TC vs CC : (OR = 1.00, CI : 0.41-2.43, P= 1.000), CC vs TT+TC : (OR=1.00, CI=0.41-2.43, P= 1.000) (Piatto *et al.*, 2011), CC vs CT+TT : (OR=1. 83, CI=0.86-3.89, P>0.05), (Bayazit *et al.*, 2006), CC vs CT+TT :(OR=0.71, CI=0.41-1.25, P>0.05), C vs T : (OR=0.85, CI=0.60-1.21, P=0.369) (Sakai *et al.*, 2005), CC vs CT+TT :(OR=1.11, CI=0.83-1.49, P=0.682), CC+CT vs CT : (OR=0.979, CI=0.737-1.300, P=0.881), C vs T : (OR=1.013, CI=0.850-1.202, P=0.885) (Wu *et al.*, 2013), CC vs CT+TT : (OR=0.90, CI=0.69-1.19, P=0.47), CC+CT vs TT : (OR=1.02, CI=0.79-1.32, P=0.86), C vs T : (OR=1.00, CI=0.83-1.20,

P=0.98) (**Xu et al.,2014**), CC vs CT+TT : (OR=1.00, CI=0.41-2.43), C vs T : (OR=0.94, CI=0.63-1.40, P=0.7238) (**Carvalho et al.,2012**), TT vs CC : (OR=0.95, CI=0.675-1.337, P=0.75) ,TC vs CC : (OR=0.76, CI=0.56-1.03, P=0.26), CC vs CT+TT : (OR=1.12, CI=0.85-1.48, P=0.36), TT vs TC+CC : (OR=1.01, CI=0.78-1.34, P=0.90) (**Zhao et al.,2013**), T vs C : (OR=0.97, CI=0.83-1.14, P=0.846), TT vs CT : (OR=1.07, CI=0.81-1.40, P=0.852), TT vs CC : (OR=0.93, CI=0.67-1.29, P=0.839), CC vs CT : ( OR=1.13, CI= 0.84-1.50, P=0.3344), TT+CT vs CC : (OR=0.90, CI=0.69-1.19, P=0.458), CC+CT vs TT : (OR=0.98, CI= 0.76-1.26, P=0.957) (**Qin et al.,2014**), TT+TC vs CC : (OR=1.30, CI= 0.70-2.42, P>0.05), T vs C : ( OR=0.92, CI=0.64-1.33, P=0.664) (**Chen et al.,2013**).

En contrepartie (**Bayazit et al., 2006**) et (**Chen et al., 2013**) ont trouvez une association positive entre l'apnée du sommeil et l'allèle C dont les résultats de la comparaison des allèles C vs T étaient comme suit : (OR=1.17, CI=0.74-1.86, P=0.044) (**Bayazit et al.,2006**) et (OR=1.02, CI=0.57-1.84, P=< 0.001) pour les génotypes : TT vs TC+CC.

**Tableau.5** : La distribution des génotypes et des allèles du polymorphisme 5HTR2A (102T/C) (6313) chez les patients et les témoins.

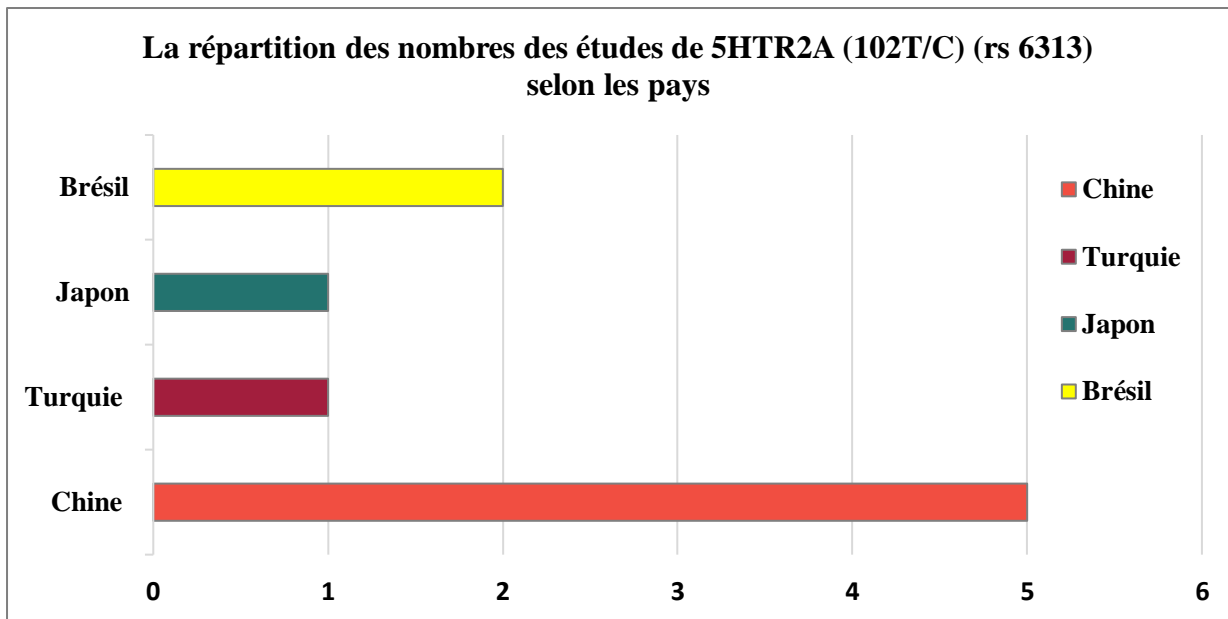
Auteurs	Année	Ethnicité	Patients	Témoins	Génotypes	OR	CI	P-value	Association
<b>Piatto et al.</b>	2011	Brésil	100	100	TT+TC vs CC	1.00	0.41-2.43	1.000	Négative
					CC vs TT+TC	1.00	0.41-2.43	1.000	
<b>Bayazit et al.</b>	2006	Turquie	55	102	CC vs CT+TT	1.83	0.86-3.89	>0.05	Négative
					C vs T	1.17	0.74-1.86	0.044	Positive
<b>Sakai et al.</b>	2005	Japon	177	100	CC vs CT+TT	0.71	0.41-1.25	>0.05	Négative
					C vs T	0.85	0.60-1.21	0.369	Négative
<b>Wu et al.</b>	2013	Asiatiques et Caucasienne	607	461	CC vs CT+TT	1.11	0.83-1.49	0.682	Négative
					CC+CT vs CT	0.979	0.737-1.3	0.881	
					C vs T	1.013	0.850-1.202	0.885	
<b>Xu et al.</b>	2014	Asiatiques et Caucasienne	728	566	CC vs CT+TT	0.90	0.69-1.19	0.47	Négative
					CC+CT vs TT	1.02	0.79-1.32	0.86	
					C vs T	1.00	0.83-1.20	0.98	
<b>Carvalho et al.</b>	2012	Brasil	100	100	CC vs CT+TT	1.00	0.41-2.43	0.7238	Négative
					C vs T	0.94	0.63-1.40	/	/



<b>Zhao et al.</b>	2013	Asiatiques et Caucasienne	663	512	TT vs CC	0.95	0.675- 1.337	0.75	Négative
					TC vs CC	0.76	0.56- 1.03	0.26	
					CC vs CT+TT	1.12	0.85- 1.48	0.36	
					TT vs TC+CC	1.01	0.78- 1.34	0.90	
<b>Qin et al.</b>	2014	Asiatiques et Caucasienne	728	566	T vs C	0.97	0.83- 1.14	0.846	Négative
					TT vs CT	1.07	0.81- 1.40	0.852	
					TT vs CC	0.93	0.67- 1.29	0.839	
					CC vs CT	1.13	0.84- 1.50	0.34	
					TT+CT vs CC	0.90	0.69- 1.19	0.45	
					CC+CT vs TT	0.98	0.76- 1.26	0.957	
<b>Chen et al.</b>	2013	Chine	121	105	TT+TC vs CC	1.30	0.70- 2.42	>0.05	Négative
					TT vs TC+CC	1.02	0.57- 1.84	< 0.001	Positive
					T vs C	0.92	0.64- 1.33	0.664	Négative

**III.1.2. La répartition des études du polymorphisme (102T/C) (rs6313)  
5HTR2A selon le pays :**

La figure ci-dessous montre la répartition des études du polymorphisme du gène 5HTR2A (102 T/C) selon les pays, dont 5 études menées sur une population chinoise, 2 études sur la population brésilienne, et une sur la population japonaise et une sur la population turque.

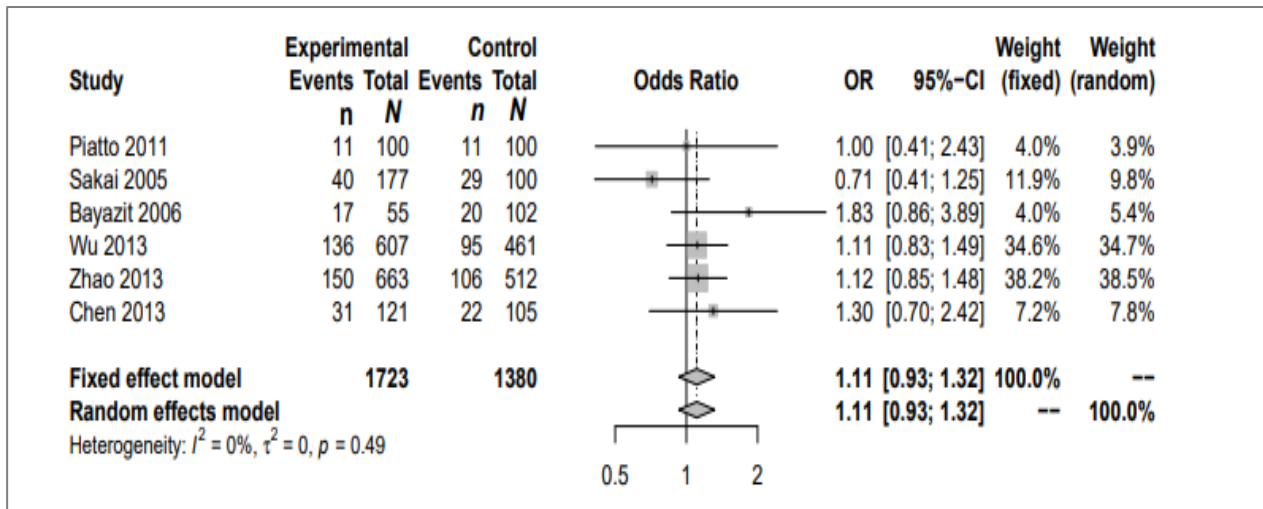


**Figure.31:** La répartition des nombres des études de 5HTR2A (102 T/C) (rs 6313) selon les pays.

### III.1.3. Forest plot du polymorphisme (102 T/C) (rs6313) du gène codant pour 5HTR2A (Génotype CC vs CT+TT) :

Pour le Forest plot de ce polymorphisme l'indice  $I^2 = 0\%$  ce qui indique une basse hétérogénéité. Ainsi, nous observons aucune association significative entre ce polymorphisme et l'apnée du sommeil en faveur du génotype CC vs CT+TT ( $p=0.49$ ).

La figure ci-dessous montre que les 6 études de (Piatto *et al.*, 2011) (Sakai *et al.*, 2005), (Bayazit *et al.*, 2006), (Wu *et al.*, 2013), (Zhao *et al.*, 2013), (Chen *et al.*, 2013) ne représentent aucune association significative entre le polymorphisme 5HTR2A 102 T/C (rs 6313) et le risque d'apnée du sommeil avec un  $P > 0.05$ .



**Figure.32 :** Forest plot des études faites sur le génotypes (CC vs TC+TT) du polymorphisme 5HTR2A (102T/C) (rs 6313).

### III.2. Le polymorphisme 5-HTR2A (-1438G/A) (rs6311) :

#### III.2.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés :

Le tableau.6 représente 8 articles basés sur l'étude du polymorphisme (-1438G/A) du gène HTR2A Une association significative a été observée entre les allèles, les génotypes du polymorphisme HTR2A (-1438 G/A) et l'apnée du sommeil pour les études de : (**Piatto et al., 2011**), (**Bayazit et al., 2006**), (**Wu et al., 2013**), (**Xu et al., 2014**), (**Qin et al., 2014**), (**Carvalho et al., 2012**), (**Chen et al., 2013**) et (**Zhao et al., 2013**).

Les résultats sont représentés successivement : AA vs AG+GG (OR=2.30, CI=1.20-4.38,  $P < 0.05$ ), et A vs G (OR=1.59, CI=1.06-2.37,  $P < 0.05$ ) (**Piatto et al., 2011**) , AA vs AG+GG (OR=2.38, CI=1.19-4.79,  $P < 0.05$ ) et A vs G (OR=1.62, CI=1.01-2.60,  $P < 0.05$ ) (**Bayazit et al., 2006**) , AA+AG vs GG (OR=1.59, CI=1.11-2.27,  $P = 0.012$ ) et A vs G (OR=1.980, CI=1.327-2.956,  $P = 0.016$ ) (**Wu et al., 2013**) , AA+AG vs GG (OR=4.09, CI=2.84-5.90,  $P = 0.03$ ), AA vs GG+AG (OR=3.31, CI=2.48-4.40,  $P < 0.01$ ) et A vs G (OR=2.33, CI=1.48-3.66,  $P < 0.01$ ) (**Xu et al., 2014**) , A vs G (OR=2.33, CI=1.49-3.66,  $P < 0.01$ ) , GG vs AG (OR=0.66, CI=0.31-1.40,  $P = 0.004$ ), et AA+AG vs GG (OR=2.51, CI=1.83-3.44,  $P < 0.05$ ) (**Qin et al., 2014**), AA vs AG+GG (OR=2.30, CI=1.20-4.38,  $P < 0.05$ ), et A vs G (OR=1.59, CI=1.06-2.37,  $P < 0.05$ ) (**Carvalho et al., 2012**), A vs G (OR=4.214, CI=2.334-7.457,  $P < 0.001$ ), AA vs GG (OR=4.215, CI=2.012-9.328,  $P < 0.01$ ), AA+AG vs GG (OR=5.35, CI=2.82-10.15,  $P < 0.05$ ), et AA vs AG+GG (OR=4.33, CI=2.46-7.63,  $P < 0.05$ ) (**Chen et al.; 2013**), AA vs GG (OR=1.30,

CI=0.56-3.02, P=0.01), et AA+AG vs GG (OR=1.89, CI=1.36-2.63, P<0.05) (Zhao *et al.*, 2013).

Or (Bayazit *et al.*, 2006), (Zhu *et al.*, 2016), (Wu *et al.*, 2013), (Qin *et al.*, 2014), (Carvalho *et al.*, 2012) et (Zhao *et al.*, 2013) n'ont trouvé aucune association significative entre l'apnée du sommeil et les différents génotypes de cet SNP : AA+AG vs GG (OR=1.29, CI=0.59-2.80, P>0.05) (Bayazit *et al.*, 2006), AA vs GG + AG (OR=3.023, CI=2.169-4.213, P=0.506) (Wu *et al.*, 2013), AA vs GG (OR=2.78, CI=2.03-3.81, P=0.675), AA vs GG (OR=4.22, CI=2.38-7.49, P=0.075), et GG+AG vs AA (OR=0.30, CI=0.23-0.40, P=0.473) (Qin *et al.*, 2014), AA+AG vs GG (OR=2.67, CI=0.81-8.81, P>0.05) (Carvalho *et al.*, 2012), AA vs GG (OR=3.69, CI=1.92-7.08, P=0.08) et AA vs AG+GG (OR=3.16, CI=2.33-4.30, P=0.41) (Zhao *et al.*, 2013).

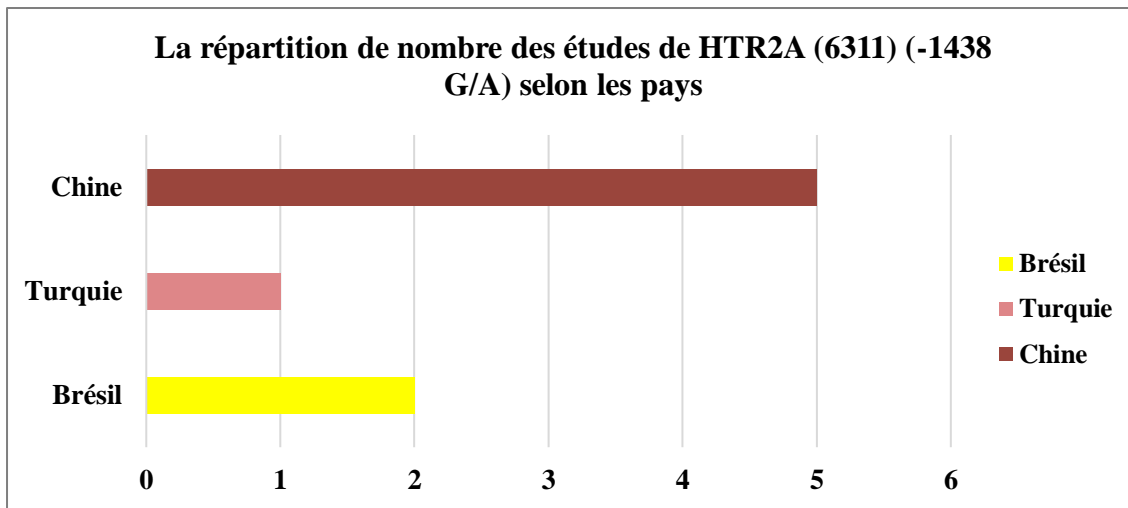
**Tableau.6 :** La distribution des génotypes et des allèles HTR2A (rs6311) (- 1438G/A) chez les patients et les témoins.

Auteurs	Année	Ethnicité	Patients	Témoins	Génotypes	OR	CI	P-value	Association
Piatto et al	2011	Brésil	100	100	AA vs AG+GG	2.30	1.20-4.38	<0.05	Positive
					A vs G	1.59	1.06-2.37	<0.05	Positive
Bayazit et al	2006	Turquie	55	102	AA+AG vs GG	1.29	0.59-2.80	>0.05	Négative
					AA vs AG+GG	2.38	1.19-4.79	<0.05	Positive
					A vs G	1.62	1.01-2.60	<0.05	Positive
Wu et al	2013	Asiatique et Brésil	430	361	AA vs GG+AG	3.023	2.169-4.213	0.506	Négative
					AA+AG vs GG	1.59	1.11-2.27	0.012	Positive
					A vs G	1.980	1.327-2.956	0.016	Positive
Xu et al	2014	Asiatique et Brésil	551	466	AA+AG vs GG	4.09	2.84-5.90	0.03 <0.05	Positive
					AA vs GG+AG	3.31	2.48-4.40	<0.01	Positive
					A vs G	2.33	1.48-3.66	<0.01	Positive
Qin et al	2014	Asiatique et Brésil	551	466	A vs G	2.33	1.49-3.66	<0.01	Positive
					AA vs GG	4.22	2.38-7.49	0.075	Négative
					GG vs AG	0.66	0.31-1.40	0.004	Positive

					AA vs AG	2.78	2.03-3.81	0.675	Négative
					AA+AG vs GG	2.51	1.83-3.44	<0.05	Positive
					GG+AG vs AA	0.30	0.23-0.40	0.473	Négative
<b>Carvalho et al</b>	2012	Brésil	100	100	AA+AG vs GG	2.67	0.81-8.81	>0.05	Négative
					AA vs AG+GG	2.30	1.20-4.38	<0.05	Positive
					A vs G	1.59	1.06-2.37	<0.05	Positive
<b>Chen et al</b>	2013	Chine	121	105	A vs G	4.214	2.334-7.457	<0.001	Positive
					AA vs GG	4.215	2.012-9.328	<0.001	Positive
					AA+AG vs GG	5.35	2.82-10.15	<0.05	Positive
					AA vs AG+GG	4.33	2.46-7.63	<0.05	Positive
<b>Zhao et al</b>	2013	Asiatique et Brésil	486	412	AA vs GG	3.69	1.92-7.08	0.08	Négative
					AG vs GG	1.30	0.56-3.02	0.01	Positive
					AA+AG vs GG	1.89	1.36-2.63	<0.05	Positive
					AA vs AG+GG	3.16	2.33-4.30	0.41	Négative

### III.2.2. La répartition des études selon le pays :

Le graphe ci-dessous représente les études figurants sur le tableau.7 dont 5 réalisées en Chine, une en Turquie, deux au Brésil.



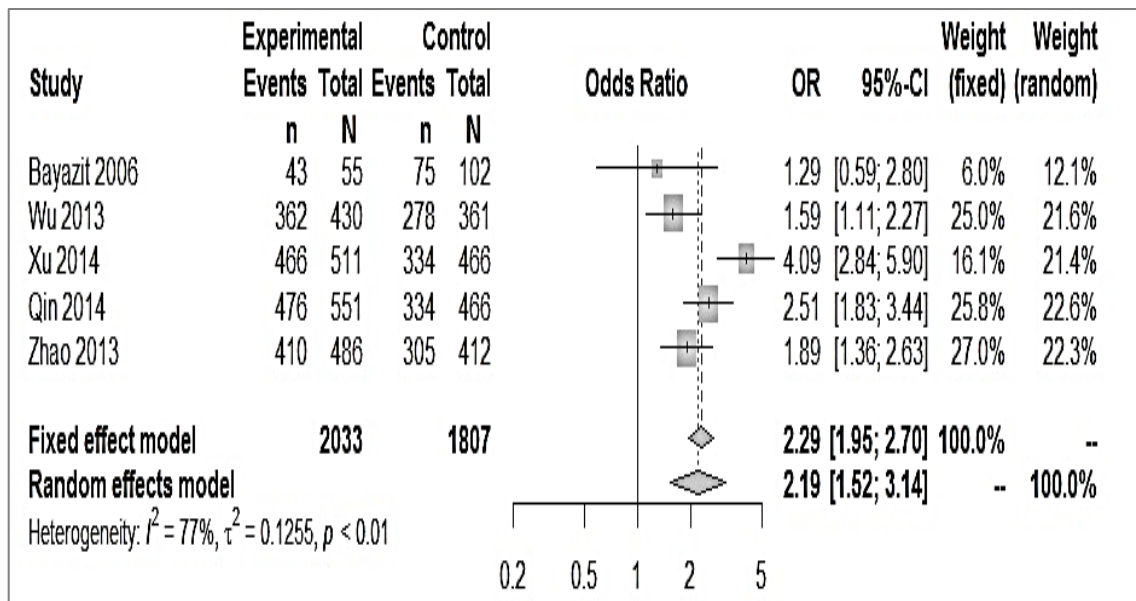
**Figure.33 :** La répartition des études du polymorphisme HTR2A (rs6311) (-1438G/A) selon les pays.

### III.2.3. Forest plot du polymorphisme HTR2A -1438 G/A (rs6311) (AA+AG vs GG) :

Une association significative est illustrée dans le forest plot ci-dessous avec un  $p < 0.01$  ce qui exprime une haute hétérogénéité avec un  $I^2 = 77\%$ .

La figure ci-dessous montre que les études de, (Wu *et al.*, 2013), (Xu *et al.*, 2014), (Qin *et al.*, 2014), et (Zhao *et al.*, 2013) représentent une association significative entre le polymorphisme HTR2A -1438 G/A (rs6311) et le risque d'Apnée du sommeil avec un  $P < 0.05$ .

En revanche, les études de (Bayazit *et al.*, 2006) ne représente aucune association significative entre l'apnée du sommeil et cet SNP un  $P > 0.05$ .



**Figure.34 :** Forest plot des études basées sur comparaison de AA+AG vs GG du polymorphisme HTR2A -1438 G/A (rs6311) chez les sujets atteints de l’apnée de sommeil.

# **Chapitre IV :**

## **DISCUSSION**



**Discussion :**

L'apnée obstructive du sommeil (AOS) est un trouble chronique complexe caractérisé par la fermeture partielle ou complète répétitive des voies aériennes supérieures pendant le sommeil. (Wu *et al.*, 2013).

On pense actuellement que des interactions génétiques multiples dans un environnement approprié peuvent conduire au SAOS (Casale *et al.*, 2009). L'évaluation de la contribution génétique à l'apparition du OSAS est intéressante (Kent *et al.*, 2010) Plusieurs polymorphismes ont été suggérés comme jouant un rôle et un certain nombre d'ont été réalisées. (Qin *et al.*, 2014).

Cette étude est la première tentative d'examiner les molécules intervenant dans l'apnée du sommeil et leurs polymorphismes par l'exécution d'une méta analyse sur 92 articles. Après l'exclusion de plusieurs entre eux comme cité dans la partie des méthodes, nous avons sélectionnés 22 articles sur 3 molécules : TNF  $-\alpha$ , 5HTR2A, IL 6.

**I. Le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ):**

Le facteur de nécrose tumorale TNF- $\alpha$ , membre de la famille des cytokines TNF/TNFR, est une molécule de communication intercellulaire impliquée dans une grande variété de maladies humaines (Wu *et al.*, 2014). (Krueger *et al.*, 2008) ont souligné que le TNF- $\alpha$  est l'une des cytokines pro-inflammatoires pléiotropes les plus importantes impliquées dans la régulation du sommeil. Des études antérieures ont signalé des taux élevés de TNF- $\alpha$  circulant chez les patients atteints de SAOS (Ciftci *et al.*, 2004 ; LI NF *et al.*, 2010 ; Zamarron *et al.*, 2008).

**I.1. Le polymorphisme (rs1800629) -308A /G TNF  $\alpha$  :**

Un polymorphisme au niveau de la position du nucléotide -308G/A dans la région promotrice affecte l'expression du TNF- $\alpha$  au niveau de la transcription et de la post-transcription (Wilson *et al.*, 1997 ; Elahi *et al.*, 2009). Ce polymorphisme est caractérisé par la présence d'une base guanine (G) ou adénine (A) qui sont définies comme le variant commun et l'allèle moins commun, respectivement (Huang *et al.*, 2012).

Comme le polymorphisme TNF- $\alpha$ -308G/A est fortement associé aux concentrations circulantes de TNF- $\alpha$ , on suppose qu'il pourrait être étroitement lié au risque de SAOS (Wu *et al.*, 2014). Cependant, l'association entre le polymorphisme du TNF- $\alpha$ -308 G/A et la

susceptibilité au SAHOS n'est toujours pas claire, les résultats des différentes études étant incohérents (**Zhong et al., 2014**).

Les études menées par (**Riha et al., 2005**) sur le polymorphisme TNF  $\alpha$  308G/A (rs1800629) ont montré que les patients anglais portant le L'allèle A vs G sont susceptible à développer l'apnée du sommeil (OR=0.56, CI=0.37-0.83, P<0.05). De même, les génotypes AA+AG vs GG de ce polymorphisme sont significativement associés avec le risque d'Apnée du sommeil chez les blancs (Royaume-Uni, Pologne, et les Etats-Unis) et les chinois. Les résultats sont représentés comme suit : (OR = 1.65, CI= 1.02-2.68, P=0.04), (OR = 1.43, CI=1.12-1.82, P=0.03) (**Huang et al., 2012**). Vraisemblablement l'allèle A vs G une association significative avec le risque d'apnée du sommeil a été constaté par (**Bushan et al., 2008**) (OR=2.40, CI=1.46-3.97, P<0.05) chez les Indiens.

D'autres génotypes ont été exploités comme étant des facteurs associés à l'apnée du sommeil : AA vs AG+GG (OR=2.5, CI=1.2-5.3, P=0.012) AA+AG vs GG (OR=1.8, CI= 1.3-2.7, P= 0.001) et A vs G (OR= 1.78, CI= 1.33-2.39, P<0.001) par (**Alpamindo et al., 2012**) chez les Grec, Cette association a été retrouvé aussi par (**wu et al., 2014**) chez les Asiatiques, les Européens et les mixtes.

En revanche, aucune association positive n'a été observé chez les Chinois pour les génotypes AA vs GG (OR=3.70, CI=1.39-9.83, P=0.4), AA+AG vs GG (OR=1.79, CI=1.28-2.51, P=0.15), et AA vs AG+GG (OR=3.07, CI=1.15-8.17, P=0.6) (**Lan et al., 2015**) ainsi que les Asiatiques et les blancs pour le génotype AA vs AG+GG (OR=1.95, CI=0.95-3.99, P=0.07) (**Huang et al., 2012**), et le génotype AA vs AG (OR= 1.38, CI= 0.86-2.21, P= 0.18) chez les Asiatiques, les Européens et les mixtes (**Wu et al., 2014**).

Les fréquences génotypiques GG, GA et AA étaient non significatif avec l'apnée du sommeil chez les Asiatiques et Européens (OR=1.78, CI=1.45-2.18, P=0.293).

## II. L'interleukine 6:

Comme nous avons déjà vu dans la partie bibliographique, l'IL-6 est une cytokine qui peut être produite par les cellules immunitaires mais également par un grand nombre d'autres cellules (chondrocytes, ostéoblastes, cellules  $\beta$  pancréatiques, thyrocytes, fibroblastes...) en réponse à des stimuli très divers (**Kamimura et al., 2003**). Une association positive a été montré entre le SOAS et la production importante d'interleukine-6 (IL-6) (**Yokoe et al., 2003**).

Pour cela 2 polymorphismes (**rs1800795**) -174 G/C **IL 6** et (**rs1800796**) -572 G/C **IL6** sont les plus étudiés dans le SOAS.

### II.1. Le polymorphisme (**rs1800795**) -174 G/C **IL 6** :

Le (**rs1800795**) issu de la substitution d'une base G par une C en position -174 (**Fishman et al., 1998**) c'est le SNP le plus étudié au niveau du gène de l'IL-6 est situé au niveau du promoteur en -174G>C (**Ghesquières 2010**).

Le polymorphisme trouvé au point 174 (G174C) d'une région promotrice du gène de l'IL-6 affecte le niveau d'expression de l'interleukine 6 (**Fishman et al., 1998**). L'influence du polymorphisme G174C sur la régulation du sommeil peut être due à l'influence de l'allèle sur le taux d'expression des cytokines (**Fishman et al., 1998**).

Le polymorphisme G174C peut influencer la liaison du récepteur des glucocorticoïdes, et peut affecter sa capacité à réprimer l'activation transcriptionnelle (**Ray et al., 1994**). Il est également possible que le changement de G en C crée le potentiel côté de liaison pour le facteur de transcription NF-1. Ce facteur a des effets inhibiteurs sur la transcription du gène de l'IL-6 (**Popko et al., 2008**).

L'étude de (**Popko et al., 2008**) n'a montré aucune association entre le génotype CC du polymorphisme IL -6 -174G/C (**rs 1800795**) et le risque du SOAS chez les polonais avec : (OR= 1.61, CI=0.82-3.19, P=0.1). Pareillement l'étude de (**Gok et al., 2015**) et (**Kaditis et al., 2014**) ne représentent aucune association significative entre le polymorphisme IL -6 -174G/C (**rs 1800795**) et le risque d'apnée du sommeil au niveau du génotype CC chez les Turcs avec un (OR=1.15, CI=0.39- 3.35, P=0.325) (**Gok et al., 2015**) et un CC (OR=1.29, CI=0.30- 5.48, P=0.51) (**Kaditis et al., 2014**) chez les Grecs.

Contrairement à l'étude de (**Bielicki et al., 2015**) qui ont montré une association positive entre le génotype CC du polymorphisme IL -6 -174G/C (**rs 1800795**) et le risque d'apnée du sommeil chez (OR=1.29, CI=0.30- 5.48, P=0.03) (**Bielicki et al., 2015**) les Anglais avec un P<0.05.

### II.2. Le polymorphisme (**rs1800796**) (-572 G/C) **IL6** :

Le polymorphisme **rs1800796**, également appelé -634G/C ou -572G/C, est une substitution située en 5' dans la région promotrice du gène de l'IL-6. Il a été démontré qu'il contribue à la régulation fonctionnelle de l'expression du gène (**Terry et al., 2000**). Ce

polymorphisme a été peu exploité par les études menées sur le syndrome d'apnée du sommeil, c'est pour ces considérations que nous nous sommes seulement limités à 2 études chinoises.

L'étude de (Wu *et al.*, 2015) et (Zhang *et al.*, 2009), ont respectivement montré une association négative entre l'allèle C du polymorphisme IL-6 (-572 G/C) (rs1800796) et le risque d'atteindre l'apnée du sommeil chez la population chinoise : C (OR= 1.38, CI=0.94-2.03, P=0.64) et G (OR= 1.398, CI=0.812-2.409, P=0.2264) (Wu *et al.*, 2015), C (OR=1.20, CI=0.79- 1.855, P=0.64) et G (OR=0.83, CI=0.54- 1.27) (Zhang *et al.*, 2009).

### III. Le récepteur 5 hydroxy tryptamine 2A:

Le système sérotoninergique joue un rôle fonctionnel dans le maintien de la perméabilité des voies respiratoires, dont la perturbation peut contribuer au SAOS ; en fait, il a été démontré que le retrait de la 5-HT au niveau des motoneurons pendant le sommeil entraîne l'effondrement des voies respiratoires supérieures et une obstruction respiratoire (Douse *et al.*, 1996 ; Jelv *et al.*, 2001 ; Zhan G *et al.*, 2002). Les récepteurs 5-HT2A sont les récepteurs prédominants exprimés à la surface des motoneurons du XII, qui maintiennent la perméabilité des voies aériennes supérieures en contrôlant l'excitabilité des motoneurons du génioglosse (Zhan *et al.*, 2002 ; Brandes *et al.*, 2007). À ce titre, il a été théorisé que la présence d'une variante fonctionnelle du promoteur du gène 5-HT2A pourrait affecter l'efficacité de la transcription et se manifester par un changement du nombre de récepteurs sur ces cellules et un dysfonctionnement tissulaire (Wu *et al.*, 2013).

Des études récentes menées chez des patients atteints de SAOS ont démontré que les polymorphismes du gène 5HTR2A, dus à des modulations du système sérotoninergique, sont associés à plusieurs maladies, dont le SAOS, qui est corrélé avec les polymorphismes 102T-C ; -1438G/A, ces polymorphismes diminuent le nombre de récepteurs et les concentrations de sérotonine dans les neurones postsynaptiques, ce qui entraîne un collapsus des voies respiratoires (Sakai *et al.*, 2005 ; Bayazit *et al.*, 2006).

#### III.1. Le polymorphisme (rs6311) (-1438G/A) 5-HTR2A :

Le polymorphisme -1438G/A, montre le changement de base G par une A en position -1438 de la région promotrice, a été détecté, qui est en très fort déséquilibre de liaison avec le polymorphisme T102C de 5-HTR2A (Arranz *et al.*, 1998).

Les résultats de (**Piatto et al., 2011**) ont montré que le génotype AA vs AG+GG et A vs G du polymorphisme 5-HTR2A-1438 G/A (rs6311) est associé significativement avec le risque d'Apnée du sommeil chez la population Brésilienne ( $P < 0.05$ ). Cette association a été retrouvée aussi par (**Bayazit et al., 2006**) chez les Turcs et (**Wu et al., 2013**) chez les Asiatiques et les Brésiliens. Cependant (**Xu et al., 2014**) ont trouvé également une association significative entre l'apnée du sommeil et les génotypes AA+AG vs GG, AA vs GG+AG et A vs G chez les Asiatiques et les Brésiliens : (OR= 4.09, CI=2.84-5.90,  $P = 0.03$ ), (OR= 3.31, CI= 2.48-4.40,  $P < 0.01$ ) (OR= 2.33, CI=1.49-3.66,  $P < 0.01$ ).

Par contre les études réalisées par (**Bayazit et al., 2006**) et (**Carvallo et al., 2012**) n'ont pu montrer aucune association entre les génotypes AA+AG vs GG et le risque d'apnée du sommeil (OR=1.29, CI=0.59-2.80,  $P > 0.05$ ) dans la population Turque et (OR=2.67, CI=0.81-8.81,  $P > 0.05$ ) dans la population Brésilienne. Aussi, aucune association n'a été trouvée par (**Wu et al., 2013**) sur le génotype AA vs GG+AG (OR=3.023, CI=2.169-4.213,  $P = 0.506$ ) chez les Asiatiques et les Brésiliens.

D'autres résultats ont montré que les génotypes A vs G (OR=2.33, CI=1.49-3.66,  $P < 0.01$ ), GG vs AG (OR=0.66, CI=0.31-1.40,  $P = 0.004$ ) et AA+AG vs GG (OR=2.51, CI=1.83-3.44,  $P < 0.05$ ) dans la population Asiatique et Brésilienne (**Qin et al., 2014**) et aussi les génotypes AA+AG vs GG (OR=2.30, CI=1.20-4.38,  $P < 0.05$ ) et A vs G (OR=1.59, CI=1.06-2.37,  $P < 0.05$ ) chez les Brésiliens (**Carvallo et al., 2012**) sont associées à l'apnée du sommeil. Pareillement, les résultats retrouvés chez la population Chinoise pour les génotypes A vs G (OR=4.214, CI=2.334-7.457,  $P < 0.001$ ), AA vs GG (OR=4.215, CI=2.012-9.328,  $P < 0.001$ ), AA+AG vs GG (OR=5.35, CI=2.82-10.15,  $P < 0.05$ ) et AA vs AG+GG (OR=4.33, CI=2.46-7.63,  $P < 0.05$ ) par (**Chen et al., 2013**). Ainsi que les génotypes AG vs GG (OR=1.30, CI=0.56-3.02,  $P = 0.01$ ) et AA+AG vs GG (OR=1.89, CI=1.36-2.63,  $P < 0.05$ ) étaient significatifs chez les Asiatiques et les Brésiliens (**Zhao et al., 2013**).

Pour d'autres fréquences génotypiques, (**Qin et al., 2014**) n'ont pu montrer aucune association entre les génotypes AA vs GG (OR=4.22, CI=2.38-7.49,  $P = 0.075$ ), GG+AG vs AA (OR=0.30, CI=0.23-0.40,  $P = 0.473$ ) et l'apnée du sommeil chez les Asiatiques et les Brésiliens. Pareillement, (**Zhao et al., 2013**) ont révélé qu'il n'existe aucune association significative avec l'apnée du sommeil chez les Asiatiques et les Brésiliens pour le génotype AA vs GG (OR= 3.69, CI= 1.92-7.08,  $P = 0.08$ ) et le génotype AA vs AG+GG (OR= 3.16, CI= 2.33-4.30,  $P = 0.41$ ).

### III.2. Le polymorphisme de 5HTR2A (102T/C) (rs 6313) :

Le (rs 6313) est un polymorphisme silencieux dans le gène des récepteurs 5HT<sub>2A</sub>, il est défini par une transition T/C en position 102 cette mutation ne modifiée par la composition en acides aminés et n'a donc aucune influence sur la protéine de récepteur (**Bondy et al., 1999**).

Les études menées par (**Bayazit et al., 2006**) sur le polymorphisme 5HTR<sub>2A</sub> (102T/C) (rs 6313) ont montré que les patients Turcs portant le génotype : C vs T ont la possibilité de développer le syndrome d'apnée du sommeil (OR=1.17, CI=0.74-1.86, P=0.044).

Pareillement à l'étude de (**Chen et al., 2013**) ont trouvez une association positive au niveau du génotype TT vs TC+CC du (rs 6313) chez les patients Chinois et le risque du SOAS avec un (OR=1.02, CI=0.57-1.84, P=< 0.001).

D'autres études n'ont pas trouvé aucune association significative avec l'apnée du sommeil comme l'étude de (**Piatto et al., 2011**) chez les patients Brésiliens TT+TC vs CC : (OR = 1.00, CI : 0.41-2.43, P= 1.000), CC vs TT+TC : (OR=1.00, CI=0.41-2.43, P= 1.000)

De même pour l'étude de (**Bayazit et al.,2006**) menée sur les sujets Turcs qui ne représente aucune association significative sur le OSA : CC vs CT+TT : (OR=1. 83, CI=0.86-3.89, P>0.05) et l'étude de (**Sakai et al.,2005**) sur les patients japonais :CC vs CT+TT : (OR=0.71, CI=0.41-1.25, P>0.05), C vs T : (OR=0.85, CI=0.60-1.21, P=0.369)

Les résultats de les études suivants ont révélé aucune association entre le 5HTR<sub>2A</sub> (102T/C) (rs 6313) et l'apnée du sommeil :

L'étude de (**Wu et al.,2013**) réalisé sur les sujets Asiatiques et Caucasiennes :CC vs CT+TT : (OR=1.11, CI=0.83-1.49, P=0.361), CC+CT vs CT : (OR=0.979, CI=0.737-1.300, P=0.900), C vs T : (OR=1.013, CI=0.850-1.202, P=0.753) et l'étude de (**Xu et al.,2014**) : CC vs CT+TT : (OR=0.90, CI=0.69-1.19, P=0.47), CC+CT vs TT : (OR=1.02, CI=0.79-1.32, P=0.86), C vs T : (OR=1.00, CI=0.83-1.20, P=0.98).

Pour les fréquences alléliques, T vs C, les études qui ont été réalisé par (**Chen et al.,2013**) et (**Qin et al.,2014**), n'ont pu trouver aucune association entre ce SNP et le risque d'apnée du sommeil, T vs C avec un : (OR=0.92, CI=0.64-1.33, P=0.664) (**Chen et al.,2013**), T vs C : (OR=0.97, CI=0.83-1.14, P=0.846) (**Qin et al.,2014**)

# CONCLUSION

### Conclusion:

Le syndrome d'apnée du sommeil est un trouble respiratoire devenu un véritable enjeu de santé publique. Nous avons approché dans ce travail une étude analytique afin d'exploiter l'association des molécules ayant un rôle clés dans la physiopathologie de l'apnée du sommeil et leurs polymorphismes.

La présente étude s'est appliquée sur des données issues d'une recherche bibliographique des articles scientifiques à partir de plusieurs banques de données. À partir de cette recherche nous avons mis en évidence 3 molécules reconnu comme étant intervenant dans le trouble respiratoire chez les patients apnéiques, ces molécules sont les suivantes : le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine 6 (IL-6) et le 5 récepteur hydroxy tryptamine 2A (5-HTR2A), chacun avec leurs polymorphismes : TNF- $\alpha$  -308 G/A (rs1800629), IL-6-174 G/C (rs1800795) et -572 G/C (rs1800796), 5-HTR2A -1438 G/A (rs6311) et 102 T/C (6313).

Ces polymorphismes ont été également analysé par rapport à leurs associations avec la susceptibilité de développer l'apnée du sommeil en comparant les fréquences génotypiques et alléliques, chacun avec son odds ratio (OR), l'intervalle de confiance (CI 95%) et le P-value pour des études patients/Témoins de plusieurs origines ethniques. À partir des résultats de ces études, certains ont pu montrer une association significative (positive) entre les génotypes et les allèles (P-value <0.05) et la susceptibilité de l'apnée du sommeil. D'autres ne sont pas parvenu a trouvé une signification avec le risque d'apnée du sommeil (P-value>0.05).

Enfin, notre travail pourrait être pratique dans l'avancement des études sur la génétique d'apnée du sommeil et ouvrir la voie à nouvelles acquisitions systématiques. Bien que beaucoup de travaux soient encore nécessaires en ce sens afin de répondre aux questions qui sous-tendent la maladie, Nous avons cherché à améliorer les connaissances concernant les troubles respiratoires du sommeil et la qualité de vie des personnes apnéiques. Ces connaissances pourraient s'inscrire dans la perspective lors d'études futures sur d'autres pathologies et/ou d'autres populations.



**RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

**Akira, S. (1997).** IL-6-regulated transcription factors. *Int J Biochem Cell Biol.* 29, 1401-1418.

**Alexander, B., Coralie, B., Dimitri, D. B., Emmanuel, V., Joël, B., Philippe, M., & Carine, B. (2017).** Presynaptic serotonin 2A receptors modulate thalamocortical plasticity and associative learning.

**Almaula, N., Ebersole, B. J., Zhang, D., Weinstein, H., & Sealfon, S. C. (1996).** Mapping the binding site pocket of the serotonin 5-Hydroxytryptamine<sub>2A</sub> receptor. Ser3.36(159) provides a second interaction site for the protonated amine of serotonin but not of lysergic acid diethylamide or bufotenin. *J. Biol. Chem.* 271, 14672– 14675.

**Almpanidou, P., Hadjigeorgiou, G., Gourgoulialis, K., & Papadimitriou, A. (2012).** Association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism (2308) and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Hippokratia* 16: 217–220.

**Annals of the New York Academy of Sciences (1989).** Regulation of the acute phase and immune responses : interleukin-6., 557, 1–583.

**Aouadi, I. (2014).** Méta-analyse des données sur la mémoire autobiographique dans la schizophrénie. *Statistiques [math.ST].* DUMAS-01059613.

**APLCA. Site de l'Association des Pneumologues Libéraux de la Côte d'Azur. (2014).** Le traitement du syndrome d'apnées du sommeil. <http://www.aplca.com/article121.html>. Mai 2014.

**Arranz, M. J., Munro, J., & Owen, M. J. (1998).** : Evidence for association between polymorphism in the promoter and coding regions of the 5HT<sub>2A</sub> receptor gene and response to clozapine. *Mol Psychiatry* ;3:61–66.

**Arzt, M., Young, T., Finn, L., Skatrud, J. B., & Bradley, T. D. (2005).** Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of Stroke. *Am J Respir Crit Care Med* ; 172 :1447-51.

**Assier, E., Marie-Christophe, B., & Jean-Michel, D. (2010).** Interleukine-6 : de la découverte de la cytokine au développement d'un traitement ciblé, *Revue du Rhumatisme*, Volume 77, Supplement 1,2010,Pages S16-S22, [https://doi.org/10.1016/S1169-8330\(10\)70004-1](https://doi.org/10.1016/S1169-8330(10)70004-1).

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

**Ballivet de Régloix, S., Pons, Y., Chabolle, F., Clément, P., Maurin, O., & Conessa, C. (2010).** Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil. *La Revue du Praticien*, vol. 60, 671-673.

**Ballivet de Régloix, S., Pons, Y., Chabolle, F., Clément, P., Maurin, O., & Conessa, C. (2010).** Syndrome d'apnées obstructives du sommeil, *La revue du praticien*, vol. 60, 674-80.

**Baran, W., Szepietowski, J. C., Mazur, G., Baran, E. (2008).** IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol.* ;88:113-16.

**Bayazit, Y. A., Yilmaz, M., Ciftci, T., Erdal, E., Kokturk, O., Gokdogan, T., Kemaloglu, Y. K., & Inal, E. (2006).** Association of the -1438G/A polymorphism of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene with obstructive sleep apnea syndrome. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 68:123–128.

**Becker, H. F., Jerrentrup, A., Ploch, T., Grote, L., Penzel, T., Sullivan, C. E., & Peter, J. H. (2003).** Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* ; 107(1) :68-73.

**Begg, C. B. (1994).** Publication bias. In H. Cooper & L. V. Hedges (Eds.), *The handbook of research synthesis* (pp. 399–409). New York : Russell Sage Foundation.

**Bertagnolli, M. M., Takai, Y., & Herrmann, S. H. (1991).** ( IL-4-supported induction of cytolytic T lymphocytes requires IL-2 and IL-6. *Cell Immunol* ;133:327-41.

**Beutler, B. A., & Cerami, A. (1985).** Recombinant interleukin 1 suppresses lipoprotein lipase activity in 3T3 L1 cells. *J Immunol* 135, 3969-3971.

**Beutler, B., Greenwald, D., Hulmes, J. D., Chang, M., & Pan, Y. C. (1985).** Identity of tumour necrosis factor and the macrophage secreted factor cachectin. *Nature* 316, 552-554.

**Beutler, B., Milsark, I. W., & Cerami, A. C. (1985).** Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science*, (New York), N.Y 229, 869-871.

**Bhushan, B., Guleria, R., & Misra, A. (2009).** TNF- $\alpha$  gene polymorphism and TNF- $\alpha$  levels in obese Asian Indians with obstructive sleep apnea. *Respir Med* 103:386–392.

**Bielicki, P., MacLeod, A. K., Douglas, N. J., & Riha, R.L. (2015).** Cytokine gene polymorphisms in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome *Sleep Medicine* 16 792–795.

**Blairy, S., Massat, I., & Staner, L. (2000).** 5-HT2a receptor polymorphism gene in bipolar disorder and harm avoidance personality trait. *Am J Med Genet* ; 96: 360–364.

**Blanchard P. (2013).** Méta-analyses sur données individuelles d'essais randomisés dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures. *Développements méthodologiques et cliniques. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT :2013PA11T065. Tel-00983478.*

**Bondy, B., Spaeth, M., & Offenbaecher, M. (1999).** The T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* ; 6: 433–439.

**Boulanger, M. J., et al. (2003).** Hexameric structure and assembly of the interleukin-6/IL-6 alpha-receptor/gp130 complex. *Science* 300(5628) :2101-4.

**Bradley, J. R., Thiru, S., & Pober, J. S. (1995).** Disparate localization of 55 kd and 75 kd tumor necrosis factor receptors in human endothelial cells *The American journal of pathology* 146, 27-32.

**Brandes, I. F., Zuperku, E. J., Dean, C., Hopp, F. A., Jakovcevic, D., & Stuth, E. A. (2007).** Retrograde labeling reveals extensive distribution of genioglossal motoneurons possessing 5-HT2A receptors throughout the hypoglossal nucleus of adult dogs. *Brain Res* 1132(1):110–119. doi: 10.1016/j.brainres.2006.10.099

**Burnet, P. W., Eastwood, S. L., Lacey, K., & Harrison, P. J. (1995).** The distribution of 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNA in human brain. *Brain Res.* 676, 157–168.

**Callanquin, J., Camuzeaux, C., & Labrude, P. (2008).** Le matériel de maintien à domicile : avec caspratiques et exercices. Elsevier Masson. Paris ; pp. 116-118.

**Cao, C., Ding, Q., Lv, D., Dong, Z., Sun, S., Chen, Z., Shen, H., & Deng, Z. (2014).** Vascular endothelial growth factor genotypes and haplotypes contribute to the susceptibility of obstructive sleep apnea syndrome. *PLoS One* 9 :e114582.

**Cara, L. R., Ryan M. S., John, C., Leanne, M., David, C. A., Yuan, G., Joo, H. S., Thomas, M. H., Richard E. S., Daniel R. W., & Laura, K. N. (2016).** Genomic structure and expression

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

of the human serotonin 2A receptor gene (HTR2A) locus : identification of novel HTR2A and antisense (HTR2A-AS1) exons. Ruble et al. BMC Genetics. DOI 10.1186/s12863-015-0325-6.

**Carvalho, T. B., Suman, M., Molina, F. D., Piatto, V. B., & Maniglia, J. V. (2013).** Relationship of obstructive sleep apnea syndrome with the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene in Brazilian patients. *Sleep Breath* 17: 57–62.

**Cassandre Mittenaere. (2015).** Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil : Place du pharmacien. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.2015

**Cayetanot, F., Gros, F., & Larnicol, N. (2001).** 5-HT (2A/2C) receptor-mediated hypopnea in the newborn rat : relationship to Fos immunoreactivity. *Pediatr Res* ; 50: 596–603.

**Chabolle, F. (2014).** Traitement chirurgical du SAOS. *Réal Cardiol. Sep* ;(302) :27,28.

**Chamillard. (2018).** etude de cohorte retrospective évaluant un système de dépistage simplifié du syndrome d'apnées obstructives du sommeil en medecine générale.université de bourgogne UFR des sciences de santé.

**Charlotte Madore. (2013).** Plasticité morphofonctionnelle du système de l'immunité innée cérébrale : modulation par l'inflammation et la nutrition, Neurosciences, Université Bordeaux Segalen.

**Chen, H., Hu, K., Zhu, J., Xianyu, Y., & Cao, X. (2013).** Polymorphisms of the 5hydroxytryptamine 2A/2C receptor genes and 5-hydroxytryptamine transporter gene in Chinese patients with OSAHS. *Sleep Breath*. 17:1241–1248 DOI 10.1007/s11325-013-0829-0.

**Christian, G., Marianowski, R., & Mondain, M. (2016).** Trouble respiratoires obstructifs du sommeil de l'enfant : définitions, pathophysiologie, examen clinique. Dans *Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil de l'enfant : Rapport SFORL*. Elsevier Masson.

**Chung, F., Subramanyam, R., & Sun, Y. (2012).** High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth* ; 108(5) :768-75.

**Chung, F., Yegneswaran, B., Liao, P., Chung, S, A., Vairavanathan, S., & Islam, S. (2008).** Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology* ; 108(5):822-30.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

**Ciftci, T. U., Kokturk, O., Bukan, N., & Bilgihan, A. (2004).** The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine* 28 : 87–91.

**Claman, H. N., Chaperon, E. A., & Selner, J. C. (1968).** Thymus-marrow immunocompetence.3. The requirement for living thymus cells. *Proc SocExp Biol Med* ;127:462-6.

**Coloma-Navarro, R., Jiménez-Caballero, P. E., Vega, G., Ayo-Martín, O., & Segura-Martín, T. (2016).** Cerebral hemodynamics is altered in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *SpringerPlus.* ; 5 :51.

**Conn, P. J., Senders-Bush, E., & Hoffman, B. J. (1986).** A unique serotonin receptor in choroids plexus is linked to phosphatidylinositol turnover. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 4086–4088.

**Cooper, H. M. (2010).** *Research synthesis and meta-analysis*, Beverly Hills, Sage Publications

**Cucherat, M. (1997).** *Meta-analyse des essais thérapeutiques*, Paris : Masson.

**Danis, V. A., Millington, V., Hyland, R., Lawford, Q., Huang, and D. Grennan. 1995.** Increased frequency of the uncommon allele of the tumour necrosis factor alpha gene polymorphism in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Dis. Markers* 12 :127–133.

**De Carvalho, T. B., Suman, M., Molina, F. D., Piatto, V. B., & Maniglia, J. V. (2012).** Relationship of obstructive sleep apnea syndrome with the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene in Brazilian patients. *Sleep Breath.* Doi :10. 1007/s11325-012-0645-y

**Dempsey, P. W., Doyle, S. E., He, J. Q., & Cheng, G. (2003).** The signaling adaptors and pathways activated by TNF superfamily. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 14(3–4), 193–209. [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(03\)00021-2](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(03)00021-2).

**Dickersin, K. (2005).** Publication bias : Recognizing the problem, understanding its origins and scope, and preventing harm. In H. R. Rothstein, A. J. Sutton, & M. Bornstein (Eds.), *Publication bias in meta-analysis : Prevention, assessment, and adjustments* (pp. 11–33). Chichester, UK : John Wiley & Sons.

**Ding, Q., Cao, C., Chen, Z., Tabusi, M., Chen, L., & Deng, Z. (2014).** A functional EGF+61 polymorphism is associated with severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath In press*.

**Doucouliagos, C., & Laroche, P. (2003).** What Do Unions Do to Productivity ? A Meta-Analysis. *Industrial Relations : A Journal of Economy and Society*, 42(4), 650–691. Doi :10.1111/1468-232x.00310.

**Douse, M. A., & White, D. P. (1996).** Serotonergic effects on hypoglossal neural activity and reflex responses. *Brain Res* 726(1–2) :213–222.

**DrLee. (2014).** Human 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A, G protein-coupled predicted with Phyre. Protein structure prediction on the web: a case study using the Phyre server Kelley LA and Sternberg MJE. *Nature Protocols* 4, 363 - 371 (2009).

**Drouot, X., & Paquereau. (2014).** Sommeil et respiration. Réseau veille Sommeil en Poitou-Charentes.

**Duhe, R. J., & Farrar, W. L. (1998).** Structural and mechanistic aspects of Janus kinases : how the two-faced god wields a double-edged sword. *J Interferon Cytokine Res* 18(1):1-15.

**Eck, M. J., & Sprang, S. R. (1989).** « The structure of tumor necrosis factor-alpha at 2.6 Å resolution. Implications for receptor binding. », *Journal of Biological Chemistry*, vol. 264, n° 29, 15 octobre, p. 17595-17605 ([PMID 2551905](#), [DOI 10.2210/pdb1tnf/pdb](#))

**Eid. Excellence in dentistry. (2007, 26 mars).** *Traitement du ronflement et apnées du sommeil. Les traitements du SAOS.* <https://www.eid-paris.com/ronflement/ronflement-10.htm>.

**Elahi, M. M., Asotra, K., & Matata, B. M. (2009).** Tumor necrosis factor alpha -308 gene locus promoter polymorphism : an analysis of association with health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1792 :163–172.

**Ersparmer, V., & Asero, B. (1952).** Identification of Enteramine, the Specific Hormone of the Enterochromaffin Cell System, as 5-Hydroxytryptamine. *Nature* 169, 800–801.

**Ersparmer, V., & Boretti, G. (1951).** Identification and characterization, by paper chromatography, of enteramine, octopamine, tyramine, histamine and allied substances in

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

extracts of posterior salivary glands of octopoda and in other tissue extracts of vertebrates and invertebrates. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 88, 296–332.

**Escourrou, P. (2011).** Dossier SAHOS : Quand et comment le diagnostiquer ? *Le Concours Médical* ; 133(2) :112-115.

**Escourrou, P., & Roisman, G. L (2010).** Épidémiologie du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte et des complications. *Médecine du Sommeil* ; 7 : 119-128.

**Escourrou, P., Meslier, N., Raffestin, B., Clavel, R., Gomes, J., & Hazouard, E. (2010).** Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructive du sommeil de l'adulte. *Rev Mal Resp* ;27 :115-116.

**Escourrou, P., Series, F., Orvoen-Frija, E., Meurice, J. C., Bironneau, V., & Roisman, G. (2015).** Diagnostic et traitement du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. *Pneumologie*. 2015;12(2):1-7.

**Fabrice Casenave. (2012).** Etude de la voie de signalisation de l'interleukine-6 dans le cerveau de souris : -Implication des micro domaines rafts. Modulation par les acides gras polyinsaturés. *Alimentation et Nutrition*. Hal-01520559.

**Fenik, P., & Veasey, S. C. (2003).** Pharmacological characterization of serotonergic receptor activity in the hypoglossal nucleus. *Am J Respir Crit Care Med* ; 167: 563–569.

**Fiers, W. (1991).** Tumor necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and in vivo level. *FEBS letters* 285, 199-212.

**Fiorica-Howells, E., Hen, R., Gingrich, J., Li, Z., & Gershon, M. D. (2002).** 5-HT(2A) receptors: location and functional analysis in intestines of wild-type and 5-HT(2A) knockout mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 282, G877–893.

**Fishman, D., Faulds, G., Jeffery, R., Mohamed-Ali, V., Yudkin, J. S., Humphries, S., & Woo, P. (1998).** The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 102, 1369-1376.



**Fleury, B., Nguyễn, X. L., Rakotonanahary, D., & Pételle, B. (2011).** Dossier SAHOS : Stratégie thérapeutique en fonction de la sévérité du syndrome. *Le Concours Médical* ; 133(2) :119-121.

**Fuhrman, C., Nguyễn, X. L., Fleury, B., Boussac-Zarebska, M., Druet, C., & Delmas, M. C. (2012).** Le syndrome d'apnées du sommeil en France : un syndrome fréquent et sous diagnostiqué. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH)*, 44-45, p512-514.

**Fuller, R. W., & Wong, D.T. (1990).** Serotonin uptake and serotonin uptake inhibition. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 600, 68–78; discussion 79–80.

**Furness, J. B., & Costa, M. (1982).** Neurons with 5-hydroxytryptamine-like immunoreactivity in the enteric nervous system : Their projections in the guinea-pig small intestine. *Neuroscience* 7, 341–349.

**Gagnadoux, F. (2006).** Place de la PPC dans le traitement du SAS : algorithme de prise en charge. *Rev Mal Respir* ; 23(7) : 30-33.

**Galve de Rochemonteix, B., Nicod, L. P., & Dayer, J. M. (1996).** Tumor necrosis factor soluble receptor 75 : the principal receptor form released by human alveolar macrophages and monocytes in the presence of interferon gamma. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 14, 279-287.

**Gami, A. S. (2005).** Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1206-1214.

**Giles, T. L., Lasserson, T. J., Smith, B. H., Blanc, J., Wright, J., & Cates, C. J. (2006).** CPAP for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* ; 3:CD001106.

**Glass, G., McGaw, B., & Smith, M. L. (1981).** Meta-analysis in social research. Beverly Hills : SAGE Publications.

**Gok, I., Nergiz, H., & Dogan, I. (2015).** Genetic polymorphisms variants in interleukin-6 and interleukin1beta patients with obstructive sleep apnea syndrome in East Northern Turkey *Med Glas (Zenica)*; 12(2): 216-222.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

**Gruber, A., Horwood, F., Sithole, J., Ali, N. J., & Idris, I. (2006).** Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 5 : 22.

**Guéran Maurice. (2015).** Le syndrome d'apnées du sommeil en médecine générale : état des lieux des pratiques, freins à la prise en charge et au suivi. UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7.

**Guilleminault, C., Tilkian, A., & Dement, W. C. (1976).** The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* ; 27 : 465-484.

**Hagert, B., Wahren, L. K., Wikblad, K., & Ödkvist, L. (1999).** Patients' and cohabitants' reports on snoring and daytime sleepiness, 1–8 years after surgical treatment of snoring. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* ; 61: 19–24.

**Hamaï, A., Muret, J., Cavalcanti, A., Bonvalot, S., & Salem, C. (2009).** Tumor necrosis factor: from biology to anticancer therapy. *Hématologie*, vol. 15, n° 4, juillet-août 2009. DOI : 10.1684/hma.2009.0366.

**HAS. (2013).** Evaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour prise en charge du syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS).

**HAS. Haute autorité de santé. (2014).** Evaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux - Volet médicotéchnique et évaluation économique. Saint-Denis La Plaine ; p. 8-17.

**Haute Autorité de Santé. (2014).** Comment prescrire les dispositifs médicaux de traitement du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil chez l'adulte. [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/sahos\\_fiche\\_de\\_bon\\_usage.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/sahos_fiche_de_bon_usage.pdf).2014.

**Haute Autorités de Santé. (2012).** Avis de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé, CNEDiMTS.

**He, K., & Kapur, V. K. (2017).** Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness. *Sleep Med Clin* ;12(3):369–82.

**Henry, C. J. (2009).** Peripheral lipopolysaccharide (LPS) challenge promotes microglial hyperactivity in aged mice that is associated with exaggerated induction of both pro-inflammatory IL-1beta and anti-inflammatory IL-10 cytokines. *Brain Behav Immun* 23(3):309-17.

**Hervé Ghesquière. (2010).** Étude des polymorphismes génétiques des gènes des cytokines dans les lymphomes hodgkiniens. Sciences agricoles. Université Claude Bernard - Lyon I, . Français. NNT :2010LYO10297. tel-00846981

**Hibi, M., Murakami, M., Saito, M., Hirano, T., Taga, T., & Kishimoto, T. (1990).** Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130. *Cell*. 21 ;63(6) :1149-57. Doi : 10.1016/0092-8674(90)90411-7. PMID : 2261637.

**Hirano, T., Matsuda, T., & Hosoi, K. (1988).** Absence of antiviral activity in recombinant B cell stimulatory factor 2 (BSF-2). *Immunol Lett*;17:41-5.

**Hirano, T., Yasukawa, K., & Harada, H. (1986).** Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*;324:73-6.

**Holtmann, M. H., Schutz, M., Galle, P. R., & Neurath, M. F. (2002).** Functional relevance of soluble TNF alpha, transmembrane TNF alpha and TNF signal transduction in gastrointestinal diseases with special reference to inflammatory bowel diseases. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 40, 587-600.

**Huang, J., Liao, N., Huang, Q. P., & Xie, Z. F. (2012).** Association between tumor necrosis factor-alpha-308G/A polymorphism and obstructive sleep apnea : a metaanalysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 16: 246–251. DOI : 10.1089/gtmb.2011.0170

**Ishihara, K., & Hirano, T. (2002).** IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory, proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev* ;13 : 357–68.

**Jelev, A., Sood, S., Liu, H., Nolan, P., & Horner, R. L. (2001).** Microdialysis perfusion of 5-HT into hypoglossal motor nucleus differentially modulates genioglossus activity across natural sleep-wake states in rats. *J Physiol* 532(Pt 2) :467–481.

**Jenkinson, C., Davies, R., Mullins, R., & Stradling, J. R. (1999).** Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea : a randomized prospective parallel trial. *Lancet* ; 353(9170) :2100-5.

**Jilka, R. L., Hangoc, G., & Girasole, G. (1992).** Increased osteoclast development after estrogen loss : mediation by interleukin-6. *Science* ;257 :88-91.

**John, T. H. (2015).** Mémo-fiches Anatomie Netter Tête et cou - 4eme édition. Elsevier Masson.

**Johns, M. W. (1991).** A new method for measuring daytime sleepiness : the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991 ; 14(6) :540-5.

**Kaditis, A. G., Gozal, D., Khalyfa, A., Kheirandish-Gozal, L., Capdevila, O. S., Gourgoulianis, K., Alexopoulos, E. I., Chaidas, K., Bhattacharjee, R., & Kim, J. (2014).** Variants in C-reactive protein and IL-6 genes and susceptibility to obstructive sleep apnea in children : A candidate-gene association study in European American and Southeast European populations. *Sleep Med* 15 : 228-235.

**Kamimura, D., & Hirano, T. (2003).** Interleukin-6. *Encyclopedia of Hormones*. Academic Press, New York, pp. 430.

**Kessler, L., & Kessler, R. (2008).** Syndrome d'apnées du sommeil et diabète ;111-115.

**Kheirandish-Gozal, L., & Gozal, D. (2019).** Obstructive sleep apnea and inflammation : proof of concept based on two illustrative cytokines. *Int J Mol Sci.* ;20(3):459.

**Kim, J., Lee, S. J., Choi, K.M., Lee, S. K., Yoon, D. W., & Lee, S. G. (2016).** Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Elevated High Sensitivity CReactive ProteinLevels Independent of Obesity : Korean Genome and Epidemiology Study. *PLoS ONE* 11(9) : e0163017. Doi : 10.1371/journal.Pone.0163017.

**Kimoff, R. J., Hamid, Q., Divangahi, M., Hussain, S., Bao, W., Naor, N., Payne, R. J., Ariyaratnam, A., Mulrain, K., & Petrof, B. J. (2011).** Increased upper airway cytokines and oxidative stress in severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 38 :89–97.

**Knight, A. R., Misra, A., Quirk, K., Benwell, K., Revell, D., Kennett, G., & Bickerdike, M. (2004).** Pharmacological characterisation of the agonist radioligand binding site of 5-

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

HT(2A), 5-HT(2B) and 5-HT(2C) receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 370, 114–123.

**Kopf, M., Baumann, H., & Freer, G. (1994).** Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature* ;368 :339-42.

**Krueger, J. M. (2008).** The role of cytokines in sleep regulation. *Curr Pharm Des* 14: 3408–3416.

**Krueger, J. M., Obál, F. J., Fang, J., Kubota, T., & Taishi, P. (2001).** The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann N'Y Acad Sci* ; 933 :211–21.

**Laaban, J. P. (2005).** Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et syndromes coronaires. *STV* ; 17(7) : 333-340.

**Lafond, C., & Meurice, J. C. (2008).** Traitement du SAOS. Quel traitement ? Pour quel patient ? Symposium France-Québec.

**Lam, J. C., Lam, B., & Lam, C. L. (2006).** Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med* ; 100(6) :980-7.

**Lan, F., Cao, C., Liu, J., & Li, W. (2015)** Obstructive sleep apnea syndrome susceptible genes in the Chinese population : a meta-analysis of 21 case–control studies. *Sleep Breath* DOI 10.1007/s11325-015-1176-0.

**Laporte, A. M., Doyen, C., Nevo, I. T., Chauveau, J., Hauw, J. J., & Hamon, M. (1996).** Autoradiographic mapping of serotonin 5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT2A and 5-HT3 receptors in the aged human spinal cord. *J. Chem. Neuroanat.* 11, 67–75.

**Larcombe, L. A., Orr, P. H., Lodge, A. M., & Brown, J. S. (2008).** Functional gene polymorphisms in canadian aboriginal populations with high rates of tuberculosis. *J. Infect Dis.* 198 : 1175-1179.

**Laroche, P. (2015).** La méta-analyse : méthodes et applications en sciences sociales (p. 217).

**Laroche, P., & Soulez, S. (2012).** La méthodologie de la méta-analyse en marketing. *Recherche et Applications en Marketing*, 27(1), 79-105.

**Lavie, P. H. Lavie, P, Herer, P., & Hoffstein, V. (2000).** Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension : population study. *BMJ* 2000 ; 320 : 479-482. *BMJ*. 320(7233) :479-82.

**Lavie, P., Herer, P., & Hoffstein, V. (2000).** Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension : population study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 320(7233), 479–482. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7233.479>

**Le Goff, B., Blanchard, F., Berthelot, J. M., Heymann, D., & Maugars, Y. (2010).** Role of interleukin-6 in osteoarticular destructions and systemic bone loss during rheumatoid arthritis. *Revue Du Rhumatisme (Edition Francaise)*, 77(3), 233–238. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2009.10.033>.

**Li, H. Y., Chen, N. H., Lee, L. A., Shu, Y. H., Fang, T. J., & Wang, P. C. (2004).** Use of morphological indicators to predict outcomes of palatopharyngeal surgery in patients with obstructive sleep apnea. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* ; 66: 119–123.

**Li, N. F., Yao, X. G., Zhu, J., Yang, J., & Liu, K. J. (2010).** Higher levels of plasma TNF- $\alpha$  and neuropeptide Y in hypertensive patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Exp Hypertens* 32: 54–60.

**Li, N., Wallén, N. H., Ladjevardi, M., & Hjemdahl, P. (1997).** Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 8, 517–523.

**Light, R. J., & Pillemer, D. B. (1984).** *Summing up : The science of reviewing research.* Cambridge, MA : Harvard University Press.

**Lipsey, M. W., & Wilson, D. B. (2001).** *Practical meta-analysis.* Thousand Oaks, CA : SAGE Publications.

**Littell, J. H., Campbell, M., Green, S. J., & Toews, B. (2007).** Screening and data extraction forms : Systematic review and meta-analysis of effects of Multisystemic Therapy (MST). Unpublished paper. Bryn Mawr, PA : Bryn Mawr College.

**Littell, J. H., Corcoran, J., & Pillai, V. (2008).** *Systematic Reviews and Meta-Analysis. Pocket guides to social work research methods.* New York, NY : Oxford University Press.

**Loetscher, H., Pan, Y. C., Lahm, H. W., Gentz, R., & Brockhaus, M. (1990).** Molecular cloning and expression of the human 55 kd tumor necrosis factor receptor. *Cell* 61, 351-359.

**MacEwan, D. J. (2002).** TNF ligands and receptors a matter of life and death. *British journal of pharmacology* 135, 855-875.

**MacKenzie, S., Planas, J. V., & Goetz, F. W. (2003).** LPS-stimulated expression of a tumornecrosis factor-alpha mRNA in primary trout monocytes and in vitro differentiated macrophages. *Dev Comp Immunol.* 2003 ;27(5) :393–400.

**Marieb, E., & Hoehn, K. (2010).** Anatomie et physiologie humaines. Nouveaux Horizons.

**Marin, J. M., Carrizo, S. J., Vicente, E., & Agustí, A. G. (2005).** Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure : an observational study. *Lancet* ; 365 :1046-53.

**Marshall, N. S. (2008).** Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality : the Busselton Health Study Sleep ; 31(8) : 1079-1085.

**Martin, J. B., Dar-chone, C., Elena, E. B., & Christopher-Garcia, K. (2003).** Hexameric Structure and Assembly of the Interleukin-6/IL-6  $\alpha$ -Receptor/gp130 Complex. *Science* 27 Jun : Vol. 300, Issue 5628, pp. 2101-2104, <https://doi.org/10.1126/science.1083901>.

**Masson, J., Sagné, C., Hamon, M., & El Mestikawy, S. (1999).** Neurotransmitter transporters in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.* 51, 439–464.

**Meslier, N. (2007).** Syndrome d'apnées du sommeil, diabète et insulino-résistance. *Médecine Sommeil*.4(12) :5-10.

**Meslier, N., Gagnadoux, F., Giraud, P., Person, C., Oukel, H., Urban, T., & Racineux, J. L. (2003).** Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 22(1) :156-160.

**Metlaine, A., & Léger, D. (2011).** Dossier SAHOS : Pour un dépistage précoce en médecine du travail. *Le Concours Médical* ; 133(2) :125-126.

**Meurice, J.C. (2006).** Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil : des troubles métaboliques aux complications cardio-vasculaires. *Rev Mal Resp.* ;23 :143-150.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

**Michiels, S., Le Maître, A., & Buyse, M. (2009).** Surrogate endpoints for overall survival in locally advanced head and neck cancer : meta-analyses of individual patient data. *Lancet Oncol* 10 :341–350.

**Miller, J. F., & Mitchell, G. F. (1968).** Cell to cell interaction in the immune response.I. Hemolysin-forming cells in neonatally thymectomized mice reconstituted with thymus or thoracic duct lymphocytes. *J Exp Med* ;128 :801-20.

**Ming, H., Tian, A., Liu, B., Hu, Y., Liu, C., Chen, R., & Cheng, L. (2019).** Inflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, interleukin-8 and sleep monitoring in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Exp Ther Med* ;17(3) :1766–70.

**Minoguchi, K., Tazaki, T., Yokoe, T., Minoguchi, H., Watanabe, Y., Yamamoto, M., & Adachi, M. (2004,2020).** Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by Cao et al. *BMC Pulmonary Medicine* (2020) 20 :215 Page 15 of 17 monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2004 ;126(5) :1473–9.

**Monassier, L., Laplante, M. A., Ayadi, T., Doly, S., & Maroteaux, L. (2010).** Contribution of gene-modified mice and rats to our understanding of the cardiovascular pharmacology of serotonin. *Pharmacol. Ther.* 128, 559– 567.

**Mysid. (2012).** Ideogram of the human chromosome 13. Public domain information may be freely distributed and copied, but it is requested that in any subsequent use the National Library of Medicine (NLM) be given appropriate acknowledgement.

**Nadeem, A., Mumtaz, S., Naveed, A. K., & Mansoor, Q. (2017).** Association of IL-6 C-174G (rs 1800795) single nucleotide polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Pakistani population. *J. Pak. Med. Assoc.* 67 : 428-433

**Nadeem, R., Molnar, J., Madbouly, E. M., Nida, M., Aggarwal, S., Sajid, H., Naseem, J., & Loomba, R. (2013).** Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea : a metaanalysis. *J Clin Sleep Med* ;9(10) :1003–12.

**Nedospasov, S. A., Hirt, B., Shakhov, A. N., Dobrynin, V. N., & Kawashima, E. (1986).** The genes for tumor necrosis factor (TNF alpha) and lymphotoxin (TNF beta) are tandemly arranged on chromosome 17 of the mouse. *Nucleic acids research* 14, 7713 7725.



**Nguyên, X.-L. (2016).** Physiopathologie respiratoire du sommeil chez l'enfant. Dans Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'enfant : Rapport SFORL. Elsevier Masson.

**Nilsson, T., Longmore, J., Shaw, D., Pantev, E., Bard, J. A., Branchek, T., & Edvinsson, L. (1999b).** Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques. *Eur. J. Pharmacol.* 372, 49–56.

**Noma, Y., Sideras, P., & Naito, T. (1986).** Cloning of cDNA encoding the murine IgG1 induction factor by a novel strategy using SP6 promoter. *Nature* ;319 :640-6.

**Okamoto, K., Imbe, H., Morikawa, Y., Itoh, M., Sekimoto, M., Nemoto, K., & Senba, E. (2002).** 5-HT<sub>2A</sub> receptor subtype in the peripheral branch of sensory fibers is involved in the potentiation of inflammatory pain in rats. *Pain* 99, 133–143.

**Osler, W. (1892).** *The Principles and Practice Of Medicine.* New York : D. Appleton and Company.

**Ouayoun, M.C. (2014).** Le syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil de l'adulte. John Libbey Eurotext. Montrouge ; 120 p.

**Page, I. H., Rapport, M.M., & Green, A. A. (1948).** The crystallization of serotonin. *J. Lab. Clin. Med.* 33, 1606.

**Pajaud Anaïs. (2017).** Syndrome des Apnées Obstructives du Sommeil : enquête auprès des pharmaciens d'officine de Meurthe-et-Moselle sur l'état actuel de leurs connaissances et de leurs pratiques. UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE PHARMACIE

**Paleolog, E. M., Delasalle, S. A., Buurman, W. A., & Feldmann, M. (1994).** Functional activities of receptors for tumor necrosis factor alpha on human vascular endothelial cells. *Blood* 84, 2578-2590.

**Paquet, J. (2010).** Potentialités anti-inflammatoires de l'inhibition génomique et transcriptionnelle du TNF-[alpha] par une approche de type oligonucléotidique [thèse de doctorat].

**Parameswaran, N., & Patial, S. (2010).** Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* ; 20(2) :87-103.

**Paskulin, D. D. Á., Fallavena, P. R., Paludo, F. J., Borges, T. J., Picanço, J. B., Dias, F. S., & Alho, C. S. (2011).** TNF-308G> a promoter polymorphism (rs1800629) and outcome from critical illness. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 15, 231-238.

**Patel, S. R. (2003).** Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* ; 163(5) : 565-571.

**Peppard, P. E., Young, T., Palta, M., & Skatrud, J. (2000).** Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 11 mai ; 342(19) :1378-84.

**Philip, P., Sagaspe, P., Taillard, J., Chaumet, G., Bayon, V., Coste, O., Bioulac, B., & Guilleminault, C. (2008).** Maintenance of wakefulness test, obstructive sleep apnea syndrome, and driving risk. *Ann Neurol* ; 64 :410-6.

**Piatto, V. B., Carvalho, T. B., De Marchi, N. S., Molina, F. D., & Maniglia, J. V. (2011).** Polymorphisms in the 5-HTR2A gene related to obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol* 77 :348–355.

**Popko, K., Gorska, E., Potapinska, O., Wasik, M., & Stoklosa, A. (2008).** Frequency of distribution of inflammatory cytokines IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  gene polymorphism in patients with obstructive sleep apnea. *J Physiol Pharmacol* 59 Suppl 6 : 607–614.

**Poupart, P., Vandenaabeele, P., & Cayphas, S. (1987).** B cell growth modulating differentiating activity of recombinant human 26-kd protein (BSF-2, HuIFN-beta 2, HPGF). *EMBO J* ;6:1219-24.

**Pujhari. (2012).** : TNF- $\alpha$  promoter polymorphism : a factor contributing to the different immunological and clinical phenotypes in Japanese encephalitis. *BMC Infectious Diseases* 12 :23. doi:10.1186/1471-2334-12-23.

**Punjabi, N. M., Shahar, E., Redline, S., Gottlieb, D. J., Givelber, R., & Resnick, H. E. (2004).** Sleep-Disordered Breathing, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* ;160(6) :521-30.

**Qin, B., Sun, Z., Liang, Y., Yang, Z., & Zhong, R. (2014).** The Association of 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, and LEPR Polymorphisms with Obstructive Sleep Apnea Syndrome : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(4) : e95856. Doi : 10.1371/journal.pone.0095856.

**Rapport, M. M., Green, A. A., & Page, I.H. (1948a).** Serum vasoconstrictor, serotonin ; chemical inactivation. *J. Biol. Chem.* 176, 1237–1241.

**Rapport, M. M., Green, A. A., & Page, I.H. (1948b).** Serum vasoconstrictor, serotonin ; isolation and characterization. *J. Biol. Chem.* 176, 1243–1251.

**Rashid, M., Manivet, P., Nishio, H., Pratuangdejkul, J., Rajab, M., Ishiguro, M., Launay, J.M., & Nagatomo, T. (2003a).** Identification of the binding sites and selectivity of sarpogrelate, a novel 5-HT<sub>2</sub> antagonist, to human 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor subtypes by molecular modeling. *Life Sci.* 73, 193–207.

**Rasmussen, L., Delabio, R., Horiguchi, L., Mizumoto, I., Terazaki, C. R., Mazzotti, D., Bertolucci, P. H., Pinhel, M. A., Souza, D., Krieger, H., Kawamata, C., Minett, T., Smith, MC., & Payão, S. L. (2013).** Association between interleukin 6 gene haplotype and Alzheimer's disease : a Brazilian case-control study. *J Alzheimers Dis* ;36(4) :733-8. Doi : 10.3233/JAD-122407. PMID : 23666170

**Ray, A., Prefontaine, K. E., & Ray, P. (1994).** Down-modulation of interleukin-6 gene expression by 17 betaestradiol in the absence of high affinity DNA binding by the estrogen receptor. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 12940-12946.

**Recommandations pour la Pratique Clinique. (2010).** Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte, *Revue des Maladies respiratoires*, 27, 816-818.

**Recommandations pour la Pratique Clinique. (2010).** Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte, *Revue des Maladies respiratoires*, 27, 832-833.

**Recommandations pour la Pratique Clinique. (2010).** Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte, *Revue des Maladies respiratoires*, 2010, 27, 824-827.

**Redline, S., Yenokyan, G., Gottlieb, D. J., Shahar, E., O'Connor, G. T., Resnick, H. E., Dienier-West, M., Sanders, M. H., Wolf, P. A., Geraghty, E. M., Ali, T., Lebowitz, M., &**

**Punjabi, N. M. (2010).** Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke : sleep heart and health study. *Am J Respir Crit Care Med* :182(2) :269-77.

**Rensick, H. E., Redline, S., Shahar, E., Gilpin, A., Newman, A., Walter, R., Ewy, G. A., Howard, B. v., & Punjabi, N. M. (2003).** Diabetes and sleep disturbances : findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* ; 26 (3) : 702-709.

**Rieder, J. P. (2009).** Oxymétrie nocturne au cabinet du médecin de premier recours. *Rev MedSuisse* ; 5 : 1890-1894.

**Riha, R. L., Brander, P., Vennelle, M., McArdle, N., & Kerr, S. M. (2005).** Tumour necrosis factor-alpha (-308) gene polymorphism in obstructive sleep apnoeahypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 26 : 673–678.

**Riley, R. D., Lambert, P. C., & Abo-Zaid, G. (2010).** Meta-analysis of individual participant data : rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 340 :c221.

**Roisman, G., Ibrahim, I., & Escourrou, P. (2009).** Pourquoi et comment diagnostiquer les troubles respiratoires du sommeil ? *Rev Pneumol Clin.* 65(4) :207-211.

**Roland-Fabrice-Lawson. (2014).** Implicationdelasérotonineetdesrécepteurs5-HT2 dans le remodelage valvulaire cardiaque. *Pharmacologie.* Université de Strasbourg, 2014. Français. NNT : 2014STRAJ076.

**Sakai, K., Takada, T., Nakayama, H., Kubota, Y., Nakamata, M., Satoh, M., Susuki, E., Akazawa, K., & Gejyo, F. (2005).** Serotonin-2A and 2C receptor gene polymorphisms in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med* 44 : 928–933

**Sanz, E. (2008).** Minimal role for STAT1 in interleukin-6 signaling and actions in the murine brain. *Glia* 56(2) :190-9.

**Sargent, D. J., Patiyil, S., & Yothers, G. (2007).** End points for colon cancer adjuvant trials : observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol* 25:4569–4574.

**Scheller, J., & Rose-John, S. (2006).** Interleukin-6 and its receptor : from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol.*195(4) :173-83. Doi : 10.1007/s00430-006-0019-9. Epub 2006 May 31. PMID : 16741736.

**Scherer, R. W., Langenberg, P., & von Elm, E. (2007).** Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2.

**Schotte, A., Janssen, P. F., Gommeren, W., Luyten, W. H., Van Gompel, P., Lesage, A. S., De Loore, K., & Leysen, J. E. (1996).** Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs : in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl.)* 124, 57–73.

**Sériès, F. (2006).** De l'oxymétrie à la polysomnographie : quel enregistrement pour le diagnostic de SAS ? *Rev Mal Respir* ; 23 : 7S20-7S23.

**Shabo, Y., Lotem, J., & Rubinstein, M. (1988).** The myeloid blood cell differentiation-inducing protein MGI-2A is interleukin-6. *Blood* ;72 :2070-3.

**Shamsuzzaman, A., Gersh, B., & Somers V. (2003).** Obstructive Sleep Apnea : Implications for Cardiac and Vascular Disease. *JAMA* ; 290(14) :1907.

**Shapiro, D. A., Kristiansen, K., Kroeze, W. K., & Roth, B. L. (2000).** Differential modes of agonist binding to 5-hydroxytryptamine(2A) serotonin receptors revealed by mutation and molecular modeling of conserved residues in transmembrane region 5. *Mol. Pharmacol.* 58, 877–886.

**Shepard, J.W. (1992).** Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* ; 13 : 437-458.

**Shepherd, F. A., Domerg, C., & Hainaut, P. (2013).** Pooled Analysis of the Prognostic and Predictive Effects of KRAS Mutation Status and KRAS Mutation Subtype in Early-Stage Resected Non-Small-Cell Lung Cancer in Four Trials of Adjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol* 31 :2173–81.

**Site de l'Association des Pneumologues Libéraux de la Côte d'Azur, APLCA. (2014).** Le traitement du syndrome d'apnées du sommeil. <http://www.aplca.com/article121.html>. Mai 2014.

**Smith, C. A., Davis, T., Anderson, D., Solam, L., & Beckmann, M. P. (1990).** A receptor for tumor necrosis factor defines an unusual family of cellular and viral proteins. *Science (New York, N.Y)* 248, 1019-1023.

**Société de Pneumologie de Langue Française, Société Française d'Anesthésie Réanimation, Société Française de Cardiologie, Société Française de Médecine du Travail, Société Française d'ORL, Société de Physiologie, et al. (2010).** Recommandations pour la Pratique Clinique : Syndrome d'apnées hypopnées obstructive du sommeil de l'adulte. *Rev Mal Respir* ; 27 :806–33.

**Soll, B. A., & George, P. T. (1985).** Treatment of obstructive sleep apnea with a nocturnal airway-patency appliance. *N Engl J Med* ; 313 (6) :386-387.

**Somers, W., Stahl, M., & Sehra, J. S. (1997).** 1.9 A crystal structure of interleukin 6 : implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling. *EMBO J.* v16 pp.989-997, 1997.

**Stam, N. J., Roesink, C., Dijcks, F., Garritsen, A., van Herpen, A., & Olijve, W. (1997).** Human serotonin 5HT7 receptor : cloning and pharmacological characterisation of two receptor variants. *FEBS Lett.* 413, 489–494.

**Stefulj, J., Jernej, B., Cicin-Sain, L., Rinner, I., & Schauenstein, K. (2000).** mRNA expression of serotonin receptors in cells of the immune tissues of the rat. *Brain Behav. Immun.* 14, 219–224.

**Stewart, L. A., & Clarke, M. J. (1995).** Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. *Cochrane Working Group. Stat Med* 14 :2057–2079.

**Stewart, L. A., & Tierney, J. F. (2002).** To IPD or not to IPD ? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval Health Prof* 25 :76–97.

**Stow, J. L., Manderson, A. P., & Murray, R. Z. (2006).** SNAREing immunity : the role of SNAREs in the immune system. *Nat Rev Immunol* 6, 919-929.

**Streiner, D.L. (2003).** Meta-analysis : a 12-step program. *E Gambling*, 9(1), 23 pages.

**Sullivan, C. E. (1981).** Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981 ; 1(8225) : 862-865.

**Sun, J., Hu, J., Tu, C., Zhong, A., & Xu, H. (2015).** Obstructive Sleep Apnea Susceptibility Genes in Chinese Population : A Field Synopsis and Meta Analysis of Genetic Association Studies. *PLoS ONE* 10(8) : e0135942. doi : 10.1371/journal.pone.0135942.

**Synthèse sur les traitements du SAOS. (2014).** Les orthèses d'avancée mandibulaires. <http://www.eid-paris.com/ronflement/ronflement-10.htm>.

**Taga, T., Hibi, M., & Hirata, Y. (1989).** Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell* ;58 :573–81.

**Terry, C.F., Loukaci, V., & Green, F.R. (2000).** Cooperative Influence of Genetic Polymorphisms on Interleukin 6 Transcriptional Regulation. *J. Biol. Chem.* 275(24), 18138–18144. <https://doi.org/10.1074/jbc.M000379200>.

**Tétreault, S., Sorita, E., Ryan, A., & Ledoux, A. (2013).** *1 Parties communes à tous les articles.*

**Thierry, B., Luc, H., & Marie-Pia d'Ortho. (2005).** Syndrome d'apnées du sommeil dans l'insuffisance cardiaque. *MT Cardio*. Volume 1, numéro 5.

**Torgerson, C. J. (2006).** Publication bias : The Achilles' heel of systematic reviews ? *British Journal of Educational Studies*, 54, 89–102.

**Tracey, D., Klareskog, L., Sasso, E. H., Salfeld, J. G., & Tak, P. P. (2008).** Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action : a comprehensive review. *Pharmacol Ther* ;117(2) :244-79.

**Tran, H., Nguyen, X., & Bich, H. (2012).** Rôle du questionnaire de Berlin dans le dépistage du syndrome d'apnées obstructives du sommeil. *J Fran Viet Pneu* 2012 ; 03(09) :1-60.

**Turner, D. M., Grant, S. C., Lamb, W. R., Brenchley, P. E., Dyer, P. A., Sinnott, P. J., & Hutchinson, I. V. (1995).** A genetic marker of high TNF- $\alpha$  production in heart transplant recipients. *Transplantation*, 60(10), 1113-1117. DOI: [10.1097/00007890-199511270-00010](https://doi.org/10.1097/00007890-199511270-00010)

**Twarog, B. M., & Page, I. H. (1953).** Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am. J. Physiol.* 175, 157–161.

**Van der Poll, T., Calvano, S. E., Kumar, A., Braxton, C. C., & Coyle, S. M. (1995).** Endotoxin induces downregulation of tumor necrosis factor receptors on circulating monocytes and granulocytes in humans. *Blood* 86, 2754-2759.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Varnäs, K., Hall, H., Bonaventure, P., & Sedvall, G. (2001).** Autoradiographic mapping of 5-HT(1B) and 5HT(1D) receptors in the post mortem human brain using [(3) H]GR 125743. *Brain Res.* 915, 47–57.
- Vecchierini, M. F., & Levy, P. (2003).** Du ronflement au syndrome d'apnées du sommeil, *Dialogue Médecin-Malade*, John Libbey Eurotext, p21.
- Vecchierini, MF., & Levy, P. (2003).** Du ronflement au syndrome d'apnées du sommeil, *Dialogue Médecin-Malade*, John Libbey Eurotext, p33-40.
- Vgontzas, A. N., Papanicolaou, D. A., Bixler, E. O., Kales, A., Tyson, K., & Chrousos, G. P. (1997).** Elevation of plasma cytokines in disorders of excess daytime sleepiness : role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 82 :1313–1316.
- Vitkovic, L., Konsman, J. P., Bockaert, J., Dantzer, R., Homburger, V., & Jacque, C. (2000).** Cytokine signals propagate through the brain. *Molecular Psychiatry*, 5(6), 604–615. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000813>.
- Wajant, H., Pfizenmaier, K., & Scheurich, P. (2003).** Tumor necrosis factor signaling. *Cell death and differentiation* 10, 45-65.
- Walsh, J. A., Duffin, K. C., Crim, J., & Clegg, D. O. (2012).** Lower frequency of obstructive sleep apnea in spondyloarthritis patients taking TNF-inhibitors. *J Clin Sleep Med.*;8(6) :643–8.
- Wang, B., Kondo, S., Shivji, G. M., Fujisawa, H., & Mak, T. W. (1996).** Tumour necrosis factor receptor II (p75) signalling is required for the migration of Langerhans' cells. *Immunology* 88, 284-288.
- Watts, S. W., Gilbert, L., & Webb, R. C. (1995a).** 5-Hydroxytryptamine<sub>2B</sub> receptor mediates contraction in the mesenteric artery of mineralocorticoid hypertensive rats. *Hypertension* 26, 1056–1059.
- Weisz, J. R., Weiss, B., Han, S. S., Granger, D. A., & Morton, T. (1995).** Effects of psychotherapy with children and adolescents revisited : a meta-analysis of treatment outcome studies. *Psychological bulletin*, 117(3), 450–468. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.117.3.450>
- Weitzenblum, E., & Racineux, J. L. (2004).** Syndrome d'apnées obstructives du sommeil, 2<sup>e</sup> édition. Masson.Paris.



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

**West, S. D., Nicoll, D. J., & Stradling, J. R. (2006).** Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 61(11) : 945-950.

**Wilson, A. G., Symons, J. A., & McDowell, T. L. (1997).** Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 : 3195–3199.

**Wu, W., Li, Z., Tang, T., Wu, J., Liu, F., & Liang, G. (2008).** 5-HTR2A and IL-6 polymorphisms and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome *BIOMEDICAL REPORTS* 4 : 203-208, 2016 DOI : 10.3892/br.2015.558.

**Wu, Y., Cao, C., Wu, Y., Zhang, C., & Zhu, C. (2014)** TNF- $\alpha$ -308G/A Polymorphism Contributes to Obstructive Sleep Apnea Syndrome Risk : Evidence Based on 10 Case-Control Studies. *PLoS ONE* 9(9) : e106183. Doi : 10.1371/journal.pone.0106183

**Wu, Y., Liu, H. B., Ding, M., Liu, J.N., Zhu, X.F., Gu, J.H., & Lu, G. (2013).** Association between the 21438G/A and T102C polymorphisms of 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene and obstructive sleep apnea : a metaanalysis *Mol Biol Rep* 40 :6223–6231 DOI 10.1007/s11033-013-2734-9.

**Xu, H., Guan, J., Yi, H., & Yin, S. (2014).** A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Serotonergic Gene Polymorphisms and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *PLoS ONE* 9(1) : e86460. doi : 10.1371/journal.pone.0086460.

**Yasukawa, K., Hirano, T., & Watanabe, Y. (1987).** Structure and expression of human B cell stimulatory factor-2 (BSF-2/IL-6) gene. *EMBO J*;6:2939-45.

**Young, T., Shahar, E., Nieto, F. J., Redline, S., Newman, A. B., & Gottlieb, D. J. (2002).** « Predictors of sleep-disordered breathing in community dwelling adults : the Sleep Heart Health Study ». *Arch Intern Med* ;162 :893-900.

**Zamarron, C., Garcia-Paz, V., & Riveiro, A. (2008).** Obstructive sleep apnea syndrome is a systemic disease. Current evidence. *Eur J Intern Med* 19 : 390–398.

**Zhan, G., Shaheen, F., Mackiewicz, M., Fenik, P., & Veasey, S.C. (2002).** Single cell laser dissection with molecular beacon polymerase chain reaction identifies 2A as the predominant serotonin receptor subtype in hypoglossal motoneurons. *Neuroscience* 113(1) :145–154.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

**Zhang, X., Liu, R. Y., Lei, Z., Zhu, Y., Huang, J. A, Jiang, X., Liu, Z., Liu, X., Peng, X., Hu, H., & Zhang, H. T. (2009).** Genetic variants in interleukin-6 modified risk of obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Mol Med* ; 23 :485-93. DOI : 10.3892/ijmm\_00000155.

**Zhao, Y., Tao, L., Nie, P., Lu, X., Xu, X., Chen, J., & Zhu, M. (2013).** Association between 5-HT2A receptor polymorphisms and risk of obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Gene* 530 :287–294.

**Zhong, A., Xiong, X., Xu, H., & Shi, M. (2014).** An Updated Meta-Analysis of the Association between Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  -308G/A Polymorphism and Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *PLoS ONE* 9(9) : e106270. Doi : 10.1371/journal.pone.0106270.

# ANNEXES

## Guide francophone d'analyse systématique des articles scientifiques (GFASAS)

S. Tétreault<sup>1</sup>, E. Sorita, A. Ryan & A. Ledoux (2013)

Considérant le nombre d'articles scientifiques disponibles, il est essentiel d'avoir des points de repère pour les analyser. Le présent *Guide francophone pour une analyse systématique des articles scientifiques* (GFASAS), ainsi que la grille synthèse qui l'accompagne, s'adressent aux lecteurs francophones. Ces outils ont été développés en collaboration avec des professeurs d'Instituts francophones de formation en ergothérapie (Belgique, Canada, France) et à partir de la consultation de multiples ouvrages de recherche. Ils ont pour comme buts :

- de faciliter l'appropriation du contenu d'un article scientifique ou d'opinion (provenant de revues avec un comité de lecture)
- de fournir une méthode pratique, structurée et systématique pour analyser un texte;
- de guider l'évaluation de la qualité et l'utilité des informations fournies par l'auteur de l'article.

Ce guide innove en proposant la méthode **PQN**, qui permet d'analyser différents éléments provenant de chacune des parties d'un article :

- **P** se rapporte aux précisions données par l'auteur;
- **Q** suggère des questions pour approfondir davantage sa compréhension du texte;
- **N** fournit des indicateurs afin de valider le niveau d'intérêt du lecteur pour cet article.

Le guide comporte cinq sections. La **première section** vise six parties communes à tous les articles, qu'importe leur orientation méthodologique. Il s'agit de:

- 1) l'identification de l'article (titre, caractéristiques de l'auteur, mots-clés, résumé);
- 2) l'introduction (pertinence, originalité, plan du texte, objectif, question ou hypothèse de recherche);
- 3) la recension des écrits ou problématique (principaux concepts théoriques, résultats récents, modèle théorique, liens entre les parties);
- 4) la discussion (résumé des résultats, liens avec les autres études, recommandations, limites);
- 5) la conclusion (retour sur les objectifs, principaux résultats, ouverture);
- 6) la liste des références ou bibliographie (provenance, année, titre).

Par la suite, **quatre sections distinctes** sont proposées en fonction du type d'article, soit :

- 1) celui portant sur une analyse des écrits scientifiques (ex. méta-analyse, méta-synthèse, *scoping review*);
- 2) celui avec un devis quantitatif (ex. quasi-expérimental, expérimental);
- 3) celui avec un devis qualitatif (ex. entretien, groupe de discussion);
- 4) celui abordant une opinion, un commentaire, une description d'un outil de mesure ou d'une intervention spécifique.

À la fin de la lecture d'un article, le lecteur devrait être capable de répondre à quatre questions :

- 1) **Rétention** : Suite à votre lecture, quels sont les trois éléments les plus importants à retenir?
- 2) **Justification** : Pour quelles raisons estimez-vous que ces éléments sont importants?
- 3) **Application des connaissances retenues** : Comment pourriez-vous appliquer ces connaissances dans votre pratique?
- 4) **Réflexion** : Qu'est-ce que cette lecture vous suggère comme développements futurs ou questions à explorer?

Bonne lecture!

---

<sup>1</sup> Pour des commentaires, vous pouvez écrire à : [sylvie.tetreault@rea.ulaval.ca](mailto:sylvie.tetreault@rea.ulaval.ca)

# 1 Parties communes à tous les articles

## 1.1 Identification de l'article et du résumé (méthode PQN)

<b>Éléments à noter</b>	<b>Précision</b>	<b>Questions à se poser</b>	<b>Niveau d'intérêt</b>
<b>Titre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des mots utilisés</li> <li>des thèmes abordés</li> </ul>	Réfère-t-il à une population précise ou une question pertinente? Décrit-il le contenu de l'article?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de conserver l'article</li> </ul>
<b>Auteur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de leur rattachement institution ou lieu de travail</li> </ul>	Dans quel contexte, cette recherche a été réalisée?	<ul style="list-style-type: none"> <li>d'écrire à l'auteur pour avoir d'autres textes sur ce sujet</li> </ul>
<b>Mots-clés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>du choix de ces mots</li> </ul>	Sont-ils représentatifs du texte?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de les noter pour bonifier la recherche informatique</li> </ul>
<b>Résumé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des informations inscrites (objectif, méthodologie, résultats)</li> </ul>	Est-ce que cet article est en lien avec le thème qui m'intéresse?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de noter les informations fournies, afin de guider notre décision de le conserver ou non</li> </ul>
<b>Autres</b> : Est-ce facile de situer l'orientation de ce texte?			

## 1.2 Introduction

<b>Éléments à noter</b>	<b>Précision</b>	<b>Questions à se poser</b>	<b>Niveau d'intérêt</b>
<b>Pertinence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des éléments de pertinence pour traiter du sujet</li> </ul>	Est-ce que la justification de l'étude repose sur des constats théoriques, des observations, des faits ou des données statistiques?	<ul style="list-style-type: none"> <li>d'approfondir l'argumentaire et de l'adapter à mon contexte</li> </ul>
<b>Originalité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des lacunes dans les écrits</li> <li>de l'aspect novateur</li> </ul>	Comment l'auteur explique l'originalité de sa démarche?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de trouver d'autres éléments pour rendre cette recherche innovante</li> </ul>
<b>Plan de l'article</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la description des étapes à venir</li> </ul>	Est-il précis, logique et détaillé? Fait-il un rappel des éléments qui seront traités subséquentement?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de noter les éléments qui m'intéressent (ex. définition, statistiques)</li> </ul>
<b>Objectif, question, hypothèse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de son énoncé</li> <li>des verbes utilisés</li> </ul>	Est-il clair et complet (objectif, hypothèse ou question à l'étude)? Réfère-t-il à un ou des concepts précis?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de m'en inspirer pour un projet d'étude</li> </ul>
<b>Autres</b> : Est-ce que le texte est clair? Présente-t-il des arguments justifiant la recherche? Y-a-t-il des références récentes? Une uniformité de la terminologie?			

## 1.3 Recension des écrits scientifiques ou présentation des concepts théoriques

<b>Éléments à noter</b>	<b>Précision</b>	<b>Questions à se poser</b>	<b>Niveau d'intérêt</b>
<b>Principaux concepts théoriques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des éléments abordés</li> </ul>	Quelle est la thématique principale ? Comment les concepts les plus importants sont définis ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>en lien avec la thématique</li> <li>d'approfondir la compréhension de ces concepts</li> </ul>
<b>Études ou résultats récents</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la pertinence des articles sélectionnés</li> <li>du contexte et des résultats des autres études</li> </ul>	Quels sont les constats des études récentes? Que proposent les autres auteurs? Quels sont les points les plus importants?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de trouver d'autres études sur le sujet ou sur des thèmes connexes</li> </ul>
<b>Modèle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des concepts</li> </ul>	Quel modèle théorique, cadre	<ul style="list-style-type: none"> <li>de noter les éléments qui</li> </ul>

<b>théorique</b>	théoriques liés à la thématique	conceptuel ou explication est proposé? Et comment est-il justifié?	m'intéressent <ul style="list-style-type: none"> <li>de le conserver pour un usage ultérieur</li> </ul>
<b>Limites des écrits</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>les limites ou contraintes provenant des autres auteurs</li> </ul>	Quelle est la synthèse des différents écrits sur le sujet? Quels sont les éléments à explorer ou bonifier?	<ul style="list-style-type: none"> <li>De ressortir les lacunes ou les controverses dans les écrits scientifiques</li> </ul>
<b>Liens entre les parties</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>du fils conducteur entre les éléments présentés</li> </ul>	Est-ce que le texte est clair et complet? Comment le texte présente les différentes parties?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de ressortir la trame de fond</li> <li>de m'en inspirer</li> </ul>
<b>Autres</b> : Est-ce que le texte est clair? Aborde-t-il des éléments de justifiant la présente étude?			

## 1.4 Discussion

<b>Éléments à noter</b>	<b>Précision</b>	<b>Questions à se poser</b>	<b>Niveau d'intérêt</b>
<b>Résumé des résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des faits, des observations, du contexte de l'étude</li> <li>de l'interprétation des données obtenues</li> <li>de l'introduction de nouveaux éléments</li> </ul>	Présente-t-il un résumé des résultats? Comment la recherche répond à l'objectif visé ou à l'hypothèse de départ? Quel est l'apport théorique de cette étude?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de ressortir et de noter ceux qui semblent les plus importants</li> </ul>
<b>Liens avec les autres auteurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des liens avec des études récentes et pertinentes</li> <li>de son opinion personnelle</li> </ul>	Comment ces résultats se rattachent à d'autres études? Comment fait-il la différence entre ce qui vient des écrits, de sa recherche et de son opinion?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la correspondance ou non avec d'autres recherches pertinentes</li> </ul>
<b>Recommandation ou suggestion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la façon de les énoncer</li> <li>de leur faisabilité</li> <li>des liens avec la pratique</li> </ul>	Que propose-t-il comme étape future ou recommandation principale? Comment sont-elles justifiées et pertinentes? Comment les suggestions peuvent-elles s'appliquer à la pratique clinique?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de les noter</li> <li>de vérifier si elles sont en lien avec l'objectif de l'étude</li> <li>de s'assurer qu'elles tiennent compte des limites de l'étude</li> </ul>
<b>Limites de la présente étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des éléments qui indiquent ces limites</li> </ul>	Quelles sont les limites de l'étude? Comment affectent-elles l'utilisation des résultats? Est-ce que les résultats sont généralisables? Aborde-t-il d'autres biais? Si oui, lesquels?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de les noter et de voir comment elles pourraient être atténués</li> </ul>
<b>Autres</b> : Est-ce que les principaux résultats et les retombées potentielles sont précisés? Est-ce qu'il y a des références pertinentes et récentes?			

## 1.5 Conclusion

<b>Éléments à noter</b>	<b>Précision</b>	<b>Questions à se poser</b>	<b>Niveau d'intérêt</b>
<b>Retour sur l'objectif, question, hypothèse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des liens avec le point de départ</li> <li>des réponses aux questions</li> </ul>	Comment la recherche a répondu à l'objectif visé?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de conserver l'article</li> </ul>
<b>Principaux résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de ces résultats</li> <li>du niveau d'importance dans le domaine visée par l'étude</li> </ul>	Quels sont les principaux résultats significatifs de la démarche? Quelles sont leurs utilisations possibles?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de communiquer avec l'auteur pour des précisions</li> <li>de ressortir les implications pour la</li> </ul>

			pratique
<b>Étapes futures</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la proposition ou recommandation</li> </ul>	Que propose-t-il comme étape à venir (recherche future) ou recommandation principale?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de les noter afin de s'en inspirer</li> </ul>
<b>Autres</b> : Est-ce que la contribution de l'étude et de ses retombées éventuelles sont précisées?			

## 1.6 Liste de références - bibliographie

<b>Éléments à noter</b>	<b>Précision</b>	<b>Questions à se poser</b>	<b>Niveau d'intérêt</b>
<b>Provenance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sur l'origine des articles consultés</li> <li>des principaux sujets traités et des liens avec la présente étude</li> </ul>	D'où proviennent ces textes? Quelles sont les références pertinentes? Quels sont les auteurs qui devront être consultés? Est-ce que les documents sont accessibles?	<ul style="list-style-type: none"> <li>pour consulter les articles ou les revues incluses dans la liste</li> <li>pour explorer la production scientifique des auteurs de la liste</li> </ul>
<b>Année</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sur les dates (récents)</li> </ul>	Quelle est l'étendue de la période des articles consultés? Quels sont les documents les plus récents?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de déterminer si la période est adéquate</li> </ul>
<b>Titre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des thèmes abordés par ces articles</li> </ul>	Est-ce que des articles semblent des incontournables? Des classiques?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la thématique abordée</li> <li>de les trouver et de les consulter</li> </ul>
<b>Autres</b> : Est-ce que la liste semble exhaustive (complète et récente)?			

## 2 Article sur l'analyse des écrits scientifiques existants (scoping review, méta-analyse, méta-synthèse, revue systématique, revue narrative)

### 2.1 Méthodologie

<i>Éléments à noter</i>	<i>Précision</i>	<i>Questions à se poser</i>	<i>Niveau d'intérêt</i>
<b>Question de recherche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la thématique de recherche</li> <li>de ses composantes</li> </ul>	Est-ce que les variables importantes sont bien définies?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de noter comment se fait l'opérationnalisation des variables choisies</li> </ul>
<b>Devis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la méthode pour sélectionner les textes</li> <li>des mots-clés</li> <li>des bases de données consultées</li> <li>des années de consultation</li> </ul>	Quels sont les mots-clés? Les bases de données? Que propose l'auteur comme méthode pour sélectionner, trier et choisir les articles? Quel est le devis choisi? Est-ce que le devis est cohérent avec l'objectif de recherche?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de ressortir les critères de sélection et d'exclusion des textes</li> <li>d'identifier le cadre théorique qui guidera l'analyse</li> </ul>
<b>Analyse des textes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des éléments servant à l'analyse</li> </ul>	Comment va-t-il procéder pour analyser et synthétiser les informations recueillies? Comment les analyses seront validées?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la stratégie d'analyse</li> </ul>
<b>Autres</b> : Est-ce que la recherche ou la démarche est bien justifiée?			

### 2.2 Résultats

<i>Éléments à noter</i>	<i>Précision</i>	<i>Questions à se poser</i>	<i>Niveau d'intérêt</i>
<b>Description des résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des informations présentées</li> <li>des choix faits par l'auteur</li> <li>de son angle d'analyse</li> </ul>	Que ressort-il de l'analyse? Comment les résultats sont-ils présentés? Quelles sont les tendances qui se dégagent? Quels sont les biais qui ont pu influencer l'analyse?	<ul style="list-style-type: none"> <li>d'aller consulter les études les plus pertinentes et significatives</li> </ul>
<b>Éléments majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des détails pour faciliter la compréhension</li> </ul>	Comment l'auteur interprète les résultats obtenus? Quels sont les éléments qui ressortent de cette analyse?	<ul style="list-style-type: none"> <li>d'en tenir compte pour la pratique clinique</li> </ul>
<b>Tableaux, figures ou illustrations graphiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des éléments présentés</li> </ul>	Est-ce qu'il y a un tableau synthèse des études consultées? Est-ce que les résultats sont clairs et précis?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de son utilité pour faire un état ou bilan de la situation</li> </ul>
<b>Autre</b> : Voir l'interprétation			



### 3 Article portant sur une étude quantitative (expérimentale, quasi-expérimentale, randomisée, corrélacionnelle, prédictive...)

#### 3.1 Méthodologie

<i>Éléments à noter</i>	<i>Précision</i>	<i>Questions à se poser</i>	<i>Niveau d'intérêt</i>
<b>Question de recherche : hypothèse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la question ou des objectifs de recherche</li> <li>des hypothèses de recherche</li> <li>des variables à l'étude</li> </ul>	<p>Que propose-t-il pour opérationnaliser les variables?</p> <p>Est-ce que les variables importantes sont bien définies?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de les noter</li> </ul>
<b>Devis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>du type devis ou de la procédure expérimentale</li> <li>des explications pour la collecte des informations</li> </ul>	<p>Est-ce que le devis (schéma de l'étude) est bien détaillé?</p> <p>Est-il cohérent avec la question ou l'objectif ?</p> <p>Quels sont les biais potentiels de ce devis?</p> <p>Est-ce que les règles éthiques sont respectées?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de l'originalité de l'étude</li> <li>des stratégies méthodologiques proposées</li> </ul>
<b>Sélection des participants/objets d'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la population visée</li> <li>des critères de sélection (inclusion, exclusion) de l'échantillon</li> <li>de la procédure pour faire le choix des participants</li> <li>sur la justification de la taille de l'échantillon</li> </ul>	<p>Est-ce que la population visée est bien définie?</p> <p>Comment se fait la sélection des participants? ou des objets à l'étude (ex. aides techniques?)</p> <p>Est-ce qu'il y a une répartition des participants en groupe (témoin ou contrôle)?</p> <p>Est-ce leur provenance est justifiée?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de ce mode de sélection (introduction de biais)</li> </ul>
<b>Choix des outils de mesure</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des qualités métrologiques (validité, fidélité)</li> <li>sur leur passation et cotation</li> <li>sur les variables (dépendantes, indépendantes de confusion ou modératrice)</li> </ul>	<p>Est-ce que les instruments de mesure sont décrits de façon précise?</p> <p>Est-ce des outils de mesure connus ou bien construit pour les besoins de l'étude?</p> <p>Comment ce choix est justifié?</p> <p>Comment se réalise la collecte des données?</p> <p>Quelle est la fréquence de passation des outils?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de les noter</li> <li>de préciser les variables mesurées (type)</li> </ul>
<b>Intervention ou programme (si applicable)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>du contenu de l'intervention</li> <li>des bases théoriques</li> <li>de la procédure pour appliquer le programme ou l'intervention</li> </ul>	<p>Comment l'intervention est décrite?</p> <p>De quelle façon l'intervention sera appliquée?</p> <p>Y-a-t-il assez de détails pour reproduire l'intervention?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>d'identifier son applicabilité</li> <li>de noter ses possibilités et limites</li> </ul>
<b>Méthode d'analyse des données</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la méthode proposée (nombre de temps de mesure)</li> <li>justification de la méthode d'analyse</li> <li>des personnes qui</li> </ul>	<p>Est-ce que les méthodes proposées sont cohérentes avec la question de l'étude?</p> <p>Quel type d'analyse statistique propose-t-il? descriptive? corrélacionnelle?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de les noter</li> <li>de ressortir les différentes étapes</li> </ul>

	rempliront les outils	inférentielle?	
<b>Autres</b> : Précision sur les composantes éthiques (certificat) et le mode de consentement; possibilité d'avoir les outils de mesure (ex. questionnaire) en annexe; précision sur le contexte dans lequel l'étude se déroule			

### 3.2 Résultats

<i>Éléments à noter</i>	<i>Précision</i>	<i>Questions à se poser</i>	<i>Niveau d'intérêt</i>
<b>Description de l'échantillon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sur les participants</li> <li>sur leurs caractéristiques</li> <li>la période de collecte des données</li> </ul>	<p>Quelles sont les caractéristiques principales de l'échantillon?</p> <p>Est-ce que des participants ont abandonnés l'étude?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>du groupe étudié</li> <li>de la façon de traiter les abandons ou perte de participants</li> </ul>
<b>Description des résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des données</li> <li>des éléments les plus importants</li> <li>l'importance des résultats</li> <li>le seuil de signification</li> </ul>	<p>Est-ce que les résultats sont présentés de façon logique et ordonnée?</p> <p>Fait-il des liens avec l'objectif visé ou l'hypothèse de travail?</p> <p>Quels sont les résultats statistiquement significatifs (<math>p &lt; 0,05</math>)? S'il n'y a pas de tels résultats, comment l'explique-t-il?</p> <p>Quel est le niveau de détail de l'analyse?</p> <p>Comment utilise-t-il le modèle théorique dans la présentation des résultats?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de noter leur présentation, la clarté et la justesse des résultats</li> <li>d'identifier leur niveau d'importance pour la pratique</li> <li>de ressortir les retombées potentielles</li> </ul>
<b>Liens entre les résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dans la présentation des données</li> </ul>	<p>Quel est le fils conducteur de la section sur les résultats?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de ressortir ce qui semble cohérent ou incohérent</li> </ul>
<b>Tableaux, figures, illustrations, graphiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de ces illustrations</li> <li>de la choix de la représentation graphique</li> <li>des titres</li> </ul>	<p>Permettent-ils de faire ressortir les données les plus importantes (synthèse)?</p> <p>Sont-ils en complément du texte? Sont-ils informatifs?</p> <p>Faciles à consulter et à comprendre?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>d'estimer comment ces représentations graphiques sont informatives</li> <li>de retenir certains tableaux ou illustrations</li> </ul>
<b>Autres</b> : Précision des résultats obtenus, possibilité d'avoir en annexe le détail des données; la section des résultats ne doit pas contenir d'opinion personnelle ou de discussion			

## 4 Article portant sur une étude qualitative (recherche-action, théorie ancrée, ethnographique, phénoménologique, exploratoire...)

### 4.1 Méthodologie

<i>Éléments à noter</i>	<i>Précision</i>	<i>Questions à se poser</i>	<i>Niveau d'intérêt</i>
<b>Question de recherche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des composantes de la question</li> </ul>	<p>Que propose-t-il pour opérationnaliser les variables? Est-ce que les variables importantes sont bien définies?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de les noter</li> </ul>
<b>Devis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des orientations méthodologiques</li> <li>du rôle du chercheur et la rigueur proposée</li> <li>du mode d'obtention du consentement</li> </ul>	<p>Est-ce que le devis (schéma de l'étude) est bien détaillé? Quelle est la cohérence du devis avec la thématique? Le cadre théorique? Quels sont les outils pour la collecte des informations Comment se fait la collecte des données? Quelles sont les caractéristiques des données? De quelles façons les règles éthiques sont respectées?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>du niveau de collaboration ou d'implication attendue de la part des participants</li> <li>de ressortir les différentes étapes</li> </ul>
<b>Sélection des participants ou objets d'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la méthode de recrutement</li> </ul>	<p>Comment sont identifiés les participants? Y-a-t-il des critères de sélection ou d'exclusion?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>du processus de sélection</li> </ul>
<b>Choix des outils de collecte d'information</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des détails pour procéder à la collecte des informations</li> <li>des précisions sur leur développement et le mode de passation</li> <li>sur les variables l'étude</li> </ul>	<p>Est-ce que les outils de collecte d'information sont décrits de façon précise? Est-ce qu'ils sont construits pour les besoins de l'étude ou bien inspirés par une autre étude? Comment ce choix est justifié? Comment se réalise la collecte des données? À quelle fréquence ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de les noter</li> <li>de s'inspirer des questions du guide d'entretien</li> </ul>
<b>Méthode d'analyse des données</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des liens avec la théorie sous-jacente</li> <li>de la méthode pour traiter et analyser les données qualitatives</li> <li>de la triangulation des données</li> </ul>	<p>Est-ce que la description de la méthode d'analyse est claire et précise? Qui procède à l'analyse? Quel logiciel sera utilisé? Comment se fait la validation des données? Est-ce que les participants sont impliqués dans l'analyse et l'interprétation?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>d'identifier les différentes étapes de l'analyse</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Autres</b> : Vérification de la rigueur de la démarche : crédibilité, transférabilité, imputabilité procédurale et transparence</li> </ul>			

### 4.2 Résultats

<i>Éléments à noter</i>	<i>Précision</i>	<i>Questions à se poser</i>	<i>Niveau d'intérêt</i>
<b>Description des résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des éléments présentés</li> <li>de la</li> </ul>	<p>Que ressort-il de l'analyse? Comment les résultats sont-ils présentés?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de faire des liens avec d'autres contextes</li> <li>d'utiliser les résultats</li> </ul>

	compréhension du phénomène étudié <ul style="list-style-type: none"> <li>• de l'interprétation</li> </ul>	Quels concepts émergent? Comment l'auteur interprète-t-il les résultats? Quels sont les liens qu'il fait avec d'autres études?	pour améliorer ses interventions
<b>Retombées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• des suggestions ou recommandations</li> </ul>	Quelles sont les retombées pour la pratique? Quelles sont les implications futures pour la profession?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• de s'en inspirer pour une pratique future</li> </ul>
<b>Tableaux, figures ou illustrations graphiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• des outils graphiques proposés</li> <li>• d'une synthèse des résultats sous formes de modèles</li> </ul>	Est-ce qu'il y a un tableau ou une illustration des résultats? Quel est l'apport des extraits d'entretiens ou autres?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• de ces illustrations</li> </ul>
<b>Autres</b> : Vérification de la cohérence des résultats avec d'autres études			

## 5 Article présentant une opinion, un commentaire, une description d'une intervention ou d'un fonctionnement

### 5.1 Mise en contexte

<i>Éléments à noter</i>	<i>Précision</i>	<i>Questions à se poser</i>	<i>Niveau d'intérêt</i>
<b>Objectif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la démarche</li> <li>de l'orientation du texte</li> </ul>	Sur quelle base l'auteur justifie-t-il son texte?	<ul style="list-style-type: none"> <li>des éléments proposées</li> </ul>
<b>Thème abordé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la thématique</li> </ul>	Que désire-t-il explorer ou présenter?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de noter la logique du texte</li> </ul>
<b>Liens avec la profession</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des liens avec la pratique actuelle</li> </ul>	Pourquoi aborde-t-il ce sujet en lien avec la profession?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de l'utilisation des informations</li> <li>des retombées potentielles</li> </ul>
<b>Base de l'analyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de l'angle d'analyse</li> <li>des arguments qui soutiennent sa démarche</li> </ul>	Est-il cohérent avec l'objectif de son texte? Y-a-t-il un cadre de référence?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la réflexion</li> <li>des arguments proposés</li> </ul>
<b>Autres</b> : Est-ce qu'il y a des justifications? Une mise en contexte?			

### 5.2 Présentation de l'idée, de l'opinion, de la réflexion ou d'un fonctionnement

<i>Éléments à noter</i>	<i>Précision</i>	<i>Questions à se poser</i>	<i>Niveau d'intérêt</i>
<b>Explications, détails</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la description de la situation</li> </ul>	Que dit l'auteur sur le sujet? Sur quels écrits se base-t-il? Comment explique-t-il la situation?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de noter les éléments présentés</li> </ul>
<b>Illustrations à l'aide d'exemples</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des exemples</li> <li>des tableaux</li> <li>des histoires de cas</li> </ul>	Que faut-il retenir de ces illustrations? Est-ce clairement expliqué?	<ul style="list-style-type: none"> <li>de la spécificité du texte</li> <li>de la possibilité d'extrapoler</li> </ul>
<b>Synthèse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des principaux constats</li> </ul>	Comment se servir des informations présentées dans le cadre de sa pratique?	<ul style="list-style-type: none"> <li>des éléments à retenir</li> </ul>
<b>Autres</b> : Est-ce qu'il y a des appuis théoriques? Est-ce qu'il y a des annexes?			

**Grille de cotation accompagnant le GFASA-2013  
Tétreault, Sorita, Ryan et Ledoux (2013)**

**1- Parties Communes à tous les articles**

Mode PQN		Précision			Commentaire	Niveau d'intérêt		
Identification de l'article et résumé	Titre	1	2	3			1	2
	Auteurs(S)/affiliation	1	2	3	1		2	3
	Mots-clés	1	2	3	1		2	3
	Résumé	1	2	3	1		2	3
Introduction	Pertinence	1	2	3		1	2	3
	Originalité	1	2	3		1	2	3
	Plan de l'article	1	2	3		1	2	3
	Objectif Question Hypothèse	1	2	3		1	2	3
Recension des écrits, État de l'art	Concepts théoriques/modèle	1	2	3		1	2	3
	Études, résultats récents	1	2	3		1	2	3
	Limites des écrits	1	2	3		1	2	3
	Liens entre les parties	1	2	3		1	2	3
Discussion	Résumé des résultats	1	2	3		1	2	3
	Liens vers d'autres études	1	2	3		1	2	3
	Recommandations	1	2	3		1	2	3
	Limites de l'étude	1	2	3		1	2	3
Conclusion	Retour sur Objectif Question Hypothèse	1	2	3		1	2	3
	Principaux résultats	1	2	3		1	2	3
	Étapes futures	1	2	3		1	2	3
	Retombées potentielles	1	2	3		1	2	3
Références - Bibliographie	Provenance	1	2	3		1	2	3
	Années	1	2	3		1	2	3
	Titre	1	2	3		1	2	3
	Exhaustivité	1	2	3		1	2	3

Cotation	1	2	3
	Non documenté Non argumenté Faible qualité des informations Articulation des idées peu claire ou explicite	Documentation partielle Argumentation existante mais sommaire Qualité modérée des informations Articulation incomplète des idées	Bien documenté Bien argumenté Bonne qualité des informations Articulation explicite des idées
Commentaire	Tout commentaire, question, réflexion qu'il vous semble plus particulièrement important de noter pour rappel		

**2. Article sur l'analyse des écrits scientifiques existants**

(Scoping review, méta-analyse, méta-synthèse, revue systématique, revue narrative)

Mode PQN		Précision			Commentaire	Niveau d'intérêt		
Méthodologie	Question de recherche	1	2	3		1	2	3
	Devis méthodologique	1	2	3	1	2	3	
	Mode de sélection des écrits	1	2	3	1	2	3	
	Méthode d'analyse des textes	1	2	3	1	2	3	

Autres :

Résultats	Description des articles choisis	1	2	3	1	2	3
	Description des résultats	1	2	3	1	2	3
	Éléments majeurs	1	2	3	1	2	3
	Tableaux, figures, graphiques	1	2	3	1	2	3

Autres :

Cotation	1	2	3
	Non documenté Non argumenté Faible qualité des informations Articulation des idées peu claire ou explicite	Documentation partielle Argumentation existante mais sommaire Qualité modérée des informations Articulation incomplète des idées	Bien documenté Bien argumenté Bonne qualité des informations Articulation explicite des idées
Commentaire	Tout commentaire, question, réflexion qu'il vous semble plus particulièrement important de noter pour rappel		

### 3 - Article portant sur une étude quantitative

(expérimentale, quasi-expérimentale, corrélationnelle, prédictive...)

Mode PQN		Précision			Commentaire	Niveau d'intérêt		
		1	2	3		1	2	3
Méthodologie	Question / hypothèse	1	2	3		1	2	3
	Devis méthodologique	1	2	3		1	2	3
	Sélection des participants	1	2	3		1	2	3
	Choix des outils de mesure	1	2	3		1	2	3
	Intervention ou programme (si applicable)	1	2	3		1	2	3
	Analyse des données	1	2	3		1	2	3

Autres :

Résultats	Description de l'échantillon	1	2	3		1	2	3
	Description des résultats	1	2	3		1	2	3
	Tableaux, figures, graphiques	1	2	3		1	2	3
	Synthèse résultats	1	2	3		1	2	3

Autres :

Cotation	1	2	3
	Non documenté Non argumenté Faible qualité des informations Articulation des idées peu claire ou explicite	Documentation partielle Argumentation existante mais sommaire Qualité modérée des informations Articulation incomplète des idées	Bien documenté Bien argumenté Bonne qualité des informations Articulation explicite des idées
Commentaire	Tout commentaire, question, réflexion qu'il vous semble plus particulièrement important de noter pour rappel		



#### 4 - Article portant sur une étude qualitative

(recherche-action, théorie ancrée, ethnographique, phénoménologique...)

Mode PQN		Précision			Commentaire	Niveau d'intérêt		
Méthodologie	Question de recherche	1	2	3			1	2
	Sélection des participants/objet à l'étude	1	2	3	1		2	3
	Procédure de collecte d'information	1	2	3	1		2	3
	Analyse des données	1	2	3	1		2	3

Autres :

Résultats	Description des résultats	1	2	3		1	2	3
	Retombées	1	2	3		1	2	3
	Tableaux, figures, graphiques	1	2	3		1	2	3
	Synthèse résultats /modèle	1	2	3		1	2	3

Autres :

Cotation	1	2	3
	Non documenté Non argumenté Faible qualité des informations Articulation des idées peu claire ou explicite	Documentation partielle Argumentation existante mais sommaire Qualité modérée des informations Articulation incomplète des idées	Bien documenté Bien argumenté Bonne qualité des informations Articulation explicite des idées
Commentaire	Tout commentaire, question, réflexion qu'il vous semble plus particulièrement important de noter pour rappel		

## 5. Article présentant une opinion, un commentaire, une intervention, ou la description d'un fonctionnement

Mode PQN		Précision			Commentaire	Niveau d'intérêt		
Mise en contexte	Objectif	1	2	3			1	2
	Mise en contexte	1	2	3	1		2	3
	Liens avec l'ergothérapie	1	2	3	1		2	3
	Base de l'analyse	1	2	3	1		2	3

Autres :

Présentation de l'idée, l'opinion, la réflexion, la pratique	Explications, détails	1	2	3		1	2	3
	Exemples d'utilisation	1	2	3		1	2	3
	Synthèse	1	2	3		1	2	3
	Réflexions originales	1	2	3		1	2	3

Autres :

Cotation	1	2	3
	Non documenté Non argumenté Faible qualité des informations Articulation des idées peu claire ou explicite	Documentation partielle Argumentation existante mais sommaire Qualité modérée des informations Articulation incomplète des idées	Bien documenté Bien argumenté Bonne qualité des informations Articulation explicite des idées
Commentaire	Tout commentaire, question, réflexion qu'il vous semble plus particulièrement important de noter pour rappel		



Name \_\_\_\_\_  
Height \_\_\_\_\_ Weight \_\_\_\_\_  
Age \_\_\_\_\_ Male / Female \_\_\_\_\_

## STOP-BANG Sleep Apnea Questionnaire

*Chung F et al Anesthesiology 2008 and BJA 2012*

<b>STOP</b>		
Do you <b>SNORE</b> loudly (louder than talking or loud enough to be heard through closed doors)?	Yes	No
Do you often feel <b>TIRED</b> , fatigued, or sleepy during daytime?	Yes	No
Has anyone <b>OBSERVED</b> you stop breathing during your sleep?	Yes	No
Do you have or are you being treated for high blood <b>PRESSURE</b> ?	Yes	No

<b>BANG</b>		
<b>BMI</b> more than 35kg/m <sup>2</sup> ?	Yes	No
<b>AGE</b> over 50 years old?	Yes	No
<b>NECK</b> circumference > 16 inches (40cm)?	Yes	No
<b>GENDER</b> : Male?	Yes	No

<b>TOTAL SCORE</b>		
--------------------	--	--

**High risk of OSA: Yes 5 - 8**

**Intermediate risk of OSA: Yes 3 - 4**

**Low risk of OSA: Yes 0 - 2**

# Questionnaire de Berlin

## Questionnaire d'évaluation du risque d'avoir un syndrome d'apnées du sommeil

D'après Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med 1999;131:485-91

### Questionnaire à remplir par le médecin

Nom ..... Prénom ..... Sexe  Masculin  Féminin  
 Âge ..... Taille ..... Poids ..... IMC .....  
 Son poids a-t-il changé ?  Il a augmenté  Il a diminué  Il est stable

#### Catégorie 1: RONFLEMENT

##### Ronflez-vous ?

Oui  Non  Je ne sais pas

##### Intensité du ronflement

Fort comme la respiration  Fort comme la parole  Plus fort que la parole  Très fort

##### Fréquence du ronflement

Presque tous les jours  3-4 fois/semaine  1-2 fois/semaine  Jamais ou presque jamais

##### Votre ronflement gêne-t-il les autres ?

Oui  Non

##### Avec quelle fréquence vos pauses respiratoires ont-elles été remarquées ?

Presque tous les jours  3-4 fois/semaine  1-2 fois/semaine  1-2 fois/mois  Jamais ou presque jamais  
**SCORE :**

#### Catégorie 2: SOMNOLENCE

##### Êtes-vous fatigué après avoir dormi ?

Presque tous les jours  3-4 fois/semaine  1-2 fois/semaine  1-2 fois/mois  Jamais ou presque jamais

##### Êtes-vous fatigué durant la journée ?

Presque tous les jours  3-4 fois/semaine  1-2 fois/semaine  1-2 fois/mois  Jamais ou presque jamais

##### Vous êtes-vous déjà endormi en conduisant ?

Oui  Non  Je ne sais pas

##### Si oui, avec quelle fréquence cela se produit-il ?

Presque tous les jours  3-4 fois/semaine  1-2 fois/semaine  1-2 fois/mois  Jamais ou presque jamais  
**SCORE :**

#### Catégorie 3: FACTEURS DE RISQUE

##### Êtes-vous hypertendu ?

Oui  Non  Je ne sais pas

**SCORE :**

#### CALCUL DU SCORE

1 point  
 2 points

#### INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Une catégorie est considérée positive si son score est supérieur ou égal à 2  
 Sujet à haut risque : 2 ou 3 catégories positives  
 Sujet à faible risque : 0 ou 1 catégorie positive

# Échelle de Somnolence d'Epworth

Johns MW (Sleep 1991; 14:540-5) «A new method for measuring day time sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale.Sleep».

**La somnolence est la propension plus ou moins irrésistible à s'endormir si l'on est pas stimulé.**

*(Nb. Ce sentiment est très distinct de la sensation de fatigue qui parfois oblige à se reposer).*

Le questionnaire suivant, qui sert à évaluer la somnolence subjective, est corrélé avec les résultats objectifs recueillis par les enregistrements du sommeil.

Prénom : .....	Nom : .....	Date de naissance:.....
Date du test : .....	Ronflement? ..... oui ..... Non.....	

**Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes :**

*Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement.*

notez **0** : si *c'est exclu*. «Il ne m'arrive jamais de somnoler: **aucune** chance,  
notez **1** : si *ce n'est pas impossible*. «Il y a un petit risque»: **faible** chance,  
notez **2** : si *c'est probable*. «Il pourrait m'arriver de somnoler»: chance **moyenne**,  
notez **3** : si *c'est systématique*. «Je somnolerais à chaque fois» :**forte** chance.

- |  |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
| - Pendant que vous êtes occuper à lire un document .....   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Devant la télévision ou au cinéma .....  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès ..).....   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Passager, depuis au moins une heure sans interruptions, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro ...) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent .....   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche.....   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool .....   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage .....  | 0 | 1 | 2 | 3 |

Total ( de 0 à 24) :

- **En dessous de 8: vous n'avez pas de dette de sommeil.**
- **De 9 à 14: vous avez un déficit de sommeil, revoyez vos habitudes.**
- **Si le total est supérieur à 15: vous présentez des signes de somnolence diurne excessive. Consultez votre médecin pour déterminer si vous êtes atteint d'un trouble du sommeil. Si non, pensez à changer vos habitudes.**

NB. Ce questionnaire aide à mesurer votre niveau général de somnolence, il n'établit pas un diagnostic. Apportez le à votre médecin pour discuter avec lui des causes et des conséquences de ce handicap dans votre vie.

**La recherche des molécules intervenant dans le syndrome d'apnée du sommeil et leurs polymorphismes.****Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master  
Biochimie Appliquée (BA)****Résumé :**

**Objectif :** Le Syndrome d'Apnées du Sommeil est un trouble respiratoire nocturne. Il correspond à la répétition d'arrêt respiratoire, total ou partiel, pendant le sommeil. Il représente l'affection principale des troubles respiratoires liés au sommeil. Sa prévalence ne cesse de croître dans la population générale. L'objectif de cette étude est de pouvoir répondre à cette problématique à travers les résultats d'une enquête menée par la recherche des molécules et leurs polymorphismes les plus intervenants dans le syndrome de l'apnée du sommeil.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude analytique qui porte 92 articles scientifiques accessibles en ligne qui ont été publiés entre 2005-2021, rédigés en anglais et réalisés sur plusieurs populations de différents origines ethniques (Chine, Inde, Grèce, Royaume uni, Pologne, Turquie, Brésil, Japon, Etats-Unis). Nous les avons analysées. Après l'exclusion des études qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion, il en est resté 22 articles sur 3 molécules : TNF  $\alpha$ , l'IL6, et le HTR2A et leurs polymorphismes : TNF  $\alpha$  -308 G/A (rs1800629), IL 6 -174 G/C (rs1800795), -572 G/C (rs1800797), et HTR2A-1438 G/A (rs6311), HTR2A 102 T/C (rs6313).

**Résultats :** Nous avons réalisé des Forest plots pour chaque polymorphisme dont les génotypes comparés sont communs. Pour cela, nous avons utilisé le test Cochran et l'indice  $I^2$  pour mesurer l'hétérogénéité des études sélectionnées. Les résultats ont montré qu'il y a des études qui ont pu constater une association significative entre le SNP de chaque molécule et le risque de l'apnée du sommeil, et d'autres qui n'ont pas abouti à aucune signification sur les fréquences génotypiques et alléliques.

**Conclusion :** L'accomplissement de ce travail nous a permis de renforcer une éventuelle association entre les polymorphismes des 3 molécules et l'apnée du sommeil, qui peuvent être considérés comme des marqueurs de prédisposition à l'apnée du sommeil dans diverses populations dans le monde et mettre en évidence leur rôle dans le développement de ce syndrome.

**Mot clés :** Apnée du sommeil, Récepteur, Interleukine, Polymorphismes, Forest plot, Odds ratio (OR), Intervalle de confiance (CI), Hétérogénéité, HTR2A-1438 G/A (rs6311), HTR2A102 T/C (rs6313), IL 6 -174 G/C (rs1800795), IL 6 -572 G/C (rs1800796), TNF  $\alpha$  -308 G>A (rs1800629).

**Laboratoire de biochimie**

**Président :** OUNIS Leyla (MC-B -Université des Frères Mentouri Constantine 1).

**Encadreur :** DAHMANI Dahbia Inès (MC-B -Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur:** ZEGHDAR Moufida (MA-B- Université des Frères Mentouri, Constantine 1).