

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiMTS

07 juillet 2020

Faisant suite à l'examen du 06/05/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 19/05/2020

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 30/06/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 07/07/2020

CONCLUSIONS

PANTHERA D-SAD, Orthèse d'avancée mandibulaire

Demandeur : PANTHERA DENTAL inc. (Canada)

Fabricant : PANTHERA DENTAL inc. (Canada)

Dispositif médical sur mesure, de conception et de fabrication assistée par ordinateur (CFAO ou CAD/CAM).

**Indications
retenues :**

Patients ayant des apnées/hypopnées obstructives du sommeil et au moins trois des symptômes suivants : somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne, nycturie, céphalées matinales :

- Lorsque l'indice d'apnées hypopnées est compris entre 15 et 30 événements par heure, en l'absence de signe de gravité associée (i.e. présence de, au moins, 10 micro-éveils par heure de sommeil ou présence d'une comorbidité cardio-vasculaire grave) ;
- Dans les situations cliniques suivantes en cas de refus ou d'intolérance au traitement par pression positive continue :
 - Indice d'apnées hypopnées supérieur à 30 événements par heure ;
 - Indice d'apnées hypopnées compris entre 15 et 30 événements par heure chez les patients ayant au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil, évocateurs d'un sommeil de mauvaise qualité ;
 - Indice d'apnées hypopnées compris entre 15 et 30 événements de type apnée/hypopnée par heure chez les patients ayant une comorbidité cardio-vasculaire grave (hypertension artérielle résistante, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral), susceptible d'être aggravée par le SAHOS

**Service Attendu
(SA) :****Suffisant**

Comparateurs retenus :	Autres orthèses d'avancée mandibulaire inscrites sur la LPPR
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Données non spécifiques : - Deux publications relatives à l'étude observationnelle prospective ORCADES dont l'objectif était de déterminer l'efficacité et la tolérance de l'orthèse d'avancée mandibulaire NARVAL ORM à 5 ans : ▪ Vecchierini <i>et al.</i> 2015 (n=369) rapportant les résultats de 348 patients à 3-6 mois de suivi ; ▪ Attalie <i>et al.</i> 2019 (n=315) rapportant les résultats de 191 patients à 2 ans de suivi. Données spécifiques : - Un argumentaire d'équivalence technique par rapport à l'orthèse d'avancée mandibulaire NARVAL ORM de conception et de fabrication assistée par ordinateur ; - Aucune étude clinique spécifique de l'orthèse d'avancée mandibulaire PANTHERA D-SAD n'est fournie.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. La prescription de l'orthèse d'avancée mandibulaire par un spécialiste du sommeil est réalisée selon le schéma suivant : - le diagnostic d'apnée du sommeil est documenté par un examen clinique et polysomnographique (ou par une polygraphie ventilatoire) ; - avant la réalisation de l'OAM, un spécialiste de l'appareil manducateur réalise un bilan du système manducateur pour vérifier l'absence de contre-indication à la pose d'une OAM ; - en cas de contre-indication(s) définitive(s), le patient est informé et réadressé au médecin prescripteur ; - en cas de contre-indication(s) temporaire(s), le traitement par OAM est mise en œuvre après la réalisation des soins permettant de lever la (les) contre-indication(s) à la pose d'une OAM ; - en l'absence de contre-indication, l'OAM est réalisée. Comme pour toutes les orthèses d'avancée mandibulaire, la prise en charge est assurée après entente préalable remplie par le médecin prescripteur lors de la première prescription et à chaque renouvellement. La réponse de l'organisme de sécurité sociale doit être adressée dans les délais prévus à l'article R. 165-23 du code de la sécurité sociale. L'efficacité de l'orthèse doit être contrôlée dans un délai maximal de trois mois par une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie par le médecin

	prescripteur. Un suivi rigoureux doit être effectué au long cours par un spécialiste du sommeil. Un suivi tous les six mois de l'appareil manducateur doit être effectué. La prise en charge de l'orthèse exclut la possibilité de prise en charge concomitante d'un traitement par pression positive continue (PPC). L'orthèse est garantie trois ans.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	La CNEDiMTS recommande que le renouvellement de l'inscription soit conditionné à la confirmation de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance à long terme (au moins 5 ans) par la réalisation d'une étude dont les résultats intermédiaires devront être communiqués à l'occasion du 1er renouvellement. L'évaluation de l'efficacité prendra en compte les symptômes, les paramètres polygraphiques et la qualité de vie. L'évaluation de la tolérance devra être à la fois subjective et objective (impact de l'orthèse sur les articulations et les arcades dentaires).
Population cible :	Les données ne permettent pas d'estimer la population cible des patients susceptibles de bénéficier de l'orthèse PANTHERA D-SAD. A titre informatif, en France, en 2019, le nombre de patients traités par PPC s'élevait à plus de 1 000 000 et le nombre de patients traités par OAM était de l'ordre de 23 000 patients (chiffres LPP'AM 2006-2019). La population traitée pour un SAHOS augmente de 15% par an en moyenne.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Dispositif médical sur mesure.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, placée dans une boîte d'emballage et conditionnée dans un sachet zip comportant le numéro de série.

Le pack total se constitue de :

- L'orthèse composée de 2 gouttières et de 2 tiges gauche et droite (ou biellettes) pour le réglage de l'avancée mandibulaire ;
- Une boîte de transport ;
- Un bac de trempage pour le nettoyage de l'orthèse ;
- Une notice d'utilisateur ;
- Trois paires de tiges pour la titration selon la prescription ;
- Un sac de transport ;
- Une boîte d'expédition contenant l'ensemble des éléments décrits ci-dessus.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« La prise en charge des orthèses d'avancée mandibulaire est assurée pour des patients ayant des apnées/hypopnées obstructives du sommeil et au moins trois des symptômes suivants : somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne, nycturie, céphalées matinales :

- Lorsque l'indice d'apnées hypopnées est compris entre 15 et 30 événements par heure, en l'absence de signe de gravité associée (i.e. présence de, au moins, 10 micro-éveils par heure de sommeil ou présence d'une comorbidité cardio-vasculaire grave) ;
- Dans les situations cliniques suivantes en cas de refus ou d'intolérance au traitement par pression positive continue :
 - Indice d'apnées hypopnées supérieur à 30 événements par heure ;
 - Indice d'apnées hypopnées compris entre 15 et 30 événements par heure chez les patients ayant au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil, évocateurs d'un sommeil de mauvaise qualité ;
 - Indice d'apnées hypopnées compris entre 15 et 30 événements de type apnée/hypopnée par heure chez les patients ayant une comorbidité cardio-vasculaire grave (hypertension artérielle résistante, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral), susceptible d'être aggravée par le SAHOS. »

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Les compareteurs revendiqués sont les orthèses d'avancée mandibulaire inscrites sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de PANTHERA D-SAD.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif de classe I sur mesure.

03.2. DESCRIPTION

PANTHERA D-SAD est une orthèse d'avancée mandibulaire de type « Optimisation de la Retenue Mandibulaire ».

Il s'agit d'une orthèse de type bi-bloc sur-mesure constituée de :

- gouttières réalisées à partir d'une prise d'empreintes dentaires des arcades supérieures et inférieures de la mâchoire du patient ;
- articulées par un système de triangles et biellettes : les biellettes qui exercent la traction sur la mâchoire inférieure sont parallèles au plan auriculo-orbitaire. Les biellettes sont disponibles en différentes longueurs et munies d'un bouton d'ancrage à chacune des extrémités.

La taille des biellettes permet de titrer l'avancement mandibulaire par pas de 0,5 mm sur 20 mm.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'orthèse PANTHERA D-SAD est une OAM amovible destinée à être portée au cours du sommeil. Elle maintient la mandibule en position avancée par l'intermédiaire de gouttières dentaires articulées. Cette avancée mandibulaire vise à augmenter le calibre des voies aériennes supérieures notamment au niveau de l'oropharynx et de corriger les événements obstructifs au cours du sommeil. La titration vise à régler l'avancée mandibulaire en fonction de l'efficacité et de la tolérance du patient

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM version 63 applicable au 01 avril 2020)¹, les actes associés à la pose d'une orthèse d'avancée mandibulaire sont référencés sous les chapitres « Appareillage Ostéo-articulaire et musculaire de la tête-Appareillage sur le crâne et la face - Autres appareillages sur le crâne et la face » et « Soins prothétiques - Suppléments pour prothèse amovible ».

¹ CNAMTS - CCAM version 63 applicable au 01.04.2020 [Lien](#) (consulté le 02/07/2020)

Code LBLD017	Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire – Pose d'une orthèse pour syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil [SAHOS]
	Comprend : la prise d'empreinte, la pose et le réglage de l'orthèse
Code YYYY465	Supplément pour examen spécifique préalable et postérieur à l'acte de pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire dans le traitement du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil Ce supplément inclut : - interrogatoire - évaluation de la cinétique mandibulaire - examen de l'état buccal - séances multiples d'adaptation et de réglages complémentaires

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques reposent sur les deux publications relatives à l'étude post-inscription (ORCADES) spécifique de l'orthèse NARVAL ORM (fabrication standard ou assistée par ordinateur -procédé CAD/CAM- *Computer-Aided Design and Computer-Aided Manufacturing*) :

- Vecchierini *et al.*² : résultats à 3-6 mois de suivi ;
- Attali *et al.*³ : résultats à 2 ans de suivi.

Etude ORCADES

L'étude ORCADES est une étude observationnelle prospective multicentrique (28 centres) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'observance du traitement à long terme (5 ans) avec l'OAM NARVAL ORM de fabrication standard ou CAD/CAM. Les patients inclus avaient un SAHOS avec un indice d'apnées-hypopnées (IAH) > 5/h, et une prescription de l'OAM NARVAL ORM en seconde intention après refus ou intolérance à la pression positive continue (PPC).

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients traités par NARVAL ORM avec une diminution de l'IAH d'au moins 50% à 5 ans par rapport à la valeur initiale.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- le pourcentage de patients avec un traitement efficace à 3 ou 6 mois et 2 ans ;

² Vecchierini MF, Attali V, Collet JM, d'Ortho MP, El Chater P, Kerbrat JB, Leger D, Monaca C, Monteyrol PJ, Morin L, Mullens E, Pigearias B, Meurice JC; ORCADES investigators. A custom-made mandibular repositioning device for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: the ORCADES study. *Sleep Med.* 2016 Mar; 19:131-40. doi: 10.1016/j.sleep.2015.05.020. Epub 2015 Jun 29. PubMed PMID:26364869.

³ Attali V, Vecchierini M-F, Collet J-M, Marie-Pia d'Ortho Goutorbe F, Kerbrat J-B, Leger D, Laverigne F, Monaca C, Monteyrol P-J, Morin L, Mullens E, Pigearias B, Martin F, Tordjman F, Khemliche H, Lerousseau L, Meurice J-C, on behalf of the ORCADES investigators, Efficacy and tolerability of a custom-made Narval mandibular repositioning device for the treatment of obstructive sleep apnea: ORCADES study 2-year follow-up data, *Sleep Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.04.021>.

- le pourcentage de patients ne souffrant plus de somnolence diurne sévère (score d'Epworth⁴ ≤ 10) à 3 ou 6 mois, 2 et 5 ans ;
- la qualité de vie à 3 ou 6 mois, 2 et 5 ans, évaluée par le questionnaire du sommeil de Québec⁵ ;
- la fatigue à 3 ou 6 mois, 2 et 5 ans, évaluée par le score de Pichot⁶ ;
- le pourcentage d'arrêts de traitement liés à des effets indésirables dento-maxillo-faciaux à 6 mois, 1, 2, 3, 4 et 5 ans ;
- le pourcentage de patients ayant une observance satisfaisante, à 3 ou 6 mois, 2 et 5 ans définie par une durée de traitement d'au moins 4h / nuit et au moins 4 jours / 7.

Les critères d'inclusion des patients étaient :

- présenter un SAHOS sévère avec un IAH > 30/h ou compris entre 5 et 30/h associé à une somnolence diurne sévère évaluée à l'appréciation du clinicien et/ou un score d'Epworth > 10 ;
- présenter une intolérance ou refuser le traitement par PPC ;
- ne pas avoir de contre-indication dentaire, parodontale, articulaire à l'examen de l'appareil manducateur ;
- être naïf de tout traitement par orthèse d'avancée mandibulaire.

Le nombre de patients nécessaires a été déterminé par la précision requise sur l'estimation du critère principal. Une taille d'échantillon de 323 patients permettrait d'obtenir une précision de l'estimation du critère avec une précision minimale de $\pm 5\%$ (IC_{95%}). En prenant en compte un taux de sorties d'étude de 10%, le nombre de patients nécessaires calculé était de n = 360 patients.

Les OAM ont été ajustées pour permettre une avancée mandibulaire de plus de 15mm.

Résultats sur 3 à 6 mois de suivi (Etude de Vecchierini et al.²)

Le critère d'évaluation des patients de cette étude était le pourcentage de patients avec un traitement efficace suite à l'utilisation de l'orthèse (défini par un IAH réduit d'au moins 50% sur 3 à 6 mois).

Résultats

Au total, 369 patients ont été inclus dans l'étude. Ces patients ont été traités soit avec une orthèse NARVAL ORM de fabrication CAD/CAM (n = 312) soit avec une orthèse de fabrication standard (n = 57).

Caractéristiques	Patients (n=369)
Homme, n (%)	273 (74,0)
Age, années	52,6 ± 11,3
IMC, kg/m ²	27,2 ± 4,3
Surpoids, n(%)	171 (46,7)
Obèse, n (%)	80 (21,9)
Tour de taille, cm	97,4 ± 12,4
Circonférence du cou, cm	39,7 ± 3,8

⁴ Le questionnaire d'Epworth comporte 8 questions. Pour chaque question, sur une échelle allant de 0 à 3, le patient doit estimer ses chances de dormir ou de s'endormir dans une situation précise. Le score obtenu à l'issue du test est compris entre 0 et 24. Plus il est élevé, plus la propension à la somnolence diurne est importante.

⁵ Lacasse Y, Bureau MP, Series F. A new standardised and self-administered quality of life questionnaire specific to obstructive sleep apnoea. Thorax. 2004;59:494-9.

⁶ Échelle de Pichot « Echelles et outils d'évaluation en médecine générale » J. Gardenas et Coll. –Le Généraliste- Supplément du N° 2187 ; Mars 2002

Caractéristiques	Patients (n=369)
Pression sanguine systolique, mmHg	127,2 ± 12,5
Pression sanguine diastolique, mmHg	78,3 ± 10,3
IAH, /h	29,5 ± 15,2
IAH en position allongée, /h	37,0 ± 22,4
Index d'apnées, /h	12,7 ± 12,9
Index d'hypopnées, /h	16,8 ± 10,3
Index d'apnées centrale, /h	0,5 ± 1,2
SpO ₂ , %	93,7 ± 2,0
SpO ₂ minimale, %	81,7 ± 7,6
Durée avec SpO ₂ < 90%, min	7
Index de désaturation en O ₂ , /h	21,7 ± 18,4
Etat dentaire, n (%)	
Bon	301 (82,2)
Acceptable	65 (17,8)
Etat parodontal, n (%)	
Bon	294 (80,3)
Acceptable	72 (19,7)
Mobilité dentaire, n (%)	
Aucune	342 (93,4)
Lente et limitée	24 (6,6)
Classification d'ANGLE (occlusion dentaire), n (%)	
Type 1	236 (66,7)
Type 2	102 (28,8)
Type 3	16 (4,5)

Sur les 369 patients inclus dans l'étude :

- 30 patients sont sortis d'étude dont 16 d'entre eux pour des effets secondaires dus au traitement ;
- Les données de suivi PG⁷ et PSG⁸ étaient disponibles pour 337 patients ;
- 11 patients ont été classés en échec de traitement (sans raison valable ou par manque d'efficacité subjectif).

Concernant l'évolution de l'IAH, l'analyse a été réalisée chez 348 patients. Ce nombre n'est donc pas cohérent avec le nombre de patients initialement inclus (n=369) au vu du nombre de patients sortis de l'étude (n=30) entre 3-6 mois.

L'avancée mandibulaire moyenne à l'issue de la dernière titration était de 7,3 ± 2,1mm indépendamment du mode de fabrication de l'OAM.

Une réduction de 50% de l'IAH, entre l'inclusion et l'examen de suivi à 3 ou 6 mois, a été observée pour 76,2% des patients (265/348).

⁷ PG : Polygraphie ventilatoire

⁸ PSG : Polysomnographie

La somnolence des patients a été évaluée à 3-6 mois de suivi par le score d'Epworth dont les résultats sont rapportés ci-dessous :

- $11,2 \pm 4,8$ à l'inclusion,
- $7,8 \pm 4,3$ après 3-6 mois.

La fatigue des patients a été évaluée à 3-6 mois de suivi par le score de Pichot dont les résultats sont rapportés ci-dessous :

- $14,1 \pm 7,8$ à l'inclusion,
- $9,0 \pm 7,2$ après 3-6 mois.

L'utilisation moyenne de l'OAM NARVAL ORM était de $6,7 \pm 1,3$ heures / nuit à 3-6 mois de suivi. Sur une semaine, l'utilisation moyenne de l'orthèse était de $6,7 \pm 0,9$ nuits à 3-6 mois de suivi.

Concernant la tolérance de l'orthèse, à 3 ou 6 mois de suivi, 50% des patients ont déclaré un évènement indésirable en cours de traitement. Un total de 395 évènements indésirables durant le suivi a été rapporté, pour les 369 patients inclus, dans le tableau suivant :

Evènements indésirables	Mineur, n (%)	Grave, n (%)	Nécessitant une sortie de l'étude, n (%)
Douleur de l'articulation temporo-mandibulaire	49 (13,3)	13 (3,5)	2 (0,5)
Douleur dentaire	46 (12,5)	8 (2,2)	8 (2,2)
Modification de l'occlusion	50 (13,6)	1 (0,3)	2 (0,5)
Saignement gingival	26 (7,1)	3 (0,8)	3 (0,8)
Douleur parodontale	23 (6,3)	6 (1,6)	3 (0,8)
Mobilité dentaire	19 (5,1)	1 (0,3)	1 (0,3)
Sécheresse buccale	18 (4,9)	0 (0)	0 (0)
Hypersalivation	14 (3,8)	1 (0,3)	1 (0,3)
Douleur gingivale	11 (3,0)	3 (0,8)	1 (0,3)
Douleur à la mâchoire	10 (2,8)	2 (0,5)	2 (0,5)
Bruxisme	10 (2,7)	0 (0)	0 (0)
Troubles de l'articulation temporo-mandibulaire	7 (1,9)	3 (0,8)	2 (0,5)
Gingivite	5 (1,3)	5 (1,4)	4 (1,1)
Orthèse cassée	5 (1,3)	4 (1,1)	0 (0)
Fracture dentaire	2 (0,5)	4 (1,1)	0 (0)
Migration dentaire	6 (1,6)	0 (0)	0 (0)
Raideur de la mâchoire	6 (1,6)	0 (0)	1 (0,3)
Réaction inflammatoire locale	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0)
Descellement de prothèse	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)

Résultats à 2 ans de suivi (Etude de Attali *et al.*³)

Le critère d'évaluation des patients pour cette étude était le pourcentage de patients avec un traitement efficace suite à l'utilisation de l'orthèse (défini par un IAH réduit d'au moins 50% à 2 ans).

Résultats

Au total, 315 patients ont été inclus et traités avec l'orthèse NARVAL ORM (procédé CAD/CAM).

Caractéristiques	Patients (n=315)
Homme, n (%)	239 (76)
Age, années	53 [45 ; 61]
IMC, kg/m ²	26,7 [24,6 ; 29,4]
Obèse (IMC > 30 kg/m ²), n (%)	63 (20)
Tour de taille, cm	97 [89 ; 105]
Circonférence du cou, cm	40 [38 ; 42]
Antécédent traitement PPC, n (%)	160 (51)
Échelle de somnolence d'Epworth (ESS)	11 [8 ; 15]
ESS > 10, n (%)	160 (56)
IAH, /h	27 [17,8; 37,2]
SAHOS léger, n (%)	50 (16)
SAHOS modéré, n (%)	132 (42)
SAHOS sévère, n (%)	133 (42)
Index d'apnée, /h	8,5 [3,6; 18,6]
Index d'apnée central, /h	0 [0 ; 0,5]
SpO ₂ moyenne, %	94 [93 ; 98]
SpO ₂ minimale, %	84 [78 ; 87]
Durée avec SpO ₂ < 90%, min	7 [1 ; 22]
Index de désaturation en O ₂ , /h	17 [9 ; 29]
Etat dentaire, n (%) Bon Acceptable	259 (83) 53 (17)
Etat parodontal, n (%) Bon Acceptable	254 (81) 58 (19)
Mobilité dentaire, n (%) Aucune Lente et limitée	295 (95) 17 (5)
Classification d'ANGLE (occlusion dentaire), n (%) Type 1 Type 2 Type 3	209 (69) 80 (27) 13 (4)

L'avancement mandibulaire final moyen était de 7 [6 ; 8] mm.

Parmi les 315 patients inclus dans l'étude, 78 (25%) sont sortis de l'étude avant le suivi à 2 ans en raison de :

- des effets secondaires (n=30),
- une absence d'efficacité (n=21),
- un refus de traitement (n=12),
- des perdus de vue (n=7),
- autres raisons (n=5),
- retour au traitement par PPC (n=3).

La durée médiane de suivi était de 24 mois [25 ; 28].

Les données d'efficacité du traitement par OAM, à 2 ans de suivi, étaient disponibles pour 191 patients.

Une réduction de 50% de l'IAH a été observée pour 67% des patients (128/191), entre l'inclusion et l'examen de suivi à 2 ans. L'IAH moyenne par heure était de 26 [18 ; 35] à l'inclusion et de 8 [4 ; 16] après 2 ans de suivi.

La somnolence des patients a été évaluée à 3-6 mois et 2 ans de suivi : le score d'Epworth était de :

- 11 [8 ; 15] à l'inclusion,
- 7 [5 ; 10] après 3-6 mois de suivi,
- 7 [4 ; 9] après 2 ans.

La fatigue des patients a été évaluée à 3-6 mois et 2 ans de suivi : le score de Pichot était de :

- 14,0 [7,0 ; 20,0] à l'inclusion,
- 7,0 [3,0 ; 14,0] après 3 à 6 mois,
- 6,0 [3,0 ; 11,0] après 2 ans.

La qualité de vie des patients a été évaluée à 3-6 mois et 2 ans de suivi : le score global QSQ était de :

- 144,0 [111,0 ; 173,0] à l'inclusion,
- 180,5 [153,0 ; 201,0] à 3-6 mois de suivi,
- 191,5 [94,0 ; 205,0] à 2 ans.

L'observance des patients avec l'OAM NARVAL ORM a été évaluée à 2 ans de suivi. L'utilisation médiane était de 7 [IQR 7 ; 7] nuits par semaine et de 7 [IQR 6 ; 8] heures par nuit.

Au moins 1 évènement indésirable était signalé par 59% des patients avec un total de 509 évènements indésirables enregistrés lors du suivi à 2 ans.

L'ensemble de ces évènements indésirables est rapporté pour les 315 patients inclus dans le tableau suivant :

Evènements indésirables	Total, n (%)	Grave, n (%)	Nécessitant une sortie de l'étude, n (%)
Troubles de l'articulation temporo-mandibulaire	89 (28,3)	18 (5,7)	7 (2,2)
Douleur gingivale / gingivite	61 (19,3)	13 (4,1)	5 (1,6)
Modification de l'occlusion	53 (16,8)	1 (0,3)	2 (0,6)
Douleur dentaire	50 (15,9)	6 (1,9)	7 (2,2)
Migration dentaire ou mobilité dentaire	31 (9,8)	0 (0)	0 (0)
Sécheresse buccale ou hypersalivation	27 (8,6)	0 (0)	1 (0,3)
Douleur ou irritation buccale	12 (3,8)	2 (0,6)	1 (0,3)
Inconfort	14 (4,4)	1 (0,3)	1 (0,3)
Fracture dentaire ou descellement de prothèse	10 (3,2)	7 (2,2)	1 (0,3)
Orthèse cassée	7 (2,2)	5 (1,6)	4 (1,2)
Nausées ou vomissements	4 (1,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Ulcère buccal	4 (1,3)	1 (0,3)	0 (0)
Manque de rétention des prothèses	4 (1,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Suspicion d'allergie	2 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,6)
Autre	19 (6,0)	5 (1,6)	3 (0,9)

Les résultats de cette étude observationnelle non comparative sont présentés à titre exploratoire.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Un argumentaire d'équivalence entre l'orthèse PANTHERA D-SAD et l'orthèse NARVAL ORM de conception et de fabrication assistée par ordinateur -procédé CAD/CAM- a été fourni.

Selon le demandeur, l'orthèse PANTHERA D-SAD est une évolution de l'orthèse NARVAL ORM-procédé CAD/CAM. Il déclare que PANTHERA D-SAD est une orthèse d'avancée mandibulaire développée à partir des codes sources de l'orthèse NARVAL ORM (CAD/CAM) avec une modification des procédés de mesure et de dessin.

Le tableau ci-dessous établi à partir des éléments fournis par le demandeur reprend les similitudes et les différences techniques entre l'orthèse PANTHERA D-SAD et l'orthèse NARVAL ORM (CAD/CAM) « *actuellement prise en charge sur la LPPR* » selon le demandeur.

	PANTHERA D-SAD	NARVAL ORM (CAD/CAM)
Conception	1. Numérisation du modèle dentaire (création du fichier.stl) ; 2. Dessin assisté par ordinateur (CAD) ou 3. Réception du fichier.stl du client ; 4. Dessin assisté par ordinateur (CAD) Pour PANTHERA D-SAD , le CAD a été modifié pour permettre le calcul de la rétention par dent plutôt que par arcade dentaire et permettre le calcul des espaces entre les antérieures et le bandeau.	
Fabrication	1. Fabrication assistée par ordinateur (CAM), par frittage au laser ; 2. Dépoussiérage ; 3. Polissage. Pour PANTHERA D-SAD , le procédé de polissage a été modifié (réduction du temps requis pour la complétion des 3 cycles et remplacement de certains médias).	
Gouttières	Polyamide type 12 (PA 2200)	
Tiges de connexion (bielles)		
- Matériaux	Polyamide type 12 (PA 2200)	Polyamide type 11 (RILSAN)
- Angle d'insertion	180° par rapport à l'ancrage sur le triangle. Un changement de bielle nécessite une rotation de 180° par rapport au triangle Tête du triangle des tiges modifiée.	Perpendiculaire à l'ancrage sur le triangle. Un changement de bielle nécessite une rotation de 90° par rapport au triangle.
- Intervalle de longueur	20 mm (16 à 36mm)	15 mm (21 à 36mm)
Titration	Pas de 0,5 mm	
Force de traction	Les bielles parallèles au plan auriculo-orbitaire exercent une traction sur la mâchoire inférieure	
Rétention	Aucun appui sur les incisives Gouttière supérieure prend sa rétention au niveau des prémolaires Gouttière inférieure prend sa rétention au niveau des molaires Ajout de boutons de composite sur les dents pour augmenter la rétention	
Types de plateaux	Latéraux (haut et bas) Complet (haut et bas) Antérieur (haut et bas)	Latéraux (haut et bas)
Types de bandeaux (couverture des incisives)	Bandeaux du maxillaire : Labial ; Labial couvrant partiellement les incisives ; Labial couvrant entièrement les incisives ; Palatin ; Palatin couvrant partiellement les incisives.	Bandeaux du maxillaire : Labial ; Labial couvrant entièrement les incisives ; Palatin.

	PANTHERA D-SAD	NARVAL ORM (CAD/CAM)
	<u>Bandeaux de la mandibule</u> : Labial ; Labial couvrant partiellement les incisives ; Labial couvrant entièrement les incisives ; Lingual ; Lingual couvrant partiellement les incisives.	<u>Bandeaux de la mandibule</u> : Labial ; Labial couvrant entièrement les incisives ; Lingual.
Ouverture de la bouche durant le sommeil	Ancrage pour élastiques, afin de mieux contrôler l'ouverture de la bouche pendant le sommeil	

Les éléments fournis par le demandeur rendent compte de similitudes et pointent les différences techniques suivantes entre les orthèses PANTHERA D-SAD et NARVAL ORM (CAD/CAM) :

- *une modification du procédé de conception et de polissage ;*
- *un matériau différent au niveau des bielles ;*
- *un intervalle de longueur de bielles augmenté pour PANTHERA D-SAD ;*
- *une augmentation de l'angle d'insertion des bielles ainsi qu'une modification de la tête du triangle des bielles pour PANTHERA D-SAD ;*
- *des choix de plateaux d'occlusion augmentés pour PANTHERA D-SAD ;*
- *des choix de largeurs de bandeaux augmentés pour PANTHERA D-SAD.*

Aucune étude clinique spécifique à PANTHERA D-SAD n'a été fournie par le demandeur

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables sont décrits ci-dessus dans le chapitre 04.1.1.1 : Données non spécifiques.

4.1.1.3.2. MATÉRIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucun événement de matériovigilance aux USA et au Canada entre 2012 et 2019.

Au total, la demande s'appuie sur une démarche d'équivalence par rapport à NARVAL ORM (CAD/CAM) et les deux publications relatives à l'étude non spécifique ORCADES évaluant l'orthèse NARVAL ORM. Les éléments techniques fournis par le demandeur rendent compte de similitudes et de différences techniques entre PANTHERA D-SAD et NARVAL ORM (CAD/CAM) notamment sur deux étapes de conception de l'orthèse (CAD) ; le processus de polissage ; le matériau et l'angle d'insertion des bielles ainsi que les têtes de triangle. Aucune étude clinique spécifique à PANTHERA D-SAD n'a été fournie.

04.1.1.4. DONNÉES MANQUANTES

Des données sur l'évaluation de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance à long terme des patients utilisant PANTHERA D-SAD en vie réelle restent manquantes.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La ventilation nasale par pression positive continue (PPC) est le traitement de référence du SAHOS. Les orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) peuvent être proposées à certains patients en deuxième intention après refus ou intolérance de la PPC ou en première intention. Lors de son évaluation clinique et économique publiée en 2014⁹, la HAS a précisé la place respective de la PPC et des OAM¹⁰.

Chez les patients ayant des apnées/hypopnées obstructives du sommeil et au moins trois des symptômes suivants : somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne, nycturie, céphalées matinales, la Commission recommande la PPC en première intention dans les situations cliniques suivantes :

- Indice d'apnées-hypopnées supérieur à 30 événements par heure. Chez ces patients, les études cliniques ont montré un bénéfice de la PPC ;
- Indice d'apnées-hypopnées compris entre 15 et 30 événements par heure chez les patients ayant au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil, évocateurs d'un sommeil de mauvaise qualité ;
- Indice d'apnées-hypopnées compris entre 15 et 30 événements de type apnée/hypopnée par heure chez les patients ayant une comorbidité cardiovasculaire grave (hypertension artérielle résistante, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral), susceptible d'être aggravée par le SAHOS.

Dans ces situations cliniques, les OAM doivent être proposées en seconde intention en cas de refus ou d'intolérance de la PPC.

Chez les patients ayant des apnées/hypopnées obstructives du sommeil et au moins trois des symptômes suivants : somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne, nycturie, céphalées matinales, la Commission recommande les OAM lorsque l'indice d'apnées-hypopnées est compris entre 15 et 30 événements par heure en l'absence de signe de gravité associé (i.e. présence de, au moins, 10 micro-éveils par heure de sommeil ou présence d'une comorbidité cardiovasculaire grave). Le bénéfice attendu pour le patient est une correction de l'IAH et une amélioration de sa symptomatologie clinique (notamment somnolence).

Au total, aucune donnée clinique n'a été fournie. L'argumentaire technique comparant l'orthèse PANTHERA D-SAD et NARVAL ORM (CAD/CAM) met en évidence des similitudes et des différences techniques. Néanmoins, la Commission accepte l'extrapolation des données portant sur NARVAL ORM en faveur de l'orthèse d'avancée mandibulaire PANTHERA D-SAD.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission estime que l'orthèse d'avancée mandibulaire PANTHERA D-SAD a un intérêt dans la stratégie de prise en charge du SAHOS, en seconde intention en cas de refus ou d'intolérance à un traitement par PPC et en première intention chez les patients ayant un SAHOS avec un IAH compris entre 15 et 30 évènements par heure et sans signe de gravité associé.

⁹ Haute Autorité de Santé. Évaluation 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 1 médico-technique et évaluation clinique, 2014. (consulté le 02/07/2020) [\[Lien\]](#)

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Comment prescrire les dispositifs médicaux de traitement du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil chez l'adulte - Bon usage des technologies de santé, 2014. (consulté le 02/07/2020) [\[Lien\]](#)

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) se caractérise par la survenue, pendant le sommeil, d'épisodes anormalement fréquents d'interruptions de la ventilation (apnées), ou de réductions significatives de la ventilation (hypopnées). Il est lié à un collapsus répété des voies aériennes supérieures au cours du sommeil. Les épisodes d'apnées et d'hypopnées entraînent une hypoxémie et des micro-éveils.

Les principaux symptômes du SAHOS sont la somnolence diurne (causée par la déstructuration du sommeil) et le ronflement nocturne ; éventuellement accompagnés des symptômes suivants : sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, sommeil non réparateur, difficultés de concentration, nycturie (plus d'une miction par nuit), troubles de la libido, etc.

Le SAHOS est associé à des complications cardiovasculaires, métaboliques, cognitives. Il est décrit comme un facteur indépendant prédictif de mortalité. Les troubles de la vigilance entraînés par le SAHOS sont responsables d'accidents de la route et d'accidents de travail⁹.

De par ses conséquences médicales et sa prévalence, le SAHOS constitue une problématique de santé publique.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Chez l'adulte, la prévalence du SAHOS a été estimée entre 4 à 8% des hommes et entre 2 à 6% des femmes selon les études dans la tranche d'âge 30-60 ans⁹.

La plupart des études retiennent comme définition du SAHOS après 65-70 ans un IAH ≥ 15 événements/heures, ce qui correspond à un SAHOS modéré à sévère. A niveau de gravité équivalent, la fréquence des SAHOS est deux fois plus importante dans la tranche d'âge 60-99 que dans la tranche d'âge 30-60 ans.

En appliquant ces données de prévalence à la population française au 1er janvier 2020¹¹, on estime entre 800 000 et 1 800 000 le nombre de patients, entre 30 et 60 ans, avec SAHOS tous stades confondus en France.

En France, en 2018, le nombre de patients traités par PPC s'élevait à plus de 1 000 000 et le nombre de patients traités par OAM était de l'ordre de 23 000 patients¹².

Ainsi, la prévalence du SAHOS traité reste inférieure à la prévalence attendue selon les données de la littérature.

04.2.3. IMPACT

Dans les indications de première et seconde intention, le besoin thérapeutique est couvert par les différentes orthèses d'avancée mandibulaire inscrites sur la LPPR.

¹¹ Institut national de la statistique et des études économiques. France. Paris : INED ; 2020 Données INSEE au 1er janvier 2020 (consulté le 01/07/2020)

¹² Amélie. Assurance maladie. Données statistiques sur les dispositifs médicaux inscrits à la LPP'AM de 2006 à 2019. (consulté le 01/07/2020)

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de l'intérêt de l'orthèse PANTHERA D-SAD dans le traitement du SAHOS qui est une pathologie entraînant des complications graves, l'orthèse PANTHERA D-SAD a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de l'orthèse PANTHERA D-SAD est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient les indications suivantes : patients ayant des apnées/hypopnées obstructives du sommeil et au moins trois des symptômes suivants : somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffements ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne, nycturie, céphalées matinales :

- lorsque que l'indice d'apnées hypopnées est compris entre 15 et 30 événements par heure, en l'absence de signe de gravité associée (i.e. présence de, au moins, 10 micro-éveils par heure de sommeil ou présence d'une comorbidité cardio-vasculaire grave) ;
- dans les situations cliniques suivantes en cas de refus ou d'intolérance au traitement par pression positive continue :
 - indice d'apnées hypopnées supérieur à 30 événements par heure ;
 - indice d'apnées hypopnées compris entre 15 et 30 événements par heure chez les patients ayant au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil, évocateurs d'un sommeil de mauvaise qualité ;
 - indice d'apnées hypopnées compris entre 15 et 30 événements de type apnée/hypopnée par heure chez les patients ayant une comorbidité cardio-vasculaire grave (hypertension artérielle résistante, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral), susceptible d'être aggravée par le SAHOS.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La prescription de l'orthèse d'avancée mandibulaire par un spécialiste du sommeil est réalisée selon le schéma suivant :

- le diagnostic d'apnée du sommeil est documenté par un examen clinique et polysomnographique (ou par une polygraphie ventilatoire) ;
- avant la réalisation de l'OAM, un spécialiste de l'appareil manducateur réalise un bilan du système manducateur pour vérifier l'absence de contre-indication à la pose d'une OAM ;
- en cas de contre-indication(s) définitive(s), le patient est informé et réadressé au médecin prescripteur ;

- en cas de contre-indication(s) temporaire(s), le traitement par OAM est mise en œuvre après la réalisation des soins permettant de lever la (les) contre-indication(s) à la pose d'une OAM ;
- en l'absence de contre-indication, l'OAM est réalisée.

Comme pour toutes les orthèses d'avancée mandibulaire, la prise en charge est assurée après entente préalable remplie par le médecin prescripteur lors de la première prescription et à chaque renouvellement. La réponse de l'organisme de sécurité sociale doit être adressée dans les délais prévus à l'article R. 165-23 du code de la sécurité sociale.

L'efficacité de l'orthèse doit être contrôlée dans un délai maximal de trois mois par une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie par le médecin prescripteur. Un suivi rigoureux doit être effectué au long cours par un spécialiste du sommeil.

Un suivi tous les six mois de l'appareil manducateur doit être effectué.

La prise en charge de l'orthèse exclut la possibilité de prise en charge concomitante d'un traitement par pression positive continue (PPC).

L'orthèse est garantie trois ans.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les autres orthèses d'avancée mandibulaire inscrites sur la LPPR au regard des indications superposables entre ces dispositifs médicaux.

06.2. NIVEAUX D'ASA

Aucune donnée permettant de comparer l'orthèse d'avancée mandibulaire PANTHERA D-SAD aux autres orthèses d'avancée mandibulaire n'a été fournie.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres orthèses d'avancée mandibulaire inscrites sur la LPPR

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

La CNEDiMTS recommande que le renouvellement de l'inscription soit conditionné à la confirmation de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance à long terme (au moins 5 ans) par la réalisation d'une étude dont les résultats intermédiaires devront être communiqués à l'occasion du 1er renouvellement. L'évaluation de l'efficacité prendra en compte les symptômes, les paramètres polygraphiques et la qualité de vie. L'évaluation de la tolérance devra être à la fois subjective et objective (impact de l'orthèse sur les articulations et les arcades dentaires).

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

Dans son rapport d'évaluation publié en 2014⁹, la HAS a réalisé une analyse détaillée des données épidémiologiques du SAHOS.

À partir des données décrites dans la partie « 04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE », la fourchette haute qui a été retenue pour le SAHOS (tout stade de sévérité confondu c'est-à-dire IAH ≥ 5 événements par heure avec une somnolence déclarée) est de 8% chez les hommes et de 6% chez les femmes, la fourchette basse qui a été retenue est de 4% chez les hommes et de 2% chez les femmes. Si on applique ces taux à la population française de 2020¹¹, le nombre de cas de **SAHOS tout stade de sévérité confondu, entre 30 et 60 ans**, serait compris **chez les hommes entre 518 447 et 1 036 893 et chez les femmes entre 270 850 et 812 549** (cf. tableau ci-dessous estimant la population cible des patients ayant un SAHOS en France à partir des données de la littérature).

Pour le **SAHOS modéré à sévère**¹³ (i.e. IAH ≥ 15 événements par heure avec une somnolence déclarée), les taux retenus pour les fourchettes basse et haute sont de 3 et 5,5% respectivement. Si on applique ces taux à la population masculine française de 2020, le nombre de cas serait compris chez les **hommes entre 388 835 et 712 864**. Chez les femmes, la fourchette basse serait de 108 340 cas sur la base d'un taux à 0,8%.

Si on applique le facteur de 3 retrouvé entre les fourchettes hautes et basses dans le SAHOS avec IAH ≥ 5 chez les femmes (812 549/270 850), on peut estimer que la fourchette haute serait de 325 020. Ainsi, le nombre de cas de SAHOS modéré à sévère serait compris chez les **femmes entre 108 340 et 315 765**.

30-60 ans	Hommes 12 961 164 (au 1er janvier 2020)		Femmes 13 542 484 (au 1er janvier 2020)	
	IAH ≥ 5	IAH ≥ 15	IAH ≥ 5	IAH ≥ 15
Fourchette basse				
Taux de prévalence (%)	4	3	2	0,8
Nombre de patients	518 447	388 835	270 850	108 340
Fourchette haute				
Taux de prévalence (%)	8	5,5	6	NR
Nombre de patients	1 036 893	712 864	812 549	325 020 (extrapolation)

En conclusion, **concernant la prévalence du SAHOS**, pour les patients, entre 30 et 60 ans, ayant un SAHOS avec un indice d'apnées hypopnées supérieur à 15 événements par heure, les estimations de population cible varient entre 497 000 et 1 038 000 patients. **Dans la population des patients de plus de 30 ans, on peut estimer que la population cible concernerait entre 994 000 et 2 076 000 patients.**

¹³ Les données épidémiologiques n'ont pas permis d'estimer le nombre de patients ayant une SAHOS avec IAH > 30.

Concernant l'incidence du SAHOS modéré à sévère, si on applique les taux retrouvés dans l'étude du SHHS¹⁴ (augmentation annuelle des SAHOS avec IAH ≥ 15 événements par heure de 2% chez les hommes et de 1% chez les femmes), **le nombre de nouveaux cas par an serait compris chez les hommes entre 10 000 et 20 000 par an et chez les femmes entre 3 000 et 8 000 par an en France**. En tenant compte du vieillissement de la population française et de l'évolution de la prévalence de pathologie comme l'obésité (12,4% dans la population française avec un possible doublement de la prévalence dans les 10 ans à venir), il est à prévoir que le nombre de cas de SAHOS tout stade de gravité confondu (IAH ≥ 5 événements par heure) devrait augmenter dans les années à venir.

Il n'est pas possible d'estimer la sous-population de patients susceptible de bénéficier d'un traitement par orthèse d'avancée mandibulaire.

Les données ne permettent pas d'estimer la population cible des patients susceptibles de bénéficier de l'orthèse PANTHERA D SAD.

A titre d'information, en France, en 2019, le nombre de patients traités par PPC s'élevait à plus de 1 000 000 et le nombre de patients traités par OAM était de l'ordre de 23 000 patients (chiffres LPP'AM 2006-2019). La population traitée pour un SAHOS augmente de 15% par an en moyenne¹⁵.

¹⁴ Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. *Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study*. Arch Intern Med 2005;165(20):2408-13.

¹⁵ Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - 2 juillet 2015 – Propositions de l'Assurance Maladie pour 2016 - Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance Maladie au titre de 2016 (loi du 13 août 2004) [Consulté le 01/07/2020]