



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

06 avril 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	ORTHESE TALI , orthèse d'avancée mandibulaire
Modèles et références retenus :	Dispositif sur mesure
Fabricant et demandeur :	SAS TALI (France)
Données disponibles :	<p><u>Données non spécifiques de l'orthèse TALI :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- une revue systématique publiée par la Cochrane Library actualisée en 2007 rapportant l'évaluation des orthèses d'avancée mandibulaires quel que soit le modèle ;- une revue systématique réalisée par les pays scandinaves en 2007 ;- les recommandations du Scottish Intercollegiate Guidelines Network, de l'American Academy Sleep Medicine, de la Société canadienne de thoracologie, les recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte (Recommandations françaises), les recommandations de la HAS pour l'acte de pose associé à ces orthèses. <p><u>Données spécifiques de l'orthèse AMC/AMO dont l'orthèse TALI est issue :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- une étude de cohorte rétrospective sur 66 patients (50 ayant un syndrome d'apnée hypopnée du sommeil (SAHOS) modéré à sévères intolérants à la ventilation en pression positive continue (PPC) ; 16 SAHOS légers à sévères nouvellement diagnostiqués). Les patients ont été suivis pour titration jusqu'à l'obtention d'un index d'apnées hypopnées (IAH) inférieur à 10/h ou jusqu'à l'obtention de l'avancement maximal supportable (durée moyenne de suivi : 6,8±4,7 mois). L'observance, les effets indésirables et la satisfaction ont été évalués par enquête téléphonique en moyenne à 16,6±7,7mois.- une étude clinique multicentrique randomisée (n=59) comparant l'orthèse AMC/AMO à une ventilation en pression positive continue (PPC) en cross-over (8 semaines de traitement par bras) chez des patients ayant un syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) léger à sévère récemment diagnostiqué et non traité.
Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none">- l'intérêt thérapeutique dans certaines situations cliniques : diminution de la somnolence diurne et de l'index d'apnées/hypopnées ;- l'intérêt de santé publique attendu compte tenu de la prévalence de la pathologie et du besoin thérapeutique non couvert chez les non tolérants ou non observants à la ventilation par pression positive continue (PPC).
Indications :	<ul style="list-style-type: none">- SAHOS sévère (index d'apnées/hypopnées IAH>30/h ou 5/h≤IAH≤30/h associé à une somnolence diurne sévère), en deuxième intention après refus ou intolérance d'un traitement par pression positive continue (PPC);- SAHOS léger à modéré (5/h≤IAH≤30/h associé à une somnolence diurne légère à modérée) sans comorbidité cardiovasculaire grave associée (hypertension artérielle réfractaire, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral) en première intention (en alternative à la PPC).

<p>Eléments conditionnant le SA :</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation : 	<p>L'orthèse est garantie 1 an. Au-delà de cette période de garantie, la prise en charge des réparations est recommandée.</p> <p>La prescription nécessite la collaboration entre un spécialiste exerçant dans un centre du sommeil (diagnostic, traitement, suivi) et un praticien ayant des connaissances à la fois sur le sommeil et sur l'appareil manducateur (examen dentaire, prise d'empreintes, ajustements et réglages) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le diagnostic d'apnée du sommeil devra être documenté par un examen clinique et polysomnographique (ou par une polygraphie ventilatoire) ; - la prescription sera précédée d'un examen dentaire pour éliminer toute contre-indication dentaire ou articulaire. <p>L'efficacité de l'orthèse doit être contrôlée dans un délai maximal de 3 mois par une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie. Un suivi rigoureux doit pouvoir être effectué au long cours par un spécialiste du sommeil. Un suivi tous les 6 mois de l'appareil manducateur est recommandé.</p> <p>La prise en charge de l'orthèse TALI exclut la possibilité de prise en charge d'un traitement par pression positive continue. En cas d'échec objectif du traitement par orthèse, un traitement par PPC pourra néanmoins être proposé.</p> <p><u>Conditions de renouvellement :</u> Le renouvellement pour un patient donné est conditionné :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à la démonstration de l'efficacité (amélioration des symptômes et diminution d'au moins 50% de l'IAH sur la polygraphie de contrôle avec l'orthèse TALI) ; - au respect du suivi odontologique. <p>Une limitation du rythme de renouvellement est proposée comme suit : Le renouvellement n'est autorisé qu'à l'issue d'une période de 2 ans après l'appareillage précédent. Tout renouvellement anticipé nécessitera un argumentaire de la part du prescripteur.</p>
<p>Amélioration du SA :</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pour le traitement des SAHOS légers à modérés, ASA V par aux dispositifs de ventilation par pression positive continue ; - Pour le traitement des SAHOS sévères, ASA IV par rapport à l'absence de traitement.
<p>Type d'inscription :</p>	<p>Nom de marque</p>
<p>Durée d'inscription :</p>	<p>5 ans</p>
<p>Conditions du renouvellement :</p>	<p>La CNEDiMITS 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 1^{er} renouvellement.</p> <p>L'évaluation de l'efficacité prendra en compte les symptômes, les paramètres polygraphiques et la qualité de vie.</p> <p>L'évaluation de la tolérance devra être à la fois subjective et objective (impact de l'orthèse sur les articulations et les arcades dentaires).</p> <p>Dans les situations cliniques pour lesquelles l'orthèse et la ventilation par pression positive continue peuvent être proposées, un recueil de données sur des patients traités par orthèse et sur des patients traités par PPC devra être mis en œuvre, ainsi qu'une évaluation comparative de ces 2 traitements. Cette évaluation comparative devra intégrer une évaluation des ressources consommées (coûts directs et indirects), du retentissement sur la qualité de vie (du patient et de son entourage) et du retentissement sur leur activité sociale et professionnelle.</p>
<p>Population cible :</p>	<p>Au maximum entre 46 000 et 70 000 patients</p>

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

▪ Modèles et références

Dispositif sur mesure

▪ Conditionnement : Unitaire

▪ Applications

La demande d'inscription concerne le syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) :

- en 2ème intention après refus ou intolérance d'un traitement par ventilation en pression positive continue (PPC) dans le SAHOS sévère (index d'apnées/hypopnées IAH>30 ou $5 \leq \text{IAH} \leq 30$ par heure de sommeil associé à une somnolence diurne sévère¹) ;
- en 1ère intention: chez des patients ayant un index d'apnées–hypopnées (IAH) compris entre 15 et 30, sans somnolence diurne excessive, ni comorbidité cardio-vasculaire grave associée, après avoir démontré l'efficacité totale (normalisation de l'IAH) ou partielle (réduction de 50% de l'IAH) de l'orthèse d'avancée mandibulaire par un enregistrement réalisé à la fin du processus de titration de l'orthèse.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnée à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale. Il n'existe pas de ligne générique pouvant correspondre à ce dispositif.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

▪ Marquage CE

Classe I sur mesure, déclaration CE de conformité par le fabricant.

▪ Description

TALI est une orthèse d'avancée mandibulaire de type bloc constituée de gouttières rigides thermoformées articulées par des biellettes de forme incurvée interchangeables pour régler l'avancement (titration). Le pas est de 1 mm entre chaque bielle. Les différentes tailles de biellets proposées permettent des avancées mandibulaires de 4 mm à 16 mm.

Des attaches positionnées sur la partie antérieure des gouttières sont destinées à la mise en place d'élastiques supprimant les mouvements d'ouverture buccale.

Cette orthèse est fabriquée sur mesure à partir de matériaux plastiques biocompatibles.

▪ Fonctions assurées

L'orthèse TALI est une orthèse amovible destinée à être portée au cours du sommeil. Elle prend appui sur le maxillaire pour maintenir une propulsion forcée de la mandibule, voire une protraction de la langue.

¹ **Somnolence 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)

■ Acte ou prestation associée

L'acte de pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire – Pose de prothèse pour syndrome d'apnées obstructives du sommeil (code LBLD017) - a fait l'objet d'un avis de la HAS en juillet 2006².

Cet acte n'est pas tarifé actuellement.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique/risques liés à l'utilisation

1.1.1 Données non spécifiques

Les orthèses d'avancée mandibulaire (tous modèles confondus) induisent la protraction de la base de la langue, ce qui augmente le calibre des voies aériennes supérieures et met en tension la paroi oropharyngée. Elles ont fait l'objet d'une revue Cochrane³ décrite en annexe page 12. Ont été retenues :

- 17 études contrôlées randomisées portant sur 846 patients de plus de 16 ans (11 études en cross-over, 6 en groupes parallèles)
- comparant les orthèses d'avancée mandibulaire à un groupe témoin ou à la ventilation par pression positive continue
- et ayant pour critère de jugement principal l'évaluation objective et subjective du SAHOS : somnolence diurne selon une échelle validée et index d'apnées/hypopnées.

Ces études rapportent l'évaluation à court terme (le maximum étant 1 an), voire à très court terme (le plus court suivi étant de 2 semaines) des orthèses.

Dans cette revue, la méta-analyse comparant les orthèses d'avancée mandibulaire à un groupe témoin (orthèse inactive) rapporte une diminution de la somnolence diurne et de l'index d'apnées⁴/hypopnées⁵ (IAH) chez les patients porteurs de l'orthèse. L'hétérogénéité des études sur l'évaluation de la somnolence doit être soulignée ($I^2 = 70,2\%$).

D'après les résultats de la méta-analyse sur les études comparant orthèses d'avancée mandibulaire *versus* ventilation par pression positive continue (PPC), les orthèses sont moins efficaces que le traitement de référence (PPC) sur l'IAH ; la différence n'est en revanche pas significative sur les symptômes. La préférence des patients est en faveur du traitement par orthèse (2 études de faibles effectifs).

Les études disponibles sur l'ensemble des orthèses d'avancée mandibulaire proposées sur le marché international sont de niveau de preuve moyen ou faible (double aveugle non assuré, faible qualité de la randomisation notamment, avec un score de Jadad maximal de 3/5 ou qualité de l'allocation du traitement non renseignée). Néanmoins, les données sont convergentes en faveur de l'utilisation des orthèses chez des patients ayant un SAHOS léger symptomatique ou en cas d'échec ou d'intolérance à la PPC qui reste le traitement de référence.

L'impact du port de ces orthèses sur la morbi-mortalité n'a pas été évalué, de même que leur efficacité (y compris sur les symptômes et sur la qualité de vie) et tolérance à long terme.

Le port d'une orthèse d'avancée mandibulaire ou le traitement par pression positive continue sont susceptibles d'engendrer des effets indésirables importants. La méta-analyse du nombre de patients n'ayant aucun effet indésirable ne rapporte pas de différence entre les 2 traitements (2 études ; 45 patients ; OR 0,57 [0,24-1,36]). Dans les études prises en compte, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients porteurs d'une orthèse d'avancée mandibulaire sont : inconfort articulaire, sensibilité dentaire, hypersalivation, sécheresse buccale. La perte de l'orthèse pendant la nuit et le bruxisme ont également été rapportés.

² HAS. Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire: pose d'une prothèse pour syndromes d'apnées obstructives du sommeil. 2006

³ Lim j. et al. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. The Cochrane Library 2007, issue 4

⁴ Apnée : arrêt du débit aérien naso-buccal pendant au moins 10 secondes

⁵ Hypopnée : diminution d'au moins 50% du débit aérien ou diminution inférieure à 50% associée à une désaturation d'au moins 3%

Ces conclusions sont retrouvées dans une revue systématique réalisée par les pays scandinaves en 2007⁶. Les effets indésirables les plus fréquents qui y sont rapportés sont : douleur transitoire, inconfort, hypersalivation. Des déplacements dentaires ont été observés après un an de port de l'orthèse.

L'observance rapportée est de 76% à 1 an et de 56% à 5 ans. Le taux de répondeurs (diminution d'au moins 50% de l'IAH) serait compris entre 64 et 75% (50 à 54% de réponse complète définie par un IAH<10)⁷.

Différents modèles d'orthèse sont proposés, chacun ayant sa propre cinématique permettant d'obtenir une avancée mandibulaire. Ils sont classés schématiquement en 3 types⁸ :

- les orthèses monoblocs ;
- les orthèses biblocs (2 gouttières reliées par un système de liaison) en compression de la mandibule (ou en poussée) ;
- les orthèses biblocs en retenue de la mandibule (ou en traction).

Les caractéristiques des orthèses sont peu décrites dans la revue Cochrane³. Toutes les études prises en compte concernant néanmoins des orthèses sur mesure. Leur hétérogénéité (en terme de réglage de l'orthèse et de suivi) rend impossible les comparaisons indirectes. Les résultats rapportés dans la méta-analyse³ des quelques études comparant 2 types d'orthèse sur mesure ne sont pas convergents.

Quatre études non spécifiques et un résumé de communication ont été portés au dossier et n'ont pas été retenus :

- 1 étude, dont l'objectif est d'évaluer un protocole de titration d'avancée mandibulaire (B. Fleury 2004⁹)
- 3 études évaluant d'autres orthèses d'avancée mandibulaire, sur mesure, en acrylique ou en élastomère mais ne permettant pas de réglage de l'avancée mandibulaire (M. Marklund et al 2004¹⁰; M. Marklund et al 2001¹¹ ; M. Marklund et al 1998¹²)
- 1 résumé de communication présenté au congrès de pneumologie de langue française (CPLF) à Lyon en janvier 2009.

1.1.2 Données spécifiques de l'orthèse AMC/AMO dont est issue l'orthèse TALI

L'orthèse TALI est une orthèse bibloc qui agit en poussée de la mandibule. La forme courbe des biellettes de l'orthèse TALI est une évolution d'une autre orthèse (AMC/AMO).

L'orthèse TALI n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique. En revanche, deux études cliniques permettent d'évaluer l'efficacité spécifique de l'orthèse AMC/AMO chez des patients atteints de SAHOS :

- une étude de cohorte rétrospective (Gindre 2008)¹³ ;
- une étude clinique multicentrique contrôlée randomisée comparant l'orthèse AMC/AMO à une ventilation en pression positive continue en cross-over (Gagnadoux 2009)¹⁴.

▪ Etude Gindre et al, 2008¹³

L'objectif de l'étude Gindre, 2008¹³ a été d'évaluer l'utilisation de l'orthèse d'avancée mandibulaire AMC (Dupond Médical – France), en termes d'indice d'apnées-hypopnées (IAH) et d'indice de ronflement (IR).

⁶ Report of a joint Nordic project. Obstructive sleep apnoea syndrome: a systematic review. Juin 2007

⁷ Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007; 11(1): 1–22

⁸ Cheze L., Navailles B. Impact de deux orthèses d'avancée mandibulaire sur l'articulation temporomandibulaire. *ITBM-RBM* 2006 ; 27 : 233-237

⁹ B. Fleury et al. Mandibular advancement titration for obstructive sleep apnea: optimization of the procedure by combining clinical and oximetric parameters. *CHEST* 2004 ; 125 : 1761-1767.

¹⁰ M. Marklund et al ; Mandibular advancement devices in 630 men and women with obstructive sleep apnea and snoring: tolerability and predictors of treatment success. *CHEST* 2004 Apr;125(4):1270-8

¹¹ M. Marklund et al ; Mandibular advancement device in patients with obstructive sleep apnea : long-term effects on apnea and sleep. *CHEST* 2001; 120(4):162-169.

¹² M. Marklund et al ; Treatment success with a mandibular advancement device is related to supine-dependent sleep apnea. *CHEST* 1998; 114(4):1630-1635

¹³ Gindre L. *et al.* Mandibular advancement for Obstructive Sleep Apnea: dose effect on apnea, long-term use and tolerance. *Respiration*, 2008; 76: 386-392.

¹⁴ Gagnadoux F. *et al.* Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnea. *Eur Resp J* 2009 ; 34(4):914-20.

C'est une étude de cohorte rétrospective sur 66 patients parmi lesquels 50 ont un SAHOS modéré à sévère intolérants à la PPC et 16 ont un SAHOS léger à sévère nouvellement diagnostiqué. Les patients ont été suivis pour titration jusqu'à l'obtention d'un IAH<10/h ou atteinte de l'avancement maximal supportable (durée de suivi : 6,8±4,7 mois / avancée mandibulaire : 9,54±1,93 mm).

Sur les 66 patients, une réduction de l'IAH≥50% est obtenue pour 55/66 patients traités, avec un IAH<10 (réponse considérée comme complète) pour 36/66 et >10 (réponse partielle pour 19/66). Un effet favorable sur la somnolence est observé : le score d'Epworth (cotation subjective de la somnolence de 0 à 24) a diminué de 8,9±5,1 à 5,9±3,8.

Concernant la qualité de vie, le score global du questionnaire Nottingham Health Profile n'est pas rapporté. L'évolution est favorable pour les 6 dimensions prises en compte (mobilité, isolement social, douleur, réactions émotionnelles, tonus, sommeil).

Sur cette cohorte, une enquête téléphonique à 16,6±7,7 mois rapporte 6 perdus de vue et 6 abandons du traitement par orthèse (durée moyenne d'utilisation : 10 mois). Cinquante-quatre patients utilisent toujours l'orthèse au moment de l'enquête (Observance : 6,3±1,6 j/semaine / 7,5±1,1 h/nuit). Concernant les effets indésirables, 71% des patients ont eu au moins un effet indésirable. Les plus fréquemment rapportés sont : une hypersalivation (44%), une sécheresse buccale (42,3%) et une douleur buccale (40,6%) (valeurs absolues non renseignées).

Cette étude de cohorte est de faible niveau de preuve mais rapporte l'expérience de l'utilisation de l'orthèse à plus de 1 an.

Etude	Nombre et caractéristiques des patients	Méthodologie	Résultats
Gindre 2008	<p>66 patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50 patients ayant un SAHOS modéré à sévère intolérants à la PPC 42H/6F Age : 52±11 ans IMC : 26,4±4,5kg/m²; IAH : 42±20 <p>- 16 patients nouvellement diagnostiqués (10 SAHOS léger à modéré, 6 SAHOS sévères) 13H/3F</p> <ul style="list-style-type: none"> Age : 49±10 ans IMC : 26±10kg/m² IAH : 29±19 	<p>Etude de cohorte rétrospective</p> <p>Objectif : Evaluer l'efficacité, la tolérance et l'observance a long terme de l'OAM après titration progressive de l'avancée mandibulaire</p> <p>Evaluation polysomnographique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IAH : IAH : - ronflements <p>Evaluation subjective :</p> <ul style="list-style-type: none"> - somnolence (score d'Epworth), - qualité de vie (questionnaire Nottingham Health Profile - NHP) - effets indésirables - satisfaction (échelle de 0-10) <p>Durée de suivi :</p> <p>6,8±4,7 mois (jusqu'à l'obtention d'un IAH<10/h ou atteinte de l'avancement maximal supportable). L'orthèse est initialement réglée à 80% de l'avancement maximal pendant 2 semaines puis avancée de 1 mm toutes les 2 semaines. Observance, effets indésirables et satisfaction évalués par enquête téléphonique à 16,6±7,7mois</p>	<p>Avancée mandibulaire : 9,54±1,93mm</p> <p>IAH :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse complète (réduction de l'IAH≥50% et IAH <10) : n=36 (55%) - Réponse partielle (réduction de l'IAH ≥50% et IAH≥10) : n=19 (29%) - Echec (réduction de l'IAH<50%) : n=11 (17%) <p>Somnolence (score d'Epworth) : diminution à 5,9±3,8 (état de base : 8,9±5,1)</p> <p>Qualité de vie : score global non rapporté. Evolution favorable pour les 6 dimensions prises en compte (mobilité, isolement social, douleur, réactions émotionnelles, tonus, sommeil)</p> <p>Enquête téléphonique : 6 perdus de vue, 6 ont abandonné le traitement par orthèse (durée moyenne d'utilisation : 10 mois)</p> <p>54 patients utilisent toujours l'orthèse au moment de l'enquête.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Observance : 6,3±1,6 j/semaine / 7,5±1,1 h/nuit - Effets indésirables : 71% des patients ont eu au moins 1 effet indésirable <p>Les plus fréquemment rapportés : hypersalivation (44%), sécheresse buccale (42,3%), douleur buccale (40,6%).</p> <p>Autres effets secondaires : douleur au niveau des joues, raideur musculaire, changement de l'occlusion.</p> <p>Ces effets indésirables ont été d'intensité légère.</p> <ul style="list-style-type: none"> - satisfaction : 8,1±1,3

▪ Etude Gagnadoux et al, 2009¹⁴

L'étude Gagnadoux 2009¹⁴, décrite en annexe 1, est une étude clinique multicentrique contrôlée randomisée comparant, en cross-over, l'orthèse AMC/AMO à une ventilation en pression positive continue (8 semaines de traitement par bras séparé par une semaine sans traitement) chez des patients ayant un SAHOS récemment diagnostiqué et non traité (10<IAH<60; au moins 2 symptômes [ronflement, somnolence excessive, apnées constatées par l'entourage]).

Sur les 69 patients éligibles, 8 patients ont eu une titration inefficace (traitement inefficace ou non toléré) pour l'orthèse et 2 pour la PPC. Après la phase de titration préalable, 59/69 patients ont finalement été randomisés. Cinquante-six patients ont terminé l'étude.

Il existe une incohérence concernant le critère principal entre le 1^{er} amendement du protocole d'étude (en date du 15 février 2005) fourni par l'industriel et l'article publié en 2009. Dans le protocole d'étude, le critère principal est la qualité de vie et la somnolence diurne estimées par questionnaires. Dans l'article, le critère principal, sur lequel est calculé le nombre de patients nécessaires, est l'index d'apnée hypopnée.

Sur le critère de l'index d'apnées/hypopnées (IAH), le traitement par pression positive continue est plus efficace que l'orthèse (différence significative). Dans la population des 56 patients ayant terminé l'étude, une diminution de 50% de l'index d'apnées/hypopnées est observée pour 94,5% des patients avec l'orthèse AMC/AMO *versus* 96,4% des patients avec le traitement de référence, avec un IAH < 5/h pour 42,8% des patients avec l'orthèse AMC/AMO *versus* 73,2% avec la PPC (nombre de patient non renseigné).

L'évolution sur les critères de somnolence et les fonctions cognitives est favorable dans les 2 bras. L'analyse statistique entre les groupes n'est pas rapportée. La différence est non significative sur le score global d'effets secondaires.

En terme de préférence, 42/55 patients sont en faveur de l'orthèse, 5 préfèrent la PPC, 8 n'ont pas de préférence.

Ces résultats sont concordants avec les conclusions de la méta-analyse de la revue Cochrane³. L'orthèse permet une diminution de l'IAH et de la somnolence, mais la PPC reste plus efficace que l'orthèse sur la réduction de l'IAH. Le taux de succès de l'orthèse (94,5%) est probablement surestimé compte tenu du fait que la randomisation a été faite après exclusion des patients non répondants à l'avancement mandibulaire ou ne tolérant pas cet avancement.

Au total, deux études portant sur l'orthèse AMC/AMO ont été retenues. AMC/AMO est la version initiale de l'orthèse TALI, dont les bielles ont été rendues incurvées. L'orthèse TALI n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Chez tout patient porteur d'un SAHOS, il est recommandé de donner des conseils alimentaires pour obtenir une réduction pondérale, de donner une information sur les médicaments et substances à éviter, de dépister et traiter les comorbidités et de traiter une obstruction nasale.¹⁵

Ces mesures hygiéno-diététiques peuvent contribuer à résoudre les symptômes, mais la plupart des patients nécessitent des traitements additionnels.

Le traitement de référence du SAHOS est la ventilation par pression positive continue (PPC).

Plusieurs recommandations nationales et internationales intègrent les orthèses d'avancées mandibulaire dans l'arsenal thérapeutique au vu des données à court terme disponibles^{15,16,17,18,19}.

Selon les recommandations françaises pour la pratique clinique relatives au SAHOS de l'adulte, leur place dans la stratégie thérapeutique est la suivante :

- Chez un patient avec SAHOS sévère (IAH > 30 ou IAH ≤ 30 et somnolence diurne sévère sans autre cause), l'orthèse d'avancée mandibulaire est recommandée en deuxième intention en cas de refus ou intolérance à la PPC.
- Chez un patient avec SAHOS léger à modéré (5 ≤ IAH ≤ 30 et somnolence diurne légère à modérée), la PPC et l'orthèse d'avancée mandibulaire peuvent être proposées en première intention. La PPC est recommandée en première intention en présence d'une comorbidité cardiovasculaire grave (hypertension artérielle réfractaire, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral).

L'orthèse doit être réalisée sur mesure et il est recommandé de rechercher l'avancée mandibulaire par titration progressive.

¹⁵ Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) de l'adulte. Rev Mal Respir 2009, 26 (1) : 1-32

¹⁶ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Obstructive sleep apnoea. Quick reference guide. Edinburgh : SIGN; 2003

¹⁷ An American Academy sleep Medicine Report. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: an update for 2005. Sleep 2006; 29(2): 240-243

¹⁸ HAS. Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire: pose d'une prothèse pour syndromes d'apnées obstructives du sommeil. Juillet 2006

¹⁹ Directives de la Société canadienne de thoracologie : diagnostic et traitement des troubles respiratoires du sommeil de l'adulte. Can Respir J 2007 ; 14 (1): 31-36

La chirurgie peut être proposée dans certaines situations : en intention initiale de guérir, pour améliorer l'observance au traitement par PPC ou orthèse, ou en cas d'échec à ces traitements. Différentes techniques sont envisageables selon les cas.

Les traitements médicamenteux ne sont jamais utilisés en première intention¹⁶. Un traitement par modafinil est recommandé cependant chez les patients ayant un SAHOS qui gardent une somnolence diurne excessive malgré un contrôle optimal du SAHOS par la PPC et une bonne observance de la PPC, après avoir éliminé une autre cause de somnolence diurne¹⁵.

Les données relatives à l'orthèse AMC/AMO sont cohérentes avec les données cumulées sur l'ensemble des orthèses d'avancée mandibulaire. Compte tenu de ses caractéristiques (orthèse réalisée sur mesure permettant la titration de l'avancée mandibulaire, mode d'action) et de l'absence d'impact attendu en terme d'efficacité des caractéristiques propres à l'orthèse TALI par rapport à l'orthèse AMC/AMO, la Commission estime que l'orthèse TALI a un intérêt thérapeutique dans certaines indications. Compte tenu de la variabilité interindividuelle, un contrôle de l'efficacité de l'orthèse chez chaque patient est recommandé.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

« Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est caractérisé par un collapsus répété des voies aériennes supérieures au cours du sommeil.[...] Non traité, le SAHOS expose à d'importantes perturbations de la qualité de vie, à un risque accru d'accidents automobiles et à une augmentation de la morbidité mortalité cardiovasculaire. [...]

Il est recommandé de prendre en compte 2 composantes pour évaluer la sévérité du SAHOS : l'IAH et l'importance de la somnolence diurne. Le niveau de sévérité du SAHOS est défini sur la composante la plus sévère.

- Index d'apnées hypopnées

Léger : 5 à 15 événements par heure

Modéré : 15 à 30 événements par heure

Sévère : plus de 30 événements par heure.

- Somnolence

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). »¹⁵

Le SAHOS est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et expose à un risque accru d'accidents automobiles et à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les résultats d'études épidémiologiques américaines²⁰ et européennes^{21,22,23} mettent en évidence une fréquence du SAHOS dans la population masculine de 1 à 4 % selon le degré de gravité, avec une prévalence moindre chez la femme.

²⁰ Young T et al. The occurrence of sleep- disordered breathing among middle - aged adults. In : Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2006

²¹ Ohayon MM et al. Snoring and breathing pauses during sleep: telephone interview survey of a United Kingdom population sample. In : Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2006

²² Duran, J et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med, 2001; 163: 685-689.

Quand l'index IAH est ≥ 5 avec somnolence diurne, 4% d'hommes et 1 à 2% de femmes sont concernés.

Toutes les études soulignent que la prévalence de l'apnée du sommeil augmente avec l'âge et est aggravée par l'obésité.

2.3 Impact

L'orthèse TALI est une orthèse d'avancée mandibulaire sur mesure titrable. Ces orthèses présentent un intérêt pour la santé publique compte tenu de la prévalence de la pathologie. Elles répondent à un besoin thérapeutique non couvert chez les patients non tolérants ou non observants à la PPC.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu de l'orthèse TALI est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes :

- ***en deuxième intention après refus ou intolérance d'un traitement par PPC pour le traitement du SAHOS sévère ($IAH > 30$ ou $5 \leq IAH \leq 30$ et somnolence diurne sévère) ;***
- ***en première intention (en alternative à la PPC) pour le traitement du SAHOS léger à modéré ($5 \leq IAH \leq 30$ et somnolence diurne légère à modérée) sans comorbidité cardiovasculaire grave associée (hypertension artérielle réfractaire, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral).***

Éléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

L'orthèse est garantie 1 an. Au-delà de cette période de garantie, la prise en charge des réparations est recommandée.

- Modalités d'utilisation et de prescription :

La prescription nécessite la collaboration entre un spécialiste exerçant dans un centre du sommeil (diagnostic, traitement, suivi) et un praticien ayant des connaissances à la fois sur le sommeil et sur l'appareil manducateur (examen dentaire, prise d'empreintes, ajustements et réglages) :

- le diagnostic d'apnée du sommeil devra être documenté par un examen clinique et polysomnographique (ou par une polygraphie ventilatoire) ;
- la prescription sera précédée d'un examen dentaire pour éliminer toute contre-indication dentaire ou articulaire.

L'efficacité de l'orthèse doit être contrôlée par une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie dans un délai maximal de 3 mois. Un suivi rigoureux doit pouvoir être effectué au long cours par un spécialiste du sommeil.

Un suivi tous les 6 mois de l'appareil manducateur est recommandé.

La prise en charge de l'orthèse TALI exclut la possibilité de prise en charge d'un traitement par pression positive continue. En cas d'échec objectif du traitement par orthèse, un traitement par PPC pourra néanmoins être proposé.

Conditions de renouvellement :

Le renouvellement pour un patient donné est conditionné :

- à la démonstration de l'efficacité (amélioration des symptômes et diminution d'au moins 50% de l'IAH sur la polygraphie de contrôle avec l'orthèse TALI) ;

²³ Laitinen LA et al.: Finnish National guidelines for prevention and treatment 2002-2012. In : Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2006

- au respect du suivi odontologique.

Une limitation du rythme de renouvellement est proposée comme suit : Le renouvellement n'est autorisé qu'à l'issue d'une période de 2 ans après l'appareillage précédent. Tout renouvellement anticipé nécessitera un argumentaire de la part du prescripteur.

Amélioration du Service Attendu

L'étude comparative disponible ne permet pas de mettre en évidence une supériorité clinique du traitement par l'orthèse TALI par rapport au traitement de référence (ventilation par pression positive continue).

La Commission s'est prononcée :

- pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux dispositifs de ventilation par pression positive continue dans le traitement des SAHOS légers à modérés;
- pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) par rapport à l'absence de traitement dans le traitement des SAHOS sévères,.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

■ Conditions de renouvellement :

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 1^{er} 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).

Dans les situations cliniques pour lesquelles l'orthèse et la ventilation par pression positive continue peuvent être proposées, un recueil de données sur des patients traités par orthèse et sur des patients traités par PPC devra être mis en œuvre, ainsi qu'une évaluation comparative de ces 2 traitements. Cette évaluation comparative devra intégrer une évaluation des ressources consommées (coûts directs et indirects), du retentissement sur la qualité de vie (du patient et de son entourage) et du retentissement sur leur activité sociale et professionnelle.

■ Durée d'inscription : 5 ans

Population cible

L'estimation de la population cible de l'industriel repose sur des données chiffrées extraites des précédents avis rendus par la commission pour les orthèses O.R.M. et AMO.

La prévalence du SAHOS ayant un index IAH supérieur ou égal à 5 avec somnolence diurne est estimée à 4% chez l'homme et 2% chez la femme. A partir de l'évaluation de la population française au 1er janvier 2009 (22,6 millions d'hommes et 25 millions de femmes de plus de 20 ans), la prévalence de l'apnée du sommeil tous stades de sévérité confondus peut être estimée à 1,4 millions de personnes au sein de la population de plus de 20 ans.

Le rapport sommeil du ministère²⁴ souligne le sous diagnostic de cette pathologie : 10 à 15% des patients seraient traités. Par ailleurs, un taux de contre indications à l'orthèse de 34%²⁵ est rapporté.

²⁴ Rapport sur le thème du sommeil- Ministère de la santé et des solidarités – décembre 2006

²⁵ Petit FX. et al. Mandibular advancement devices: rate of contraindications in 100 consecutive obstructive sleep apnea patients. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(3):274-278

La population susceptible d'être traitée par orthèse d'avancée mandibulaire ou par PPC peut donc être estimée entre 92 000 et 140 000 personnes.

En faisant l'hypothèse d'une répartition équivalente des patients traités par orthèse d'avancée mandibulaire et par PPC, la population cible de l'orthèse TALI peut être estimée entre 46 000 et 70 000 patients. En l'état actuel des connaissances, le nombre de patients effectivement traités devrait être en deçà de cette estimation compte tenu de la place des orthèses dans la stratégie thérapeutique par rapport à la PPC.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Données non spécifiques à l'orthèse TALI

Revue	Lim J. et al. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. The Cochrane Library 2007, issue 4																													
Critères de sélection	<p>Type d'études : Essais contrôlés randomisés comparant l'effet des orthèses d'avancée mandibulaire à d'autres traitements ou à un groupe témoin.</p> <p>Type de patients : sujets ≥16 ans ayant un SAHOS (≥5 apnées ou hypopnées/heure de sommeil)</p> <p>Critères de jugement principal : somnolence diurne (score validé) et index d'apnées/hypopnées</p> <p>Critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - qualité de vie (échelle validée), - fonctions cognitives (échelle validée), - effets secondaires, - indice de désaturation en oxygène, - mortalité à 1 an, - préférence du patient 																													
Méthode	<p>Bases de données interrogées : <i>Cochrane Airways Group Specialised Register + Medline</i></p> <p>Période de recherche : actualisation jusqu'à juin 2007</p> <p>Une recherche des études non publiées a été effectuée.</p> <p>Sélection et analyse par 2 lecteurs indépendants</p> <p>Qualité des études : 2 échelles sont utilisées</p> <ul style="list-style-type: none"> - qualité du double aveugle : adéquat (A), incertain (B), inadapté (C) - qualité de l'allocation du traitement : score de Jadad (maximal de 5) 																													
Résultat	<p>17 études sélectionnées (846 patients) : 11 en cross-over, 6 en groupes parallèles</p> <p>Patients ayant un SAHOS sévère à modéré.</p> <p>Durée des études : 2 semaines à 1 an</p> <p>Qualité des études : 2 échelles sont utilisées</p> <ul style="list-style-type: none"> - qualité du double aveugle : incertain (15/17), adéquat (n=1/17), inadapté (n=1/17) - qualité de l'allocation du traitement (Jadad) : score = 3 (n=7/17), score = 2 (n=4/17), score = 1 (n=4/17), score non décrit (n=2/17) <p>Résultats de la méta-analyse sur les critères principaux : les résultats de la méta-analyse relatifs aux critères principaux des études sont décrits ci-dessous. L'analyse a également été faite sur les critères secondaires (non rapportée ici).</p> <p>- Orthèse active versus groupe contrôle (orthèse inactive)</p> <p>6 études prises en compte</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%;">Etudes prises en compte</th> <th style="width: 35%;">Résultats de la méta-analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">- somnolence diurne (Score Epworth)</td> <td>- 4 études en bras parallèles :</td> <td>Hétérogénéité ($I^2=70.2\%$) mais différence significative (biais d'attrition)</td> </tr> <tr> <td>- 2 études en cross-over :</td> <td>Différence significative en faveur de l'orthèse active (différence moyenne pondérée -1.91 [-2.72 ; -0.90])</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">- index d'apnées/hypopnées</td> <td>- 5 études en bras parallèles :</td> <td>Différence significative en faveur de l'orthèse active (différence moyenne pondérée -10.78 [-15.53 ; -6.03])</td> </tr> <tr> <td>- 4 études en cross-over :</td> <td>Différence significative en faveur de l'orthèse active (différence moyenne pondérée -15.15 [-19.40 ; -10.89])</td> </tr> <tr> <td colspan="3">- Orthèse active versus pression positive continue (PPC) : 9 études prises en compte</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Etudes prises en compte</td> <td>Résultats de la méta-analyse</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">- somnolence diurne (Score Epworth)</td> <td>- 2 études en bras parallèles :</td> <td>Différence non significative</td> </tr> <tr> <td>- 4 études en cross-over :</td> <td>Forte hétérogénéité $I^2=72.4\%$ (avec une différence non significative (1 étude rapporte une différence significative ; 3 études rapportent une différence significative). Les différences entre les études pourraient être liées au type d'orthèse et à l'observance.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">- index d'apnées/hypopnées</td> <td>- 3 études en bras parallèles :</td> <td>Différence significative en faveur de la PPC (différence moyenne pondérée 9.64 [6.45 ; 12.83])</td> </tr> <tr> <td>- 7 études en cross-over :</td> <td>Différence significative en faveur de la PPC (différence moyenne pondérée 7.97 [6.38 ; 9.56])</td> </tr> </tbody> </table> <p>Orthèse active versus chirurgie : 1 étude versus uvulo-palato-pharyngoplastie</p> <ul style="list-style-type: none"> - somnolence : La somnolence était évaluée par un score non validé. - index d'apnées/hypopnées : différence non significative à 6 mois, significative à partir de 12 mois. A 4 ans, le taux de succès (défini par une réduction de 50% de l'IAH) est de 72% dans le groupe orthèse versus 35 dans le groupe chirurgie. 		Etudes prises en compte	Résultats de la méta-analyse	- somnolence diurne (Score Epworth)	- 4 études en bras parallèles :	Hétérogénéité ($I^2=70.2\%$) mais différence significative (biais d'attrition)	- 2 études en cross-over :	Différence significative en faveur de l'orthèse active (différence moyenne pondérée -1.91 [-2.72 ; -0.90])	- index d'apnées/hypopnées	- 5 études en bras parallèles :	Différence significative en faveur de l'orthèse active (différence moyenne pondérée -10.78 [-15.53 ; -6.03])	- 4 études en cross-over :	Différence significative en faveur de l'orthèse active (différence moyenne pondérée -15.15 [-19.40 ; -10.89])	- Orthèse active versus pression positive continue (PPC) : 9 études prises en compte				Etudes prises en compte	Résultats de la méta-analyse	- somnolence diurne (Score Epworth)	- 2 études en bras parallèles :	Différence non significative	- 4 études en cross-over :	Forte hétérogénéité $I^2=72.4\%$ (avec une différence non significative (1 étude rapporte une différence significative ; 3 études rapportent une différence significative). Les différences entre les études pourraient être liées au type d'orthèse et à l'observance.	- index d'apnées/hypopnées	- 3 études en bras parallèles :	Différence significative en faveur de la PPC (différence moyenne pondérée 9.64 [6.45 ; 12.83])	- 7 études en cross-over :	Différence significative en faveur de la PPC (différence moyenne pondérée 7.97 [6.38 ; 9.56])
	Etudes prises en compte	Résultats de la méta-analyse																												
- somnolence diurne (Score Epworth)	- 4 études en bras parallèles :	Hétérogénéité ($I^2=70.2\%$) mais différence significative (biais d'attrition)																												
	- 2 études en cross-over :	Différence significative en faveur de l'orthèse active (différence moyenne pondérée -1.91 [-2.72 ; -0.90])																												
- index d'apnées/hypopnées	- 5 études en bras parallèles :	Différence significative en faveur de l'orthèse active (différence moyenne pondérée -10.78 [-15.53 ; -6.03])																												
	- 4 études en cross-over :	Différence significative en faveur de l'orthèse active (différence moyenne pondérée -15.15 [-19.40 ; -10.89])																												
- Orthèse active versus pression positive continue (PPC) : 9 études prises en compte																														
	Etudes prises en compte	Résultats de la méta-analyse																												
- somnolence diurne (Score Epworth)	- 2 études en bras parallèles :	Différence non significative																												
	- 4 études en cross-over :	Forte hétérogénéité $I^2=72.4\%$ (avec une différence non significative (1 étude rapporte une différence significative ; 3 études rapportent une différence significative). Les différences entre les études pourraient être liées au type d'orthèse et à l'observance.																												
- index d'apnées/hypopnées	- 3 études en bras parallèles :	Différence significative en faveur de la PPC (différence moyenne pondérée 9.64 [6.45 ; 12.83])																												
	- 7 études en cross-over :	Différence significative en faveur de la PPC (différence moyenne pondérée 7.97 [6.38 ; 9.56])																												

Conclusion	<p>Faible niveau de preuve des données disponibles : faibles effectifs et limites méthodologiques (insu impossible <i>versus</i> PPC, faible qualité de la randomisation, possible biais d'attrition) mais données convergentes en faveur de l'utilisation des orthèses chez des patients ayant un SAHOS léger symptomatique ou en cas d'échec ou d'intolérance à la PPC : une orthèse active diminue la somnolence et l'index d'apnées/hypopnées (IAH) par rapport à une orthèse inactive, mais serait moins efficace que les dispositifs de pression positive continue sur l'IAH (différence non significative sur les symptômes).</p> <p>Préférence des patients en faveur de l'orthèse (2 études de faibles effectifs)</p> <p>A noter, les résultats des études comparant différents types d'orthèses sont discordants : certaines études ne rapportent pas de différence entre les orthèses, d'autres rapportent des différences en terme d'efficacité et de préférence pour le patient.</p> <p>Les effets à long terme des orthèses et leur impact sur les comorbidités cardiovasculaires du SAHOS ne sont pas évalués.</p> <p>Cette revue systématique rapporte les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients porteurs d'une orthèse d'avancée mandibulaire : inconfort articulaire, sensibilité dentaire, hypersalivation, sécheresse buccale. La perte de l'orthèse pendant la nuit et le bruxisme ont également été rapportés.</p>
-------------------	--

Données spécifiques à l'orthèse AMC/AMO dont est issue l'orthèse TALI

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Petelle B, Meslier N, N'Guyen XL, Trzepizur W, Racineux JL. Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnea. Eur Resp J 2009, 34(4):914-20.
Type d'étude	Etude clinique multicentrique contrôlée randomisée en cross-over
Date et durée de l'étude	Non renseignées
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité de l'OAM au traitement par ventilation en pression positive continue
METHODE	
Critères de sélection	<p>Patients âgés de 18 à 70 ans Diagnostic récent de SAHOS : 10<IAH<60; au moins 2 symptômes (ronflement, somnolence excessive, apnées constatées par l'entourage)</p> <p>Critères d'exclusion : patients déjà traités pour leur SAHOS, indice de masse corporelle $\geq 35\text{kg/m}^2$, troubles du sommeil associé, contre-indication odontologique au port d'une orthèse.</p>
Cadre et lieu de l'étude	Patients ambulatoires pris en charge dans 2 centres en France (CHU Angers, Hôpital St-Antoine – Paris)
Produits étudiés	Orthèse d'avancée mandibulaire AMC/AMO <i>versus</i> PPC (modèle non renseigné)
Critère de jugement principal	Incohérence entre le 1 ^{er} amendement du protocole d'étude (en date du 15 février 2005) fourni par l'industriel et l'article publié en 2009
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Index d'apnées / hypopnées (IAH) mesurés au cours d'une polysomnographie (calcul du nombre de sujets nécessaires sur ce critère)- SaO₂ mesurés au cours d'une polysomnographie - Somnolence : Evaluation subjective par score d'Epworth de 0 à 24 (cotation de 0= aucune chance de m'endormir à 3= forte chance dans 8 situations) Test de vigilance d'Osler²⁶ - Fonctions cognitives (« trail making tests A et B »²⁷) - Qualité de vie (questionnaire Nottingham Health Profile - NHP) - Observance (en pourcentages de nuits sous traitement) - Satisfaction (échelle visuelle analogique 0-10) - Effets indésirables : évaluation subjective (score de 0=absent à 3=sévère) sur 6 effets indésirables adaptés à chaque traitement
Taille de l'échantillon	<p>80 Calcul du nombre de sujets nécessaires : n=60 (calculé d'après une différence de 1 déviation standard sur l'IAH entre les 2 traitements – test bilatéral $\alpha= 5\%$)</p>
Méthode de randomisation	Non renseignée
Méthode d'analyse des résultats	<p>Test t en séries appariées et non appariées pour les variables ayant une distribution normale Test de Wilcoxon et de Mann-Whitney pour les variables n'ayant pas une distribution normale. L'analyse a été faite en per protocole : les 3 patients ayant arrêté prématurément l'essai n'ont pas été pris en compte dans l'analyse statistique.</p>

²⁶ Test d'Osler : le patient appuie sur un bouton en réponse à une stimulation lumineuse. Durée: 40 minutes x 3. La latence d'endormissement et le profil d'erreurs sont recueillies

²⁷ Trail making test : Test cognitif en 2 parties (A et B) impliquant également des capacités visuo-motrices (recherche visuelle, surtout dans la partie B). Dans la partie A du test, le sujet doit relier au crayon des nombres par ordre croissant, les nombres étant disséminés aléatoirement sur une page. Dans la partie B, le sujet doit relier alternativement un nombre à une lettre de manière croissante (1-A-2-B-3-C-4-D...). On demande au sujet d'aller le plus vite possible sans lever le crayon. Si l'expérimentateur voit que le sujet se trompe, il doit lui faire remarquer.

RESULTATS						
Nombre de sujets analysés	<p>69 sujets ont eu une titration d'orthèse et de PPC, parmi lesquels 10 ont eu une titration inefficace :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 titrations inefficaces sous orthèse : soit intolérance à l'avancement, soit réduction de l'IAH < 20% avec une avancée maximale - 2 patients intolérants à la PPC au cours de la polysomnographie. <p>59 ont finalement été randomisés après titration</p>					
Durée de suivi	<p>4 mois (8 semaines de traitement par bras avec une semaine de fenêtre thérapeutique entre les 2 traitements). A l'instauration de chaque traitement, une titration sous polysomnographie était faite. 56/59 patients ont terminé l'étude. Un patient a été perdu de vue, 2 ont abandonné l'étude pendant la séquence PPC.</p>					
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Age : 50,3 ± 9,1 ans [26-69] IMC : 26,7 ± 3,5 kg/m² [20,3-34,6] IAH : 34,2 ± 13 [11-60] (25 patients ont un IAH entre 11 et 34; 34 patients ont un IAH ≥ 30) Score d'Epworth : 10,6 ± 4,5 [0-21] Avancée mandibulaire maximale : 9,5 ± 1,5 mm [6-13]</p>					
Résultats inhérents au critère de jugement principal		Etat de base	AMC/AMO	PPC	Différence entre les groupes	
	IAH (médiane)		6 (3-14)	2 [1-8]	p < 0.05	
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	- SaO ₂ (médiane)	-	94 (93-95)	96 (95-96)	p < 0.001	
	- score d'Epworth (moyenne)	10,6 ± 4,5	7,7 ± 4,0	8,2 ± 3,9	non rapportée	
	- Test Osler Latence d'endormissement Erreurs	2094 ± 674 s 12,5 ± 17,9	2312 ± 322 s 4,3 ± 7,5	2300 ± 391 s 8,7 ± 19,8	non rapportée	
	- Fonctions cognitives test A (moyenne) test B (moyenne)	36,4 ± 10,9 79,3 ± 26,2	32,5 ± 9,6 73,4 ± 33	30,1 ± 8,9 68,5 ± 22,2	non rapportée	
	- Observance : nuits sous traitement (médiane)	-	98% (90-100)	90% (40-99)	p < 0.001	
	- Qualité de vie	Résultats du score NHP non rapportés				
	- Satisfaction (échelle visuelle analogique 0-10)	Résultats non rapportés				
	- Effets indésirables	-	3,2 ± 3,1	3,2 ± 3,4	Différence non significative	
	<p>En intégrant les patients non randomisés pour cause de titration inefficace (n=10), les perdus de vue (n=1) et les abandons de traitement (n=2), sur les 56 patients ayant terminé l'étude, échec pour 10 patients (18,4%) avec l'orthèse et 4 patients (6.6%) avec la PPC.</p> <p>Préférence des patients : 42/55 en faveur de l'orthèse, 5 préfèrent la PPC, 8 n'ont pas de préférence.</p>					