



Syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil : facteurs de risque et comorbidités

Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: risk factors and comorbidities

متلازمة انقطاع ضعف التنفس أثناء النوم : عوامل الخطر والاضطرابات المشتركة

A. Jniene, M. El Ftouh, M. T. El Fassy Fihry

الملخص : يشكل مرض انقطاع ضعف التنفس الأنسدادي أثناء النوم حالة شائعة لدى البالغين في منتصف العمر. ومنذ فترة طويلة كان يعتبر هذا المرض بسيط ونادر الحدوث إلا أنه الآن «يؤخذ على محمل الجد»، ويعتبر مشكلة صحية كبيرة، لأنه في حالة عدم علاجه، فإنه يسبب زيادة في نسبة الاضطرابات المشتركة وحتى في نسبة الوفيات فيما يخص جهاز القلب والأوعية الدموية (ارتفاع ضغط الدم المقاوم للعلاج الطبي، ومرض الشريان التاجي...)، وجهاز الغدد الصماء، الجهاز العصبي (السكتة الدماغية، ومرض الانسداد التجلطي...) والأمراض النفسية (الاكتئاب، وضعف الأداء الإدراكي) : ومن الناحية الفيزيولوجيا المرضية، يتميز هذا المرض بانسداد كامل أو جزئي للمجاري الهوائية العلوية عند الشهيق، وهو ناتج عن إنطواء هياكل البلعوم الشيء الذي يحدث بشكل متكرر أثناء النوم.. وهذا الانطواء ناتج عن عدد من عوامل الخطر التي يتوجب معرفتها بما أنها تسمح باستحضار المرض (الجنس الذكري، السن المتقدم، السمنة، تناول الأدوية، وأمراض أخرى كبعض أمراض الغدد الصماء، أمراض في الجهاز الهضمي، (تشوهات خلقية...) ونظرا للفيزيولوجيا المرض وتعدد عوامل الخطورة والاضطرابات المشتركة ومضاعفاته - تعتبر هذه المتلازم مرضي (عرض) يستلزم تضافر متعدد الاختصاصات.

الكلمات الأساسية : انقطاع التنفس، النوم، ضعف التنفس.

Résumé : Pathologie fréquente chez le sujet adulte d'âge moyen, le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil est une maladie ayant longtemps été considérée comme à la fois rare et bénigne. Aujourd'hui, elle est «prise au sérieux» et considérée comme un problème majeur de santé publique car, non traitée, elle expose à une augmentation de la morbidité voire de la mortalité cardiovasculaire (hypertension artérielle surtout résistante au traitement médical, pathologie coronarienne...), endocrinienne (syndrome métabolique), neurologique (accidents vasculaires cérébraux, maladie thromboembolique...) et psychique (dépression, déficiences des performances cognitives...).

Sur le plan physiopathologique, la maladie est caractérisée par l'obstruction complète ou partielle des voies aériennes supérieures à l'inspiration résultant d'un collapsus des structures pharyngées survenant de façon répétée au cours du sommeil. Ce collapsus est secondaire à un certain nombre de facteurs de risques primordiaux à reconnaître puisqu'ils permettent de suspecter la maladie (sexe masculin, âge avancé, obésité, prise médicamenteuse, certaines pathologies endocriniennes, malformatives, digestives...).

De part sa physiopathologie, la diversité de ses facteurs de risque, comorbidités et complications, cette pathologie est considérée comme « transversale » dont la prise en charge doit être multidisciplinaire.

Mots clés : Apnée, hypopnée, sommeil.

Abstract : A common condition in the middle-aged adults, the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome is a disease which has been considered both rare and benign illness. Now it is «taken seriously» and considered as a real public health problem because, if untreated, it leads to increased morbidity or even mortality concerning the cardiovascular system (hypertension particularly resistant to medical treatment, coronary artery disease ...), the endocrine system (metabolic syndrome), the neurological system (stroke, thromboembolic disease ...) and also psychologically (depression, impairment of cognitive performance ...).

As concern the pathophysiology, the disease is characterized by a complete or partial obstruction of the upper airway on inspiration due to a collapse of the pharyngeal structures occurring repeatedly during sleep.

This collapse is secondary to a number of risk factors crucial to recognize because they allow to suspect the disease (male gender, advanced age, obesity, drug taking, certain disorders as endocrinal diseases, malformation diseases, digestive diseases...)

Due to its pathophysiology, the diversity of its risk factors, comorbidities and complications, the pathology is considered as «transversal » that support should be multidisciplinary.

Keywords: Apnea, hypopnea, sleep.

Tiré à part : A. Jniene : Service de pneumologie, hôpital Ibn Sina, CHU Rabat - Salé, Maroc.

Introduction

Le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil constitue une pathologie fréquente chez le sujet adulte d'âge moyen, caractérisée par un collapsus répété des voies aériennes supérieures au cours du sommeil dont l'individualisation n'a été faite que récemment en 1976. La raison principale en est que les moyens d'investigation adéquats ont longtemps fait défaut et, en particulier, la polysomnographie qui en constitue le gold standard et dont le réel développement n'a été fait qu'au début des années 1980 [1]. Ce syndrome, qui a longtemps été considéré comme une curiosité, une affection à la fois rare et bénigne, est aujourd'hui «pris au sérieux» et considéré comme un problème majeur de santé publique. En effet, il est actuellement reconnu comme facteur de morbidité et de mortalité cardio-vasculaire, endocrinienne, neurologique et psychique. Par ailleurs, les troubles de la vigilance qui caractérisent cette affection sont responsables d'un nombre non négligeable d'accidents de la circulation. Il s'agit donc d'une réelle «maladie systémique» qui est associée à un certain nombre de facteurs de risque et qui peut atteindre de multiples cibles (appareil cardiovasculaire, système nerveux, système endocrinien, sphère respiratoire...)

Le traitement efficace par la pression positive continue a été mis au point en 1981 puis s'est largement répandu au cours des 15 dernières années, pourtant la maladie reste sous diagnostiquée, même dans les pays développés à cause du retard considérable dû à la complexité des méthodes diagnostiques de référence [2].

Définition et diagnostic

Le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil est défini, à partir des critères de l'American Academy of Sleep Medicine, par la présence des critères A ou B et du critère C [3] comme représentés par le tableau 1.

Tableau 1

CRITÈRES DE DÉFINITION
A. Somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs
B. Deux au moins des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs : 1. Ronflement sévère et quotidien 2. Sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil 3. Sommeil non réparateur 4. Fatigue diurne 5. Difficultés de concentration 6. Nycturie (plus d'une miction par nuit)
C. Critère polysomnographique ou polygraphique: ⇒ Apnées + Hypopnées ≥ 5 par heure de sommeil (IAH ≥ 5).

Critères de définition du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil de l'American Academy of Sleep Medicine.

Le diagnostic du syndrome d'apnée-hypopnée obstructives du sommeil repose, en fonction des probabilités cliniques, sur 2 examens essentiels :

La polysomnographie au laboratoire de sommeil qui est l'examen de référence pour le diagnostic du syndrome d'apnée du sommeil.

Cet examen permet de détecter avec une grande précision les troubles respiratoires du sommeil, d'en définir le type, de les quantifier, de déterminer s'ils sont positionnels. Les apnées apparaissent généralement plus longues en sommeil paradoxal, elles deviennent plus longues et plus rapprochées au fur et à mesure de la fin de la nuit et ce quelque soit le stade. La polysomnographie permet également de déterminer et d'analyser la structure du sommeil, de quantifier le temps passé dans les différents stades du sommeil (diminution du sommeil paradoxal essentiellement), et de détecter les micro éveils.

Cet examen trouve aussi son indication dans l'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques utilisées ainsi que pour juger de l'évolution des complications de ces troubles respiratoires au cours du sommeil. Mais il s'agit d'un examen coûteux, compliqué et dont le temps de lecture est long.

La polygraphie ventilatoire est un examen plus simple, mais limité à l'enregistrement des paramètres respiratoires. Ne renseignant pas sur le sommeil du patient d'où la nécessité de compléter par un questionnaire sur la

qualité du sommeil une fois l'enregistrement terminé pour l'apprécier subjectivement.

Physiopathologie

Sa compréhension est capitale car elle permet d'expliquer et de comprendre, en grande partie, les facteurs de risque ainsi que les conséquences et donc les comorbidités associées. Le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil est caractérisé par l'obstruction complète ou partielle des voies aériennes supérieures à l'inspiration résultant d'un collapsus des structures pharyngées survenant de façon répétée au cours du sommeil. Ce collapsus peut survenir en un ou plusieurs sites de l'oropharynx ou de l'hypopharynx, il est possible grâce à la souplesse du conduit pharyngé (musculo-membraneux) dont les fonctions de phonation et de déglutition nécessitent une grande compliance, à l'inverse du larynx et des fosses nasales entourés de reliefs osseux ou cartilagineux. La caractéristique de collapsibilité, qui dépend d'un certain nombre de facteurs représentés par la figure 1, résulte d'un gradient de pres-

sion entre la pression intraluminaire, négative au cours de l'inspiration qui tend à fermer les voies aériennes (force de succion respiratoire liée à la contraction du diaphragme), et la pression exercée par les muscles dilatateurs du pharynx en particulier le génioglosse. Chez le sujet sain ces forces contrebalancent efficacement la pression négative intra-thoracique. Dans le cas des apnées obstructives, il existe une rupture de cet équilibre au cours du sommeil en faveur de la pression intra-thoracique négative qui tend à occlure les voies aériennes.

L'occlusion totale ou partielle des voies aériennes supérieures induit une augmentation de l'effort respiratoire, qui à son tour provoque un éveil, permettant la terminaison de l'apnée et la réouverture des voies aériennes. La répétition d'éveils ou de micro-éveils est responsable de la fragmentation du sommeil. La réaction d'éveil après l'apnée s'accompagne d'une reprise ventilatoire avec une hyperventilation et une hypocapnie transitoires.

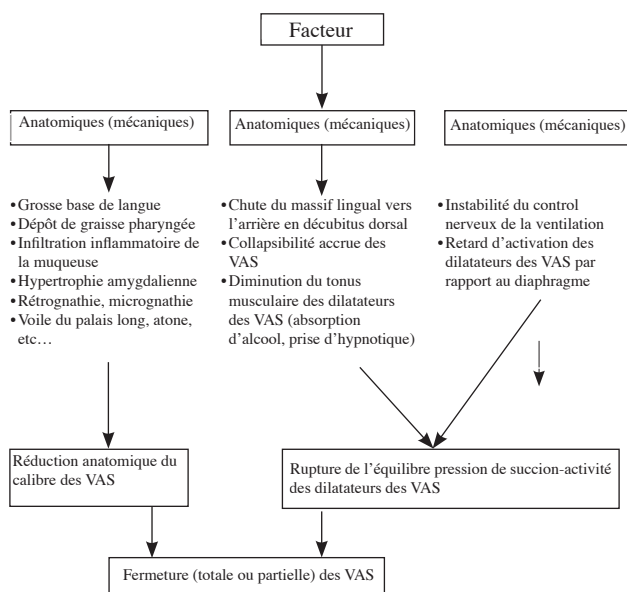
Facteurs de risque

Rôle du sexe

Parmi les facteurs de risque bien reconnu dans le développement de la maladie, on cite le sexe masculin où le risque est de deux à trois fois plus élevé dans la population en général [4]. Ce risque accru peut être lié aux différences dans la répartition du tissu adipeux chez les hommes [5] qui présentent un modèle de dépôt principalement central de la graisse autour du cou, le tronc et les viscères abdominaux par rapport aux femmes.

Le rôle des modifications hormonales liées à la ménopause comme facteur de risque, est suggéré par la constatation, relativement ancienne, que la maladie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes et plutôt rare chez les femmes non ménopausées. L'étude épidémiologique récente de Bixler et coll. a montré que le risque de syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil n'est pas accru chez les femmes ménopausées, par rapport aux femmes non ménopausées, si elles reçoivent une hormonothérapie substitutive, mais il est fortement majoré

Figure 1



Représentation schématique des facteurs anatomiques (mécaniques) et fonctionnels responsables de l'obstruction des voies aériennes hautes dans le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil

(multiplié par 4) chez les femmes ménopausées qui ne reçoivent pas d'hormonothérapie. Les données préliminaires tirées de l'étude de la cohorte du Wisconsin (541 femmes de 30 à 60 ans) confirment ces résultats : la ménopause semble un facteur de risque de syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil et l'hormonothérapie a une action protectrice.

Âge

La prévalence du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil chez l'adulte augmente avec l'âge. Elle est particulièrement importante après 65 ans : dans l'étude d'Ancoli-Israël et coll. ayant inclus 427 sujets de plus de 65 ans la fréquence d'un ≥ 10 index d'apnée-hypopnée est de 70 % chez les hommes et de 56 % chez les femmes, chiffres 3 fois plus élevés que ceux qu'on observe chez les adultes d'âge moyen. [6]

Obésité

Bixler et coll. [6], et Duran et coll. [7] ont montré que le surpoids mais surtout l'obésité constituent également un facteur de risque classique. Dans la plupart des séries récentes de la littérature, l'indice de masse corporelle moyen des sujets est de l'ordre de 30-35 Kg/m² [8]. En effet, dans la majorité des études européennes, il est de l'ordre de 30-33 kg/m². Dans les études américaines, il est plutôt de 33-35 kg/m². [2]

Légère à modérée, l'obésité a été associée à une prévalence nettement augmentée de l'apnée du sommeil [9]. Dans une cohorte [10], Young et ses collègues ont montré qu'une augmentation d'une déviation standard de l'indice de masse corporelle a été associée à un risque multiplié par quatre pour l'apnée du sommeil fréquent. Dans une obésité sévère la prévalence de l'apnée du sommeil a été estimée entre 40% et 90 [11] et la sévérité de l'apnée du sommeil est généralement plus importante que celle trouvée chez les maigres. [12]

En outre, Peppard et ses collègues ont fourni une preuve d'un lien entre l'apnée du sommeil et l'obésité par la démonstration qu'un changement de 10% du poids corporel a été associée à une évolution parallèle d'environ 30% de l'indice d'apnée-hypopnée [9].

Alcool

L'ingestion aiguë d'alcool entraîne, chez les patients porteurs de la maladie, une augmentation du nombre et de la durée des apnées et des hypopnées.

Tabagisme

Une étude a montré que les fumeurs actuels ont un risque trois fois plus important de développer la maladie que les sujets qui n'ont jamais fumé, mais ces résultats n'ont pas été confirmés et, à l'heure actuelle, le tabagisme ne peut être considéré comme un facteur de risque établi. Des études épidémiologiques appropriées sont nécessaires [13].

Facteurs anatomiques et morphologiques

Malformations oto-rhino-laryngologiques

Volumineuse base de langue, hypertrophie amygdalienne, voile du palais long et atone. Sommeil en décubitus dorsal

Déformations maxillo-faciales : brièveté du ramus, micrognathie mandibulaire, rétrognathie ou hypoplasie maxillaire, os hyoïde situé trop bas par rapport au plan mandibulaire...

À l'examen physique et plus spécifiquement l'examen ORL, l'anomalie la plus fréquemment retrouvée est le rétrécissement oropharyngé avec ou sans une augmentation des dépôts des tissus mous

Malformative : trisomie 21

Digestive : au cours du syndrome d'apnées obstructives du sommeil, le réflexe de déglutition est altéré. Dans 50 % des cas, une relation entre l'apnée et le reflux gastro-oesophagien est retrouvée. Le nombre d'épisodes de reflux gastro-oesophagien est diminué par la pression expiratoire positive et le nombre de réveils nocturnes chez les apnéiques est diminué par les anti-H₂ [15].

Neuromusculaire : myopathies, lésions de la moelle

Prise médicamenteuse : telle que benzodiazépines, barbituriques et hypnotiques.

Conséquences et comorbidités

Congestion nasale

La rhinite saisonnière est un facteur de risque de développer un syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil de part l'inflammation et la congestion locale. Cette dernière, lorsqu'elle est sévère, favorise le ronflement, en particulier chez l'enfant.

Pathologies diverses

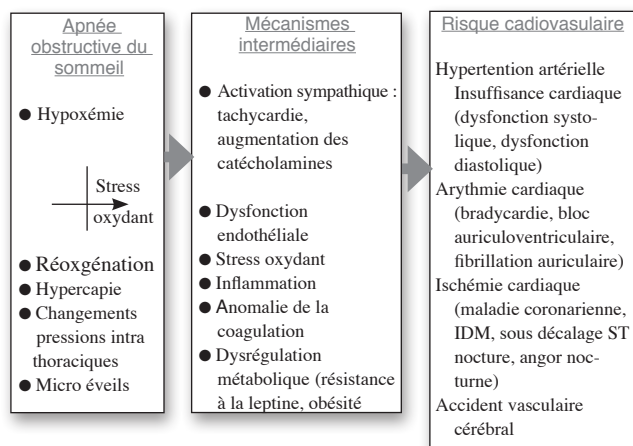
Endocrinienne

l'acromégalie et l'hypothyroïdie représentent les affections endocriniennes les plus classiquement retrouvées en rapport avec la macroglossie rencontrée dans ces pathologies et les malformations crâniocfaciales associées à l'acromégalie. D'autres pathologies telles que le syndrome de Cushing ont été décrites en association avec le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil [14].

Cardiovasculaires

Le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil constitue un risque indépendant dans le développement des pathologies cardiovasculaires, en particulier l'hypertension artérielle surtout multirésistante, mais aussi la pathologie coronarienne, l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme nocturnes et permanents dont la tachyarythmie par fibrillation auriculaire [16-21]. Les mécanismes sont expliqués par la figure 1.

Figure 1



Mécanisme de développement des complications cardio-vasculaires associées au syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil

Il a été observé chez les patients porteurs de syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil sévère non traités par pression positive continue, une morbidité cardiovasculaire nettement majorée par rapport aux témoins alors que chez ceux traités par pression positive continue, elle est comparable à celle de la population générale

Le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil expose au risque d'accidents vasculaires cérébraux, constitués ou transitoires, et il est associé aux accidents vasculaires cérébraux silencieux. [22]

Il constitue un facteur de risque de maladie thromboembolique, les mécanismes impliqués seraient l'agrégabilité plaquettaire, la réduction de l'activité fibrinolytique et l'augmentation du fibrinogène [23].

Métaboliques

Le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil est un facteur de risque indépendant d'intolérance au glucose, et la prévalence du diabète est plus élevée chez les patients apnéiques que chez les ronfleurs non apnéiques. Il augmente de 40% le risque de présenter un syndrome métabolique [4] qui constitue en lui-même un facteur de risque cardiovasculaire [24,25] (tableau 2).

Tableau 2

CRITÈRES DE DÉFINITION
Obésité abdominale ou centrale : hommes ≥ 94 cm / femmes ≥ 80 cm et au moins 2 de ces facteurs :
Hypertension artérielle : pression artérielle systolique ≥ 130 mmHg ou pression artérielle diastolique ≥ 85 mmHg, ou Hypertension artérielle traitée ou diagnostiquée
Glycémie à jeun $\geq 5,6$ mMol/l ou diabète de type II précédemment diagnostiqué
\downarrow HDL cholestérol (CT). : hommes $< 1,03$ mMol/l ; femmes $< 1,29$ mMol/l ou hypercholestérolémie traitée
\uparrow triglycérides (TG) $\geq 1,7$ mMol/l ou hypertriglycéridémie traitée.

Critères définissant le syndrome métabolique

Il a désormais été prouvé que le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil serait un facteur indépendant de prédisposition au diabète, et que le diabète en lui-même augmenterait le risque du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil et que plus l'index

d'apnée-hypopnée augmente, plus le syndrome métabolique est présent.

En outre, l'association au diabète de type II semble altérer la qualité du contrôle glycémique. Deux études observationnelles récentes ont démontré que le traitement du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil par pression positive continue chez les patients atteints de diabète de type II peut améliorer le contrôle glycémique. Ceci pourrait avoir d'importants retentissements sur l'évolution des complications liées au diabète.

Bien que ces constatations ne permettent pas de tirer de conclusions définitives, l'importance du diagnostic et du traitement du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil chez les patients ayant un diabète de type II est évidente. Le mécanisme de ce syndrome métabolique semble être en premier lieu le développement d'une insulino-résistance :

Les cytokines pro-inflammatoires, interleukines 6 et TNF sont majorés chez les patients avec somnolence diurne ;

Le taux d'insuline circulant est augmenté dans le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil, indépendamment de l'obésité ;

L'augmentation de la graisse viscérale, secondaire à la résistance à l'insuline, est directement liée au syndrome d'apnée du sommeil.

Augmentation du taux de leptine circulant, qui contrôle l'appétit ainsi que la dépense énergétique.

Cette insulino-résistance est indépendante du poids, de l'indice de masse corporelle, en revanche elle est liée à l'hypoxie.

De même l'élévation de la glycémie peut survenir sous l'effet d'une augmentation de l'activité sympathique qui stimule la glycogénolyse et favorise la néoglycogénèse hépatique.

L'insulino-résistance est directement liée au caractère intermittent de l'hypoxie nocturne. Cette hypoxie intermittente peut activer la formation de radicaux libres de l'oxygène qui peuvent à leur tour favoriser la libération de cytokines inflammatoires (TNF α , IL6) qui agiraient en inhibant la capture du glucose par le tissu adipeux et le muscle.

Par ailleurs, il a été démontré que plus l'index d'apnée-hypopnée augmente plus le HDL diminue et plus les triglycérides augmentent [26].

Psychiques

La somnolence diurne excessive est à l'origine des conséquences psychiques par les déficiences importantes dans la qualité de vie, des performances cognitives, et du fonctionnement social. [27,28]

Pour apprécier si la dépression de ces patients apnéiques pouvait être en rapport avec la souffrance liée à toute maladie chronique, quelle qu'elle soit, Skobel et coll. ont comparé la proportion de déprimés chez des patients ayant la maladie à ceux avec une insuffisance cardiaque et à un groupe contrôle. En cas d'insuffisance cardiaque seule, ils n'ont pas noté plus de dépression que dans le groupe contrôle. Le fait d'être atteint d'une pathologie chronique ne suffit donc pas à introduire la notion de dépression. En revanche, en cas de syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil seul ou associé à une insuffisance cardiaque, le taux de déprimés était significativement plus important, avec une corrélation forte entre l'index d'apnées-hypopnées et l'échelle de dépression BDI (Beck Depression Inventory). [29].

Conclusion

Le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil n'est pas une « affaire » que du pneumologue, en effet cardiologues, ORL, neurologues et psychiatres sont aussi tout autant concernés. Cette pathologie doit être prise très au sérieux car les comorbidités qui y sont associées peuvent être dramatiques pour le patient et parfois pour les autres (risque d'accidents de la voie publique). La connaissance des facteurs de risque est très importante car elle permet de suspecter la maladie et aboutir à un diagnostic puis à un traitement adéquat, essentiellement la ventilation par pression positive continue dont les résultats ne sont plus à démontrer.

Références

1. F. Gagnadoux, P. Godard. Introduction pour le texte court des recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. *Rev Mal Respir* 2009 ; 26 : 2-3
2. M. Rey, S. Royant-Parola. Les insomnies à la lumière de la nouvelle classification internationale des troubles du sommeil. *Médecine du Sommeil*, 2007 : 41-43
3. Recommandations pour la pratique clinique. Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. 2010. *Revue des Maladies Respiratoires*. Article in press,
4. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1217–1239.
5. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1151–1158.
6. Bixler E, Vgontzas A, Lin H, Ten Have T, Rein J, Vela-Buen A, Kales A : Prevalence of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-13.
7. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A : 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
8. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005; 99:1592–1599.
9. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015–3021.
10. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1230-1235
11. O'Keeffe T, Patterson EJ. Evidence supporting routine polysomnography before bariatric surgery. *Obes Surg* 2004 ;14 : 23–26.
12. Rajala R, Partinen M, Sane T, Pelkonen R, Huikuri K, Seppäläinen AM. Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese patients. *J Intern Med* 1991; 230:125–129.
13. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Dadr MS, Palta M : Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994 ; 154 : 2219-2224.
14. J.-C. Meurice. circonstances de diagnostic du syndrome d'apnées du sommeil et ses complications. *Revue des Maladies Respiratoires* 2004; 21: 43-48
15. F. Chabot. RGO au cours du sommeil. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2002 ; 93 - 94
16. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378–1384.
17. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034–2041.
18. McArdle N, Riha RL, Vennelle M, Coleman EL, Dennis MS, Warlow CP, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 2003; 34 : 2916–2921.
19. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006;28: 596–602.
20. Moee T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 : 1910–1913.
21. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271–2277
22. Michael Arzt, Terry Young, Laurel Finn, James B. Skatrud and T. Douglas Bradley. Association of Sleep-disordered Breathing and the Occurrence of Stroke. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 172 : 1447-1451
23. Arnulf I, Merino-Andreu M, Perrier A, Birolleau S, Similowski T, Derenne Jp. Obstructive sleep apnea and venous thromboembolism. *JAMA* 2002;287:2655-2656 [24] Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber

R, Resnick HE; Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160 : 521–530.

25. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590–1595.

26. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735–741.

27. Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T, Omori C, Saito O, Majima T, Horie T. Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:861–865.

28. Engleman HM, Douglas NJ. Sleep. 4. Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:618–622.

29. Skobel E, Norra C, Sinha A, Breuer C, Hanrath P, Stellbrink C : Impact of sleep-related breathing disorders on health-related quality of life in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 505-11.