

V. Bosshard^{1,2}, F. Sériès¹

¹ Centre de recherche, Hôpital Laval, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de l'Université Laval, Québec, Province de Québec, Canada.

² Service de pneumologie, Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse.

Syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil : facteur de risque pour le développement d'un syndrome métabolique ?

Résumé

Alors qu'un lien de causalité entre syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAOS) et hypertension artérielle a été bien établi, le rôle du SAOS dans la survenue d'une insulino-résistance, d'une obésité viscérale et d'une dyslipidémie est plus difficile à démontrer, en partie à cause de facteurs confondants, mais semble probable. Il y a en effet de plus en plus d'évidences dans la littérature qui suggèrent que le SAOS est indépendamment associé au syndrome métabolique ou à ses composants. Par ailleurs, l'amélioration du profil métabolique sous pression positive continue supporte le rôle prépondérant joué par l'hypoxémie intermittente et la fragmentation de sommeil dans la survenue de ces anomalies. Il est donc licite de rechercher la présence d'un syndrome d'apnées du sommeil lorsqu'il existe un ou des facteurs de risque cardiovasculaire et inversement.

Mots-clés

- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
- Hypoxémie intermittente
- Fragmentation de sommeil
- Activité sympathique
- Inflammation
- Leptine

Introduction

Bien que les troubles respiratoires survenant au cours du sommeil soient décrits depuis plus de 30 ans, la communauté médicale a commencé à s'y intéresser lorsque l'ampleur de la pathologie en terme d'incidence, mais surtout quand la mortalité et les comorbidités cardiovasculaires et cérébrovasculaires qui leur étaient associées, ont été rapportées. Le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAOS) est caractérisé par des épisodes répétés d'obstruction partielle et/ou complète des voies aériennes supérieures, qui s'accompagnent d'efforts respiratoires croissants, de désaturations artérielles intermittentes et/ou de micro-réveils. Il est présent lorsque l'index d'apnée-hypopnée (IAH) est $\geq 5/h$ et qu'il est associé à de l'hypersomno-

lence diurne. La prévalence du syndrome d'apnée-hypopnée du sommeil est estimée à 4 % pour les hommes et 2 % pour les femmes sur une population générale entre 30 et 60 ans. En considérant uniquement la survenue d'événements respiratoires (apnées et hypopnées) sans l'hypersomnolence diurne, celle-ci s'élève à 24 % pour les hommes et 9 % pour les femmes [1]. Une étude espagnole portant sur plus de 2000 sujets âgés de 30 à 70 ans retrouve un IAH $\geq 10/h$ chez 19 % des hommes et 15 % des femmes [2]. La prévalence du SAOS dépend de plusieurs facteurs, tels que l'âge, le sexe et le groupe ethnique et, peut varier dans la littérature selon la méthode utilisée (polysomnographie en laboratoire, à domicile ou polygraphie ventilatoire) et le seuil diagnostique (IAH) choisi. L'obésité figure parmi les facteurs de risque principaux et représente le seul facteur de risque modifiable pour la survenue du SAOS. Sa prévalence dans la population apnéique est estimée entre 7 % à 40 % selon la définition utilisée pour le SAOS et l'obésité.

Une association étroite existe entre le SAOS et la survenue de maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Cependant, la coexistence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'obésité, la dyslipidémie, le tabagisme entre autres, se doit d'être considéré avant de retenir l'existence d'une relation causale indépendante. L'hypoxie intermittente secondaire aux événements respiratoires et la fragmentation du sommeil seraient les deux principaux mécanismes responsables

Correspondance :

Frédéric Sériès

Centre de recherche – Hôpital Laval
2725, Chemin Sainte-Foy,
Sainte-Foy (Québec) Canada, G1V 4G5
Frederic.Series@med.ulaval.ca

de la survenue de ces complications par le biais de réponses hémodynamiques et neurohumorales directes (élévation de l'activité sympathique) et indirectes. Ainsi, l'insulinorésistance et l'élévation de marqueurs inflammatoires circulants sont reconnus comme étant des éléments majeurs dans la survenue de complications cardiovasculaires chez les patients porteurs d'un SAOS (*figure 1*). En effet, les altérations cycliques de la saturation artérielle en oxygène (O_2) caractérisées par la survenue d'une désaturation consécutive à l'événement apnéique, suivie d'une resaturation lors de l'hyperventilation compensatoire, induisent non seulement un véritable stress oxydatif de l'endothélium vasculaire via la formation de radicaux libres, mais génèrent également la production de métabolites inflammatoires (TNF- α -Tumor Necrosis Factor- α et Interleukine-6 -IL-6) par la voie NF κ B (Nuclear Factor kappa B) [3]. Ce mécanisme peut rendre compte de l'augmentation de marqueurs inflammatoires circulants, notamment le TNF- α , chez les patients porteurs de SAOS comparativement aux sujets

contrôles, le taux de TNF- α étant corrélé avec l'index de désaturation et non avec l'IAH [4]. L'activation de la voie NF κ B est également impliquée dans le développement de l'insulinorésistance et joue donc probablement un rôle dans la genèse des conséquences métaboliques et du risque cardiovasculaire du SAOS.

Le SAOS devrait donc plutôt être considéré comme une maladie inflammatoire systémique et non plus simplement comme une obstruction intermittente des voies respiratoires supérieures.

L'objet de cet article est de rassembler les arguments qui supportent la notion d'une relation indépendante et possiblement causale entre le SAOS et le syndrome métabolique et chacun de ses composants.

SAOS et syndrome métabolique

La présence de troubles respiratoires au cours du sommeil semble augmenter le risque de développer un syndrome méta-

bolique (*figure 1*). Selon une étude européenne récente, ce risque serait 9 fois plus élevé pour les patients porteurs d'un SAOS (IC 95 % -intervalle de confiance 95 % : 2,6-31,2) [5]. Une autre étude retrouve un rapport de côte moindre avec un risque évalué à 5 (IC 95 % : 3,03-9,26) [6]. La différence s'explique probablement par des facteurs génétiques et environnementaux, quoiqu'un biais lié au processus de sélection, effectué chez des individus référés à un laboratoire de sommeil dans la première étude et dans la population générale dans la seconde étude, ne puisse être écarté. Dans ces deux études, les patients étaient obèses, mais la présence d'un SAOS était un facteur indépendant pour la survenue d'un syndrome métabolique. Des résultats similaires sont obtenus chez des sujets non obèses, indépendamment de l'âge, de l'index de masse corporelle (IMC) et de la proportion en graisse viscérale mesurée radiologiquement [7]. Par ailleurs, la fréquence des anomalies respiratoires est corrélée avec le degré de sévérité du syndrome métabolique en terme de nombre de facteurs de risque cardiovasculaire cumulés [8]. L'association entre troubles respiratoires au cours du sommeil et certains éléments du syndrome métabolique, notamment l'élévation de la pression artérielle, du LDL-cholestérol et de l'insulinémie, a également été retrouvée chez les adolescents, après un ajustement pour l'obésité [9]. Cependant, ces résultats ne font pas l'unanimité, l'obésité étant parfois retenue comme le principal facteur causal [10].

Nous avons conduit une étude sur 98 hommes obèses dyslipidémiques, indemnes de tout diagnostic préalable d'apnée du sommeil [11]. La présence de désaturations artérielles récurrentes (index de désaturations par heure $\geq 15/h$) était présente dans presque un tiers des cas. De plus, la profondeur de la désaturation artérielle nocturne était associée à une aggravation du profil métabolique (graisse viscérale et glycémie à jeun). Les autres paramètres (cholestérol et triglycérides, insuline et marqueurs inflammatoires) n'étaient par contre pas corrélés avec les index de désaturations. Les taux de leptine et d'IL-6 étaient significativement plus élevés chez les sujets ayant des désaturations nocturnes que chez ceux exempts de telles anomalies.

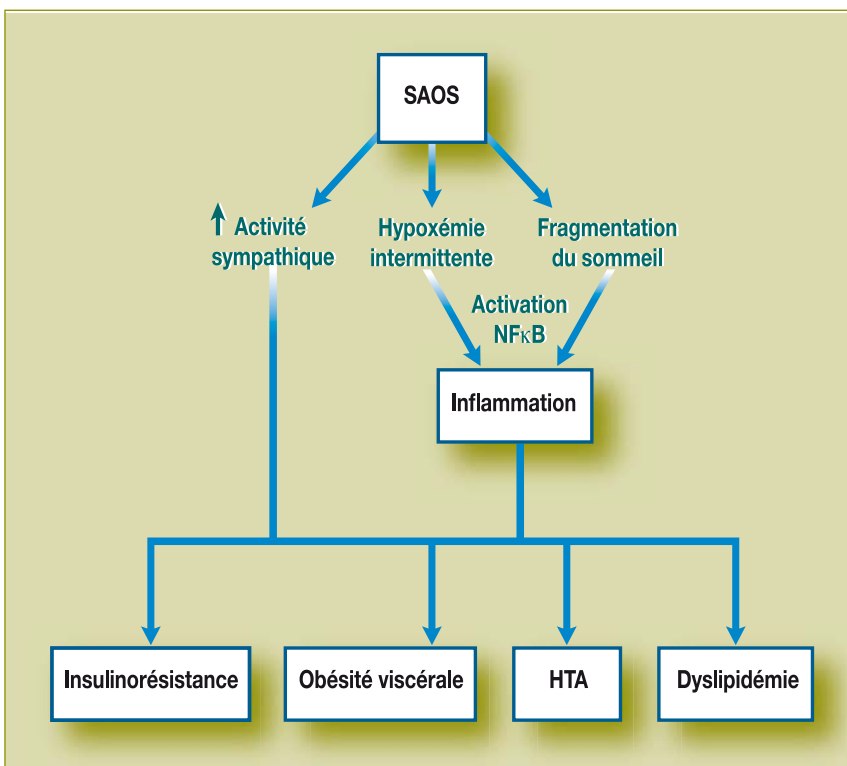


Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques entre SAOS et insulinorésistance, obésité viscérale, hypertension artérielle (HTA) et dyslipidémie. Détails dans le texte. [NF κ B : nuclear factor kappa B].

Syndrome d'apnées du sommeil

Une seule étude randomisée contrôlée a évalué l'effet de la pression positive continue (PPC) sur les troubles métaboliques associés au SAOS [12]. Après six semaines de traitement, une réduction significative de la pression artérielle a pu être documentée, mais aucun changement n'a été relevé sur le profil glycémique et lipidique et aucun sujet n'a pu être déclassé par rapport à son syndrome métabolique. Cependant, cette étude sous-estime probablement les effets du traitement sur les perturbations métaboliques associées au SAOS du fait de la faible observance thérapeutique (temps d'utilisation moyen de la PPC ≤ 4 heures/nuit).

SAOS et obésité viscérale

Tel que mentionné précédemment, l'obésité représente le principal facteur de risque modifiable pour le développement d'un SAOS. Un gain pondéral de 10 % sur quatre ans est associé à une augmentation de 32 % de l'IAH et multiplie par 6 le risque de développer un SAOS modéré à sévère [13]. La distribution anatomique de la masse grasse est un puissant et important prédicteur de la survenue de maladies cardiovasculaires. Ainsi, les obèses avec une accumulation viscérale de leur graisse (obésité viscérale) souffrent plus de maladies cardiovasculaires que les obèses avec une distribution sous-cutanée (obésité générale). Le bénéfice du régime et de l'exercice sur l'amélioration du profil métabolique de personnes obèses repose sur la diminution de la graisse viscérale. Contrairement au tissu adipeux sous-cutané, la graisse viscérale possède une activité métabolique importante, responsable de la sécrétion d'hormones et de cytokines pro-inflammatoires, qui sont à l'origine d'anomalies métaboliques et notamment de l'insulinorésistance.

La quantité de graisse viscérale est corrélée de façon significative avec la sévérité des anomalies respiratoires du sommeil, à savoir l'IAH et la saturation minimale en O_2 [14]. Par ailleurs, l'analyse de la distribution de la masse grasse par tomographie, révèle que les patients obèses porteurs de SAOS ont plus de graisse viscérale que les sujets contrôles appariés pour le poids. L'accumulation de graisse viscérale représente donc un facteur prédictif quant à la

présence d'un SAOS chez les patients obèses. Afin de renforcer la notion de lien de causalité, il est important de noter que l'utilisation régulière de la PPC diminue la quantité de graisse viscérale chez les patients indépendamment d'un changement de poids. Ainsi, l'hypoxie intermittente et/ou l'activation du système sympathique joueraient donc un rôle potentiel dans l'accumulation de la graisse viscérale [15] (figure 1).

Le SAOS est deux fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes d'âge moyen avec une distribution presque identique à la ménopause. Le rôle joué par les hormones est indéniable, puisque la substitution hormonale chez la femme post-ménopausée lui confère un risque semblable à celui de la femme pré-ménopausée. La femme pré-ménopausique présente une obésité de type gynoïde avec une accumulation de sa graisse sous-cutanée ; la quantité de graisse viscérale est moins importante que chez l'homme et représente respectivement 6 % contre 20 % de la graisse totale. En plus de leur action au niveau du contrôle de la respiration, les hormones joueraient donc un rôle protecteur, direct ou indirect, en influençant la distribution du tissu graisseux au niveau sous-cutané chez la femme préménopausée. La perte d'oestrogènes est associée à une élévation de l'IL-6, une prise pondérale de type centrale/androïde et au SAOS. Il est donc possible que l'inflammation systémique, l'obésité viscérale et le SAOS contribuent à l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les femmes post-ménopausées [14].

SAOS et insulinorésistance

Après des premières études controversées sur l'association entre SAOS et insulinorésistance en raison d'échantillonnage faible et de la non-considération des facteurs confondants, deux études prospectives à large cohorte ont démontré que le SAOS était relié à l'insulinorésistance indépendamment de l'obésité [16, 17]. Ainsi, la sévérité des anomalies respiratoires nocturnes (IAH et saturation minimale d' O_2) est corrélée de façon indépendante avec le degré d'insulinorésistance et ce, même chez les patients non obèses [16] et dans les cas de SAOS léger ($AHI \geq 5/h$) [17]. Dans la *Sleep Heart Health Study* qui porte sur plus de 2600 sujets, le risque d'intolérance au glucose est de 1,27 (IC 95% : 0,98-1,64) pour les sujets avec un SAOS léger (IAH : 5-14,9/h) et de 1,46 (IC 95% : 1,09-1,97) pour les patients avec SAOS modéré à sévère (IAH $\geq 15/h$) [18]. L'implication majeure de cette association est qu'elle représente probablement un maillon déterminant entre le SAOS et le risque cardiovasculaire. Cependant, l'absence de mesure spécifique de la répartition de la masse grasse est un point faible de ces études. Les mécanismes par lesquels le SAOS dérègle l'homéostasie du glucose ne sont pas clairement élucidés, mais il semblerait qu'au travers de l'hypoxémie intermittente et de la fragmentation du sommeil (figure 2) qui sont les deux mécanismes déclencheurs, plusieurs intermédiaires comme l'élévation de l'activité sympathique et/ou des altérations

Les points essentiels

- Le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAOS) est une pathologie fréquente qui est associée à une comorbidité et une mortalité cardiovasculaire élevées.
- Une relation indépendante et possiblement causale existe entre le SAOS et l'obésité viscérale, l'insulinorésistance, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle. Les mécanismes physiopathologiques sont complexes et intriqués, mais l'activation d'une cascade inflammatoire par le biais de l'hypoxémie intermittente et la fragmentation de sommeil en est un élément clé, conférant au SAOS le titre de maladie inflammatoire systémique.
- La correction d'anomalies métaboliques, telles que la diminution de la graisse viscérale et du taux des marqueurs inflammatoires circulants, la diminution de la leptine et l'augmentation de l'adiponectine sous pression positive continue, et l'amélioration du profil tensionnel, supportent le rôle prépondérant joué par les anomalies respiratoires obstructives du sommeil dans la survenue de ces événements.

de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien, conduiraient à un état d'insulinorésistance via une dégradation du glycogène et une augmentation de la néoglucogénèse dans le premier cas et une élévation du cortisol dans le second cas. L'hyperactivité sympathique favorise également un état d'insulinorésistance par la libération d'acides gras via la stimulation de la lipolyse. Un autre impact de la fragmentation du sommeil sur la perturbation du métabolisme glucidique est son action dépressive sur l'activité de l'axe somatotrope via la baisse d'IGF-I (*Insulin-Like Growth Factor-I*). Les cytokines inflammatoires, notamment l'IL-6 et le TNF- α , et la leptine, seraient également impliqués dans le développement d'une insulinorésistance [19].

Une question reste ouverte : est-ce que le SAOS pourrait être une manifestation d'un état d'insulinorésistance ? La haute prévalence du SAOS dans le syndrome des

ovaires polykystiques, désordre représenté principalement par l'insulinorésistance, serait un argument en soi pour retenir cette hypothèse [14]. Par ailleurs, le diabète peut conduire à une dépression du contrôle ventilatoire, la durée de l'hyperglycémie étant corrélée avec une baisse de la diminution de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie et une augmentation de la glycosylation du diaphragme chez la souris [20]. Il est donc possible que l'insulinorésistance et l'apnée du sommeil s'auto-entretiennent via des boucles de rétroaction positive.

SAOS et hypertension artérielle

Parmi l'ensemble des risques cardiovasculaires, l'HTA représente celui pour lequel un lien de causalité avec le SAOS est le plus évident. La prévalence d'une

hypertension systémique chez les patients porteurs de syndrome apnée-hypopnée du sommeil est estimée être supérieure à 40 %. En contrepartie, la prévalence du SAOS serait de 80 % dans l'HTA réfractaire.

Le rôle pathogénique du SAOS dans la survenue de l'HTA a été clairement démontré dans des études animales et humaines (*figure 1*). Brooks *et al.* ont montré, sur des modèles canins, que la répétition d'événements apnéiques engendrait le développement d'une HTA diurne et nocturne, et qu'il n'y avait par contre pas d'effet sur la pression artérielle lorsqu'une fragmentation du sommeil par des stimuli auditifs était appliquée seule [21]. La *Wisconsin Sleep Cohort Study*, étude longitudinale menée sur 709 candidats et conduite sur 4 et 8 ans, a démontré que le risque de développer une HTA était d'autant plus grand que le SAOS était sévère. Ainsi, ce risque était de 1,42 (IC 95 % : 1,13-1,78) pour un IAH de 1,0-4,9/h, de 2,03 (IC 95 % : 1,29-3,17) pour un IAH de 5,0-14,9/h, et de 2,89 (IC 95 % : 1,46-5,64) pour un IAH de 15/h et plus [22]. Plusieurs études randomisées contrôlées ont rapporté une réduction significative, allant jusqu'à 10 mmHg, de la pression artérielle moyenne sous traitement. La réponse au traitement dépendrait de plusieurs facteurs, comme la sévérité des désaturations nocturnes, l'instauration préalable d'un traitement antihypertenseur et la présence d'une hypersomnolence. Ce dernier point est intéressant puisque le rôle pathogénique de la fragmentation de sommeil dans la survenue d'une HTA n'avait pas été reconnu dans le modèle animal.

Une élévation de l'activité sympathique au cours des apnées a été démontrée chez l'humain par des enregistrements microneurographiques au niveau des nerfs sympathiques des muscles périphériques (*figure 3*) [23], mais aussi par des mesures de catécholamines sanguines et urinaires. Par ailleurs, une dysrégulation du système parasympathique existerait chez les patients apnéiques, engendrant entre autres une réduction anormale de la réponse parasympathique lors de la manœuvre de Valsalva. La levée de cette hyperactivité sympathique et la correction de l'activité sympatho-vagale par la PPC confortent l'hypothèse selon laquelle le SAOS en est le facteur causal. En dehors des modifications de la réponse baroréflexe, il faut

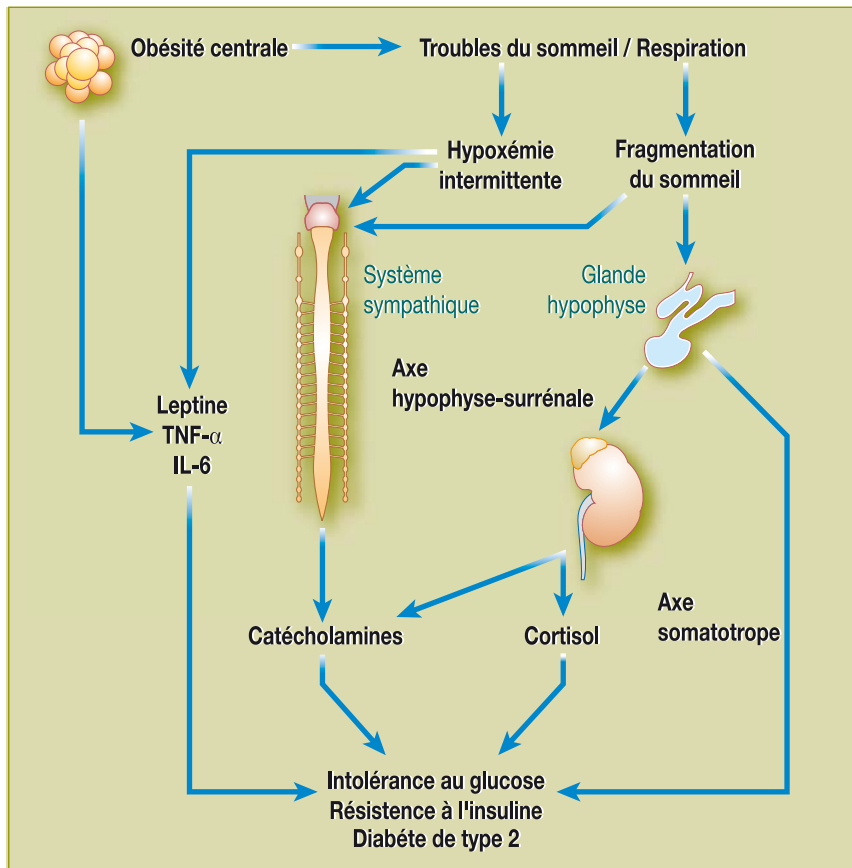


Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques par lesquels se développe l'insulinorésistance dans le SAOS. Détails dans le texte [Schéma tiré de la réf. 19, imprimé avec l'autorisation du *Journal of Applied Physiology*].
 TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; IL-6 : Interleukine-6].

Syndrome d'apnées du sommeil

également citer le rôle de la dysfonction endothéliale dans la genèse de l'HTA par le biais d'une réponse vasculaire excessive lors de stimulation sympathique.

SAOS et dyslipidémie

De nombreuses perturbations du métabolisme lipidique ont été rapportées chez les patients porteurs d'un SAOS, notamment une élévation du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides, une diminution du HDL-cholestérol, une altération de la capacité oxydative du HDL-cholestérol et une peroxydation augmentée des lipides (figure 1). Le rôle de l'hypoxémie intermittente dans la pathogénèse de l'hyperlipidémie et de la peroxydation des lipides a bien été démontré chez l'animal, indépendam-

ment de l'obésité. À long terme, la peroxydation des lipides dans le foie pourrait entraîner une fibrose via une réponse inflammatoire et mener finalement à une stéatohépatite non alcoolique (NASH) [24]. L'hypothèse d'une relation causale entre le SAOS et la stéatohépatite non alcoolique a été également soulevée chez l'humain [25].

SAOS et marqueurs biologiques

Leptine

Cette hormone, produite principalement par les adipocytes, joue un rôle central dans la régulation de la masse adipeuse, de l'appétit et de l'énergie homéostatique. Elle inhibe la synthèse du neuropeptide Y dans l'hypothalamus et limite ainsi

la prise alimentaire. Elle a été identifiée comme marqueur prédictif indépendant et puissant d'événements cardiovasculaires selon l'étude WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) en 2001 [26]. Les taux de leptine sont élevés chez les personnes obèses, ce qui leur confère un état de résistance à la leptine. De façon intéressante, il a été noté que les patients obèses porteurs d'un SAOS ont des taux plus élevés de leptine que les patients obèses sans SAOS. Par ailleurs, le traitement par pression positive continue (PPC) abaisse les taux de leptine, indépendamment de tout changement de poids [27]. Il semble donc vraisemblable que la présence d'anomalies respiratoires nocturnes favorise la sécrétion de leptine par le biais de l'hypoxémie intermittente et/ou de l'augmentation de l'activité autonome sympathique.

La leptine serait également impliquée dans la régulation de l'homéostasie du glucose. Ainsi, l'hyperleptinémie pourrait être un cofacteur dans le développement de l'insulinorésistance et jouer ainsi un rôle pivot dans le développement du risque cardiovasculaire.

Adiponectine

Il s'agit d'une hormone sécrétée par les adipocytes, qui de par ses propriétés anti-inflammatoires et insulino-sensibilisantes, protégerait contre le diabète et l'athérosclérose. Les taux d'adiponectine sont abaissés chez les sujets obèses et les patients diabétiques de type 2. De même, chez les patients porteurs de SAOS, la réduction des taux d'adiponectine est d'autant plus importante que le SAOS était sévère, et ce, indépendamment de l'IMC et/ou d'un état d'insulinorésistance associé. L'élévation significative des taux d'adiponectine sous PPC supporte un rôle indépendant du SAOS dans la régulation de l'adiponectine, avec les conséquences cardiovasculaires que cela implique [28].

Marqueurs inflammatoires

L'inflammation systémique joue un rôle clé dans le développement de l'athérosclérose et de l'insulinorésistance. Plusieurs marqueurs de l'inflammation tels la CRP (Protéine C réactive), le TNF- α , l'IL-6 sont reconnus comme des facteurs de risque cardiovasculaire. Une élévation de ces

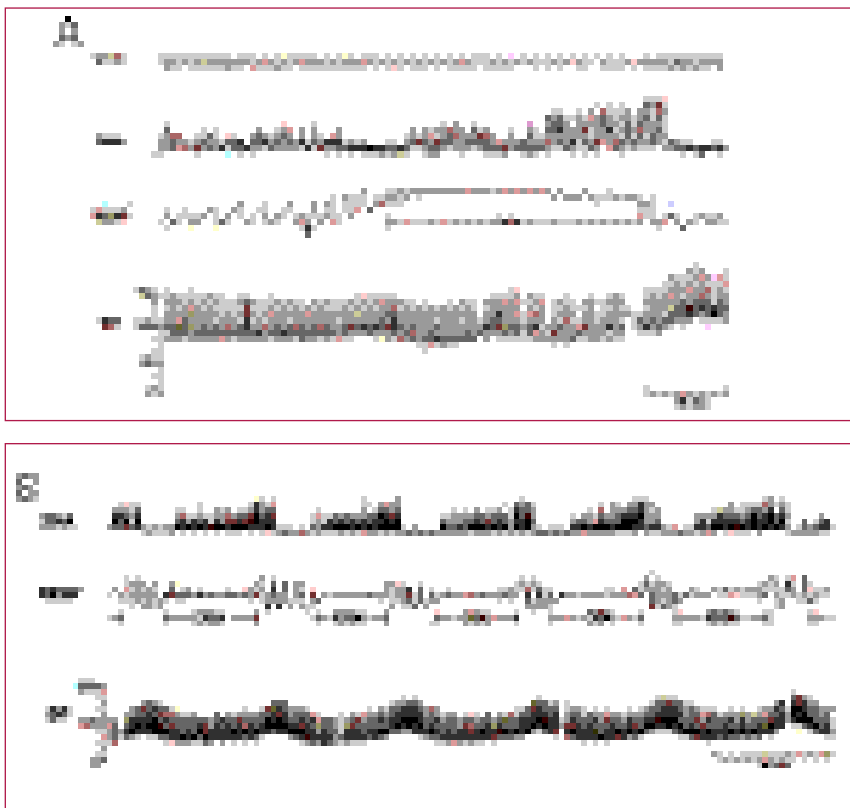


Figure 3 : Oscillations de l'activité sympathique, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle au cours d'une apnée obstructive (A) et de la succession apnée-reprise ventilatoire (B). À noter l'augmentation de l'activité sympathique au cours de l'apnée, et l'accélération de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle à la fin de l'événement apnéique [Schéma tiré de la référence 23, imprimé avec l'autorisation du Journal of Clinical Investigation].

[EKG : électrocardiogramme (fréquence cardiaque) ; SNA : sympathetic nerve activity/activité du nerf vague ; RESP : respiration ; OSA : obstructive sleep apnea/apnée obstructive du sommeil ; BP : blood pressure/pression artérielle].

médiateurs inflammatoires circulants a été notée chez les patients apnéiques dans plusieurs études (figure 1). Cependant, une étude observationnelle a infirmé la présence d'une association entre CRP et SAOS [29]. En revanche, le traitement par PPC semblerait entraîner une baisse de ces marqueurs inflammatoires [4]. L'activation de la voie NFκB secondaire aux phénomènes de désaturation-resaturation serait responsable de la libération de ces médiateurs inflammatoires.

Il semblerait toutefois que ces marqueurs inflammatoires soient aussi impliqués dans le phénomène de somnolence diurne. L'administration exogène de cytokines (TNF-α et IL-6) entraîne une hypersomnolence et une fatigue. La privation de sommeil induirait une élévation de ces cytokines. Il est donc possible que, via la privation de sommeil qu'elle occasionne, la fragmentation de sommeil soit directement impliquée dans la genèse d'un état inflammatoire systémique.

Conclusion

Il existe de plus en plus d'évidences dans la littérature qui supportent une association entre le SAOS et l'insulinorésistance, l'obésité viscérale, l'HTA et la dyslipidémie, le tout favorisant l'athérosclérose et le risque de maladie cardiovasculaire. Il est donc licite de rechercher la présence d'un syndrome d'apnées du sommeil lorsqu'il existe un ou des facteurs de risque cardiovasculaire et inversement. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette relation ne sont pas complètement élucidés, mais l'activation de la cascade inflammatoire semble en être la voie principale par le biais de l'hypoxémie intermittente et de l'activation du système sympathique. Nous ignorons encore véritablement le poids respectif de chacun de ces éléments, ni de leur interaction, dans la genèse des troubles métaboliques. Cependant, les résultats de la littérature s'accordent pour attribuer un rôle majeur aux désaturations nocturnes intermittentes. Ce concept a des implications cliniques importantes, puisqu'il pourrait, à terme, aboutir à des recommandations spécifiques quant à la place de l'oxymétrie nocturne dans l'investigation du risque métabolique lié aux troubles respiratoires nocturnes.

Références

- [1] Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- [2] Durán 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;163:685-9.
- [3] Alam I, Lewis K, Stephens JW, Bakker JN. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnea: all inflammatory states. *Obesity Rev* 2006;8:119-27.
- [4] Ryan S, Taylor CT, MacNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-β-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:824-30.
- [5] Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735-41.
- [6] Lam JCM, Lam B, Lam CI, et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong-Kong. *Resp Med* 2006;100:980-7.
- [7] Kono M, Tatsumi K, Saibara T, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007;131:1387-92.
- [8] Peled N, Kassirer M, Shitrit D, et al. The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. *Resp Med* 2007;101:1696-701.
- [9] Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, et al. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:401-8.
- [10] Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2007;8:12-7.
- [11] Bosshard V, Hins J, Poirier P, et al. Obstructive sleep apnea in high-risk abdominally obese dyslipidemic men with the metabolic syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; (in press).
- [12] Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J* 2007;29:720-7.
- [13] Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;283:3015-21.
- [14] Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003;254:32-44.
- [15] Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999;100:706-12.
- [16] Ip MSM, Lam B, Ng MMT, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-6.
- [17] Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677-82.
- [18] 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;160:521-30.
- [19] Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005;99:1998-2007.
- [20] Polotsky VY, Wilson JA, Haines AS, et al. The impact of insulin-dependent diabetes on ventilatory control in the mouse. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:624-32.
- [21] Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension: evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-9.
- [22] Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
- [23] Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-904.
- [24] Li J, Savransky V, Nanayakkara A, et al. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2007;102:557-63.
- [25] McNicholas WT, Bonsignore MR; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156-78. Erratum in: *Eur Respir J* 2007;29:614.
- [26] Wallace AM, MacMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2001;104:3052-6.
- [27] Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KKW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:580-6.
- [28] Zhang XL, Yin KS, Li C, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum adiponectin level and mean arterial pressure in male patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2007;120:1477-81.
- [29] Taheri S, Austin D, Nieto J, et al. Correlates of alserum C-reactive (CRP) - No association with sleep duration or sleep disordered breathing. *Sleep* 2007;30:991-6.