



Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Raphael Heinzer, John-David Aubert

Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne,
Centre d'investigation et de recherche sur le sommeil (CIRS), Université de Lausanne

Quintessence

- Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) touche environ 4% des hommes et 2% des femmes d'âge moyen (environ 120 000 personnes en Suisse) mais beaucoup de ces patients ne sont ni diagnostiqués ni traités.
- Le SAOS est dû à des obstructions pharyngées répétées pendant le sommeil. La cause principale de ces obstructions est anatomique (obésité, rétrognathie) mais des données récentes suggèrent qu'une instabilité du contrôle respiratoire peut également en être responsable.
- Les apnées et hypopnées nocturnes génèrent d'incessants micro-éveils qui déstructurent le sommeil et induisent une somnolence diurne invalidante avec un risque accru d'accidents de la route.
- De récentes études épidémiologiques montrent également que les patients apnéiques présentent un risque accru de maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque ...).
- Le moyen le plus fiable pour poser le diagnostic de SAOS reste la polysomnographie (examen complet du sommeil) mais des examens ambulatoires (polygraphie respiratoire) sont aussi fréquemment utilisés en cas de forte suspicion clinique.
- Le meilleur traitement du SAOS est la pression positive continue (CPAP). Les principales alternatives sont les prothèses d'avancement mandibulaire, la perte pondérale et la chirurgie dans certains cas particuliers.

Summary

Obstructive sleep apnoea syndrome

- *Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is a common disorder affecting about 4% of middle-aged men and 2% of middle-age women (~120 000 persons in Switzerland), many of them remaining undiagnosed and untreated.*
- *OSAS is characterised by repetitive pharyngeal collapses during sleep. These collapses are mainly due to anatomical conditions such as obesity or retrognathism. Recent data suggest that respiratory control (loop gain) instability can also be a cause.*
- *Sleep apnoea and hypopnoea induce repetitive micro-arousals leading to decreased quality of sleep and daytime sleepiness associated with an increased risk of traffic accidents.*
- *Recent epidemiological studies show that patients with OSAS are also at higher risk of developing cardiovascular disease such as stroke, high blood pressure and congestive heart failure.*
- *The best diagnostic test for OSAS is polysomnography in a sleep laboratory. A limited channel ambulatory test (polygraphy) can also be done when clinical suspicion of OSAS is strong.*
- *The most reliable treatment for OSAS is continuous positive airway pressure (CPAP). Other possible treatments include dental appliances, weight loss and surgery in selected cases.*

Introduction

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une maladie fréquente qui touche environ 120 000 personnes en Suisse, mais seule une partie de ces patients est actuellement diagnostiquée et traitée. Ce syndrome est caractérisé par des obstructions répétées des voies aériennes supérieures pendant le sommeil (jusqu'à >50 ou 100 fois par heure de sommeil). Ces obstructions génèrent des «asphyxies» répétées qui réveillent incessamment le patient et altèrent la qualité de son sommeil.

Les conséquences du SAOS sont doubles: d'une part l'absence de sommeil profond provoque une somnolence diurne, des troubles cognitifs et une baisse de la qualité de vie. D'autre part, le stress liés aux «asphyxies» répétées avec hypoxémie et hypercapnie transitoire (et augmentations du tonus sympathique) engendre un risque accru de maladies cardiovasculaires: Des études de cohorte prospectives ont en effet démontré que les patients apnéiques non traités ont deux à trois fois plus de risque de développer un accident vasculaire cérébral et trois fois plus de risques de développer une hypertension artérielle, indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire. Il est donc capital que tout médecin soit sensibilisé à ce problème afin que les patients souffrant de SAOS soient identifiés et traités.

Epidémiologie

Environ 2% des femmes et 4% des hommes entre 30 et 60 ans présentent plus de cinq apnées ou hypopnées par heure de sommeil associées à une symptomatologie diurne. Ces chiffres, issus d'une étude américaine de 1993 [1] ont probablement augmenté aux Etats-Unis, mais correspondent vraisemblablement à la prévalence actuelle du SAOS en Europe. Les facteurs de risque pour le développement d'apnées du sommeil sont l'obésité, le sexe masculin, l'âge, la ménopause, la race noire, l'alcool et le tabac.

La prévalence du SAOS chez les enfants augmente en parallèle avec l'épidémie d'obésité, mais les chiffres précis restent incertains en l'ab-

sence d'étude épidémiologique dans cette catégorie d'âge. Les symptômes diurnes chez l'enfant se manifestent surtout sous la forme d'une agitation associée à un déficit d'attention plus que par une somnolence. Des conséquences organiques comme un retard de croissance ou une insuffisance cardiaque ont également été décrites chez les enfants apnéiques.

Mécanismes et physiopathologie

Au cours du temps, l'évolution du langage chez l'homme a requis une mobilité de plus en plus importante du pharynx, avec comme corollaire une augmentation de la compliance des parois pharyngées (fig. 1 ). Les apnées obstructives du sommeil (que l'on trouve presque exclusivement chez l'humain) sont dues à une obstruction des voies aériennes supérieures secondaire à un collapsus du pharynx. Etant donné le peu de support osseux dans cette région anatomique, les muscles dilatateurs du pharynx ont un rôle capital dans le maintien de la perméabilité des voies aériennes supérieures.

Dans le SAOS, le tonus de ces muscles est habituellement augmenté pendant l'éveil afin de maintenir les voies aériennes ouvertes. Par contre, pendant le sommeil, le tonus des muscles dilatateurs du pharynx diminue et, si l'anatomie y prédispose, une obstruction pharyngée se produit. Il s'ensuit alors une apnée avec baisse progressive de la PaO₂ et une augmentation de la PaCO₂. Le patient doit alors brièvement se réveiller pour activer ses muscles dilatateurs du pharynx et rétablir la perméabilité des voies aériennes. Cette succession d'événements peut se produire jusqu'à plus de 50 ou 100 fois par heure de sommeil. L'obstruction pharyngée peut également être partielle (hypopnée) mais aboutir à la même succession d'événements. La sévérité du SAOS est donc estimée par le nombre d'apnées et hypopnées par heure de sommeil (apnea hypopnea index: AHI). Une apnée se dé-

Tableau 1. Définition du syndrome d'apnées du sommeil.

A) Au moins cinq apnées ou hypopnées par heure de sommeil

et

B) Une somnolence diurne

ou

C) Au moins deux des symptômes suivants:

Fatigue diurne

Réveils nocturnes répétés

Sensations d'étouffements nocturnes (choking)

Sommeil non réparateur

Troubles de la concentration

Tableau 2. Signes et symptômes suggestifs d'apnées du sommeil.

1. Ronflements

2. Apnées ou «gasping» observés par l'entourage

3. Obésité (cervicale en particulier)

4. Hypertension artérielle

5. Somnolence diurne

6. Antécédents familiaux

7. Sommeil non réparateur

finir par une cessation totale de flux d'air pendant au moins 10 secondes. Une hypopnée est une baisse de plus de 50% du flux d'air pendant au moins dix secondes ou une diminution plus subtile du flux associée à une désaturation en oxygène (>3%) ou un micro-éveil. La présence de plus de cinq apnées ou hypopnées par heures de sommeil associée à une symptomatologie diurne définit le syndrome d'apnées du sommeil (tab. 1, 2 ).

De nouveaux concepts sur les mécanismes physiopathologiques des apnées sont apparus ces dernières années. On s'est aperçu par exemple que tous les patients apnéiques ne sont pas forcément obèses et que la collapsibilité de leurs voies aériennes supérieures peut être très variable [2]. Chez les patients avec une anatomie pharyngée relativement normale, les apnées seraient dues à une combinaison de phénomènes, tels qu'une réponse ventilatoire excessive suite aux micro-éveils, une incapacité à augmenter le tonus des muscles dilatateurs du pharynx en réponse à une augmentation du CO₂, ou encore un seuil d'éveil trop bas [3]. Ces trois phénomènes peuvent, de manière indépendante ou en association, provoquer une déstabilisation de la boucle de contrôle respiratoire («loop gain») et induire des variations cycliques du «drive» respiratoire (et de l'activation des muscles pharyngés). Il est donc possible d'observer une obstruction cyclique des voies aériennes pendant le sommeil sans qu'un problème anatomique soit au premier plan.

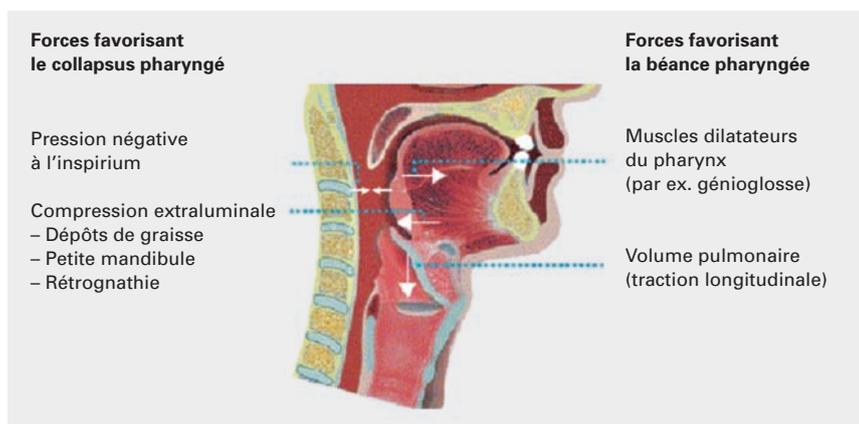


Figure 1
Dynamique des voies aériennes supérieures.

Plusieurs équipes travaillent actuellement sur des traitements alternatifs pour ce type particulier de patients apnéiques: on sait que l'oxygène par exemple diminue la sensibilité des chémorécepteurs et pourrait par conséquent diminuer l'amplitude de la réponse ventilatoire suite à une modeste augmentation du CO₂ [4]. Une augmentation du volume pulmonaire [5], une augmentation de l'espace mort ou une élévation du seuil d'éveil par un sédatif non myorelaxant pourraient également avoir un effet stabilisant sur le «loop gain».

Certains chercheurs ont également évoqué une baisse de la sensibilité pharyngée (due aux vibrations du ronflement) comme mécanisme physiopathologique menant au développement d'apnées du sommeil. En effet, la sensibilité du pharynx a un rôle capital dans la modulation de l'activité des muscles dilatateurs du pharynx. Une baisse même modeste de la pression pharyngée est immédiatement détectée par des barorécepteurs sous-muqueux et entraîne une stimulation des muscles dilatateurs du pharynx par un arc réflexe pour prévenir une obstruction des voies aériennes supérieures. En cas de micro-lésions neuronales dues aux vibrations du ronflement, une diminution de la sensibilité des récepteurs pharyngés pourrait diminuer ce réflexe protecteur et aboutir à des collapsus pharyngés pendant le sommeil.

Outre les apnées obstructives, il existe également des apnées centrales caractérisées par l'absence de mouvement de lutte inspiratoire, typiquement présents lors d'apnées obstructives. Ce type d'apnée peut être dû à trois phénomènes: tout d'abord l'hypoxémie (en altitude par exemple) peut provoquer une augmentation de la ventilation et une baisse de la PaCO₂ en dessous du seuil d'apnée et induire par conséquent une baisse du «drive» respiratoire aboutissant à une apnée centrale. Deuxièmement, la tolérance au CO₂, comme dans le syndrome obésité-hypoventilation, provoque également une baisse du «drive» respiratoire par une perte partielle du stimulus respiratoire de l'hypercapnie. Finalement, on trouve des apnées centrales dans la respiration de Cheyne-Stokes, qui semble être le résultat

d'une instabilité de la boucle de contrôle respiratoire mais dont les mécanismes précis sont encore débattus et dépassent les objectifs de cet article.

Conséquences des apnées du sommeil

Des micro-éveils de quelques secondes surviennent généralement après chaque apnée ou hypopnée pour permettre la réouverture des voies aériennes supérieures. Ces petits éveils répétés induisent une déstructuration du sommeil caractérisée par une forte diminution ou même une absence de sommeil profond (Stades III et IV du sommeil non-REM). Cette déstructuration du sommeil engendre des troubles cognitifs diurnes sous forme d'inattention et de somnolence diurne, causes fréquentes d'accidents de la route et professionnels [6]. Une étude espagnole a démontré par exemple que les patients apnéiques ont six à sept fois plus de risque d'avoir un accident de la route en comparaison à des sujets contrôles [7].

Cette altération de la structure du sommeil a également d'autres conséquences neurocognitives bien démontrées comme une augmentation du temps de réaction, des troubles mnésiques et de la concentration, et une baisse de la qualité de vie. Le traitement du SAOS par pression positive (CPAP) permet d'améliorer ces symptômes dans la plupart des cas.

Le SAOS a également des conséquences aiguës et chroniques sur le système cardiovasculaire (tab. 3 ) . Les apnées et hypopnées répétées sont associées à des baisses importantes de la pression partielle d'oxygène (PaO₂), à des augmentations transitoires de la PaCO₂ et de l'activité sympathique.

De plus, les efforts respiratoires pendant les apnées provoquent des baisses cycliques de la pression intrathoracique (jusqu'à -80 cm H₂O) avec comme conséquence une augmentation de la précharge cardiaque ainsi que de la postcharge du ventricule gauche. Lors de la résolution de l'apnée, l'augmentation du volume d'éjection (précharge augmentée) dans un contexte de vasoconstriction (activation sympathique) provoque des augmentations cycliques de la tension artérielle pendant la nuit. Il a été suggéré que ces augmentations répétées de la pression induisent une baisse de la sensibilité des barorécepteurs carotidiens qui expliquerait le risque accru d'hypertension artérielle (diurne et nocturne) [8, 9] que l'on trouve chez ces patients. D'autres évoquent comme facteur étiologique l'augmentation du tonus sympathique (et baisse du parasymphatique) qui persiste pendant la journée ou encore une libération d'endothéline.

Les conséquences cardiovasculaires démontrées dans des études prospectives incluent un risque augmenté d'accident vasculaire cérébral (AVC)

Tableau 3. Conséquences des apnées du sommeil.

Conséquences	Magnitude (odds ratio)	Référence
Neurocognitives		
Accidents de la route	7,0	Teran-Santos [7]
Accidents professionnels	2,2	Lindberg [6]
Cardiovasculaires		
Hypertension (prévalence)	1,4	Nieto [8]
Hypertension (incidence)	2,9	Peppard [9]
Cardiopathie ischémique	1,3	Shahar [12]
Accidents vasculaires cérébraux	2,0	Yaggi [10]
Insuffisance cardiaque	2,4	Shahar [12]

[10], de mortalité post AVC [11] mais aussi d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde [12]. Le traitement nocturne par pression positive (CPAP) permet de diminuer le tonus sympathique et d'augmenter la fraction d'éjection du ventricule gauche pendant le jour également [13]. Au niveau métabolique, plusieurs études ont démontré que le SAOS peut favoriser la survenue d'une intolérance au glucose et d'une résistance à l'insuline indépendamment d'autres facteurs de risques comme l'obésité, l'âge, le sexe et le tour de taille [14]. Sur le plan neurologique, il pourrait exister une association entre le SAOS et la survenue d'épilepsie nocturne [15].

Diagnostic

L'examen le plus fiable et le plus utilisé dans le monde pour le diagnostic des apnées du sommeil est la polysomnographie dans un laboratoire du sommeil. Il s'agit d'un examen pendant lequel on enregistre l'activité cérébrale (EEG), le flux d'air au niveau du nez et de la bouche, les mouvements du thorax et de l'abdomen, la position du corps, la saturation en oxygène, l'électro-oculogramme (EOG), l'électrocardiogramme (ECG), ainsi que l'électromyogramme du menton et des membres inférieurs. On peut également y associer une mesure de la pression œsophagienne, un microphone (ronflements) ou d'autres capteurs encore. Cet examen permet de détecter avec une grande précision les troubles respiratoires du sommeil et d'en définir le type (apnée centrale, obstructive, mixte, hypopnée). Il permet également de déterminer la structure du sommeil et de quantifier le temps passé dans les différents stades du sommeil. D'autres pathologies comme des mouvements périodiques des jambes pendant la nuit, l'épilepsie nocturne ou des parasomnies comme le somnambulisme peuvent également être diagnostiquées par cet examen.

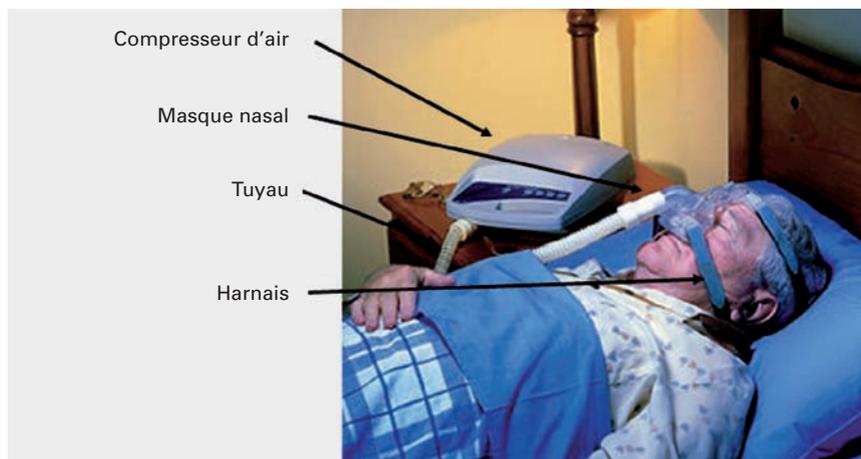


Figure 2
Traitement par pression positive continue (CPAP), modèle «classique».

En Suisse et en Europe, un autre examen, la polygraphie respiratoire en ambulatoire, est fréquemment utilisé par les pneumologues. Elle s'effectue à l'aide d'un appareil qui mesure les principaux paramètres respiratoires pendant la nuit mais n'enregistre pas l'activité cérébrale ni les mouvements des jambes et des yeux. Cet examen dont la sensibilité est légèrement inférieure à la polysomnographie permet toutefois de confirmer le diagnostic de SAOS lorsque la suspicion clinique est forte.

L'oxymétrie seule est de moins en moins utilisée pour le diagnostic du SAOS, vu sa sensibilité nettement inférieure et l'impossibilité de différencier les apnées obstructives et centrales. Certains appareils à pression positive «intelligents» (autoCPAP), disposant d'un mode «diagnostique», sont parfois utilisés pour le dépistage du SAOS. Ce mode permet de quantifier les troubles respiratoires en fonction de la courbe de pression inspiratoire mesurée au niveau du masque.

D'autres techniques expérimentales se basent sur l'analyse des variations de la fréquence cardiaque sur des enregistrements de type Holter. Ces algorithmes d'analyse pourraient constituer à l'avenir un outil de dépistage, mais leur manque de validation prospective et leur probable faible spécificité ne permettent pas à l'heure actuelle de les utiliser pour le diagnostic du SAOS.

Traitement

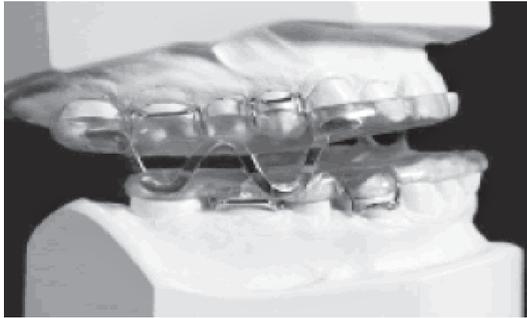
Le traitement le plus efficace et le plus communément utilisé est la pression positive appliquée aux voies aériennes ou CPAP (Continuous Positive Airway Pressure). Il s'agit d'un petit «compresseur» portable qui se place à côté du lit et qui fournit une pression positive aux voies aériennes par l'intermédiaire d'un tuyau et d'un masque nasal ou facial (fig. 2). Cet appareil induit une augmentation de la pression à l'intérieur du pharynx (augmentation de la pression transmurale) et prévient ainsi son obstruction lors de l'inspiration. Ce traitement permet de normaliser la respiration nocturne et de supprimer les micro-éveils chez la quasi totalité des patients souffrant d'apnées obstructives. L'efficacité du CPAP dans le traitement des apnées centrales est malheureusement nettement plus faible [16].

Les patients qui parviennent à utiliser le CPAP de manière régulière notent, après une phase d'adaptation à la machine, une régression rapide de leurs symptômes diurnes. Ils se sentent souvent plus dynamiques et perdent leur somnolence diurne. Le CPAP semble également avoir des effets positifs sur la morbidité et mortalité cardiovasculaire [17]. Son effet sur la tension artérielle (TA) reste par contre très controversé. Certaines études effectuées contre placebo ont montré une baisse de la TA à court terme mais d'autres, particulièrement chez des patients sans

symptômes diurnes, n'ont pas montré de différence significative.

Le CPAP, inventé au début des années 1980, a bénéficié d'importants progrès techniques qui l'ont rendu plus silencieux, plus petit et plus perfectionné. Les derniers modèles ne font pratiquement plus de bruit, sont de la taille d'un œuf de pâques, détectent les apnées et sont capables d'adapter le niveau de pression aux besoins du patient. Malgré ces progrès techniques, le CPAP n'est pas toléré par tous les patients (taux d'acceptation actuel d'environ 70 à 80%).

Ses effets indésirables restent en effet non négligeables et comportent entre autres: des sensations d'étouffement, des lésions cutanées sur les zones d'appui du masque, des rhinites, une sécheresse nasale et buccale et des conjonctivites en cas de fuite d'air dans les yeux. L'altération de l'image corporelle due au port du masque sur le visage n'est pas non plus à négliger, particulièrement chez les patients jeunes.

Il existe toutefois des alternatives au traitement par CPAP. Les prothèses d'avancement mandibulaire (PAM) permettent d'avancer la mandibule et la langue pendant la nuit et diminuent ainsi le risque de collapsus pharyngé pendant le sommeil (fig. 3 ). Cet appareil est constitué de deux empreintes dentaires reliées entre elles par un système de traction (petit ressort ou élastique). Ce type de traitement s'est montré efficace chez des patients avec un syndrome d'apnées du sommeil de degré léger à modéré ainsi que dans le traitement du ronflement simple [18]. Ce traitement est bien moins encombrant que le CPAP mais comporte également quelques effets indésirables comme des douleurs des articulations temporo-mandibulaires, des déplacements dentaires, une salivation excessive ou des blessures de la muqueuse buccale. Différents traitements pharmacologiques ont également été envisagés mais aucun n'a pu démontrer une efficacité suffisante sur le SAOS à l'heure actuelle.

La chirurgie (amygdalectomie avec ou sans adénoïdectomie) est le traitement de premier choix chez l'enfant et permet souvent de les guérir. Il existe toutefois des enfants chez qui les apnées persistent après l'amygdalectomie et qui doivent être traités par CPAP [19]. Chez l'adulte, le traitement chirurgical est réservé à des cas particuliers avec anomalies importantes des tissus mous ou des structures osseuses de la face. L'uvulopalatopharyngoplastie (UPPP), très populaire au début des années 1990 n'est maintenant que très rarement effectuée vu son faible taux de succès

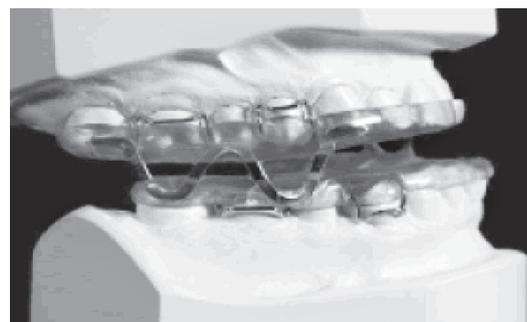


Figure 3
Exemple de prothèse d'avancement mandibulaire.

et ses importants effets indésirables (douleurs, jetages alimentaires dans le cavum, altération de la voix ...). D'autres traitements chirurgicaux plus poussés, comme l'avancement maxillo-mandibulaire, ont montré une bonne efficacité dans certains cas bien sélectionnés.¹

Des traitements conservateurs existent aussi et devraient être systématiquement évoqués face à un patient apnéique. Une perte pondérale chez les patients obèses permet le plus souvent de diminuer ou même de faire disparaître les apnées. On observe fréquemment la disparition du SAOS chez les patients obèses qui bénéficient d'une chirurgie bariatrique. Un «harnais de positionnement» empêchant le patient de dormir sur le dos permet aussi de diminuer la sévérité des apnées chez les patients souffrant d'apnées positionnelles (survenant majoritairement en décubitus dorsal). Enfin l'abstention du tabac (qui provoque un œdème pharyngé), d'alcool et de somnifères ayant un effet myorelaxant sur les muscles pharyngés doivent également faire partie des mesures accompagnant le traitement du SAOS.

En conclusion, le syndrome d'apnées du sommeil est une maladie fréquente et invalidante clairement associée à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire. En Suisse, un trop grand nombre de patients souffrent encore de SAOS alors que les moyens diagnostiques et thérapeutiques sont maintenant faciles d'accès. Il est donc capital que tout médecin soit sensibilisé à ce problème afin que ces patients puissent être identifiés et traités.

1 Un article concernant le traitement opératoire du SAOS sera publié dans le prochain numéro (n° 35/2007)

Références

- 1 Young T, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;32:1230-5.
- 2 Wellman A, et al. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(11):1225-32.
- 3 Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(5):623-33.
- 4 Xie A, et al. Influence of arterial O₂ on the susceptibility to posthyperventilation apnea during sleep. *J Appl Physiol.* 2006;100(1):171-7.
- 5 Heinzer RC, et al. Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(1):114-7.

Correspondance:
Dr Raphael Heinzer MER
Service de pneumologie
Centre d'investigation et de
recherche sur le sommeil (CIRS)
Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
raphael.heinzer@chuv.ch

- 6 Lindberg E, et al. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(11):2031–5.
- 7 Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med.* 1999;340(11):847–51.
- 8 Nieto F, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA.* 2000;283:1829–36.
- 9 Peppard P, 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.
- 10 Yaggi HK, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2034–41.
- 11 Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke.* 2006;37(4):967–72.
- 12 Shahar E, et al. Sleep-disordered Breathing and Cardiovascular Disease. Cross-sectional Results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:19–25.
- 13 Kaneko Y, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003;348(13):1233–41.
- 14 Punjabi NM, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004;160(6):521–30.
- 15 Hollinger P, et al. Epilepsy and obstructive sleep apnea. *Eur Neurol.* 2006;55(2):74–9.
- 16 Bradley TD, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2025–33.
- 17 Marin JM, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365(9464):1046–53.
- 18 Bloch KE. Alternatives to CPAP in the treatment of the obstructive sleep apnea syndrome. *Swiss Med Wkly.* 2006;136(17–18):261–7.
- 19 Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Sleep apnea in children – Treatment considerations. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7(Suppl 1):S58–61.