Association Asthme & SAHOS : Mécanismes physiopathologiques des interférences

Asthma & OSAHS Association : Pathophysiology of interference

Feryel Chaouki, Abdelmajid Djebbar

Service de Pneumologie, EPH
Batna.

Correspondance à :

Feryel CHAOUKI
chaouki.feryel@yahoo.fr

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMSra.2021.8109>

Historique de l'article :

Reçu le 31 décembre 2020

Accepté le 23 avril 2021

Publié le 04 juin 2021

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

De nombreux travaux multicentriques ont permis d'évaluer le rôle des facteurs favorisants et des comorbidités dans l'asthme. L'étude des diverses manifestations fonctionnelles de l'asthme pendant le sommeil ont contribué à une meilleure compréhension physiopathologique. Il est établi que les modifications de la ventilation sont caractérisées par des anomalies ventilatoires dont la régulation est multifactorielle. La maladie asthmatique peut altérer la qualité du sommeil et générer un Syndrome d'Apnées Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS). La coexistence (fortuite ou induite par la même cause) de l'asthme et du SAHOS est assez fréquente. Le SAHOS perpétue l'inflammation systémique dans l'asthme et favorise son mauvais contrôle. L'inadéquation du contrôle de l'asthme est déterminante dans la gravité du SAHOS. Ainsi les interférences entre ces 2 affections demeurent complexes et nombreuses.

Mots clés : Hypoxie, inflammation systémique, Asthme – SAHOS.

ABSTRACT

Several multicenter studies assessed the role of contributing factors and co-morbidities in asthma during the sleep. The study of the different functional events of asthma has contributed to a better pathophysiological understanding. The changes in ventilation are characterized by ventilatory disorders whose regulation is multifactorial. Asthma can affect the quality of sleep and induced OSAHS (Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrom). The concomitant presence (incidental or induced by the same cause) of asthma and OSAHS is quite. In asthma, OSAHS perpetuates systemic inflammation and promotes its poor control. Moreover, an inadequate asthma control accents the severity of OSAHS. The interferences between these 2 diseases are complex and numerous.

Keywords : Hypoxia, systemic inflammation, Asthma – OSAHS.

INTRODUCTION

La prévalence du SAHOS chez les asthmatiques est élevée [1,2]. Les physiopathologies de l'asthme et du SAHOS se chevauchent considérablement et plusieurs facteurs déclenchants et/ou favorisants sont communs à ces 2 pathologies.

Plusieurs travaux [2,3] suggèrent que certains éléments aggravants la dyspnée dans le SAHOS impactent le contrôle de l'asthme chez des patients SAHOS (+). Les asthmatiques sont sujets à développer des symptômes du SAHOS comparativement à une population indemne [3].

Les comorbidités associées à l'asthme ont un effet sur le développement du SAHOS eu égard à l'inflammation des voies aériennes supérieures (VAS) et à l'hyperréactivité bronchique (HRB).

Les principales interrelations Asthme-SAHOS connues sont schématisées dans la figure 1 [4].

Des études multicentriques ont rapporté l'association Asthme-SAHOS et ont individualisé de nombreux facteurs dont l'impact est variable [1-5]. Ainsi, les mécanismes de ces interactions et leurs résultantes, subdivisés selon le facteur

impliqué et son type d'action (direct ou indirect) sont analysés ci-après, chronologiquement.

FACTEURS INCRIMINES D'ACTION DIRECTE

- Effets mécaniques

Les effets mécaniques entre Asthme-SAHOS sont bidirectionnels. Ballard RD et al [6] ont trouvé que la capacité résiduelle fonctionnelle abaissée pendant le sommeil contribue à une hausse nocturne des résistances des VAS entraînant leur affaïssement.

Les vibrations intermittentes secondaires aux ronflements induisent une inflammation locale avec œdème au niveau de la luette, du palais membraneux et des VAS induisant une hausse de la résistance du flux aérien, déclenchant ou aggravant l'asthme [1].

Bijaoui EL et al [7] ont objectivé une résistance pulmonaire expiratoire pendant la respiration obstruée durant le stade 2 du sommeil et le sommeil lent.

L'hyperpression intrathoracique négative survenant lors de l'apnée obstructive est observée pendant le sommeil chez les asthmatiques présentant des symptômes nocturnes [8].

Pour citer l'article :

Chaouki F et Djebbar A.
Association Asthme & SAHOS : Mécanismes physiopathologiques des interférences. Batna J Med Sci 2021;8(1):46-51.
<https://doi.org/10.48087/BJMSra.2021.8109>

Figure 1. Physiopathologie des interrelations asthme-SAHOS

De nombreuses interférences sont établies et les facteurs contributifs peuvent coexister et aggraver les deux pathologies (SAHOS et asthme) car ces interrelations sont bidirectionnelles. (D'après Alkhalil M, 2009) [4].

Cette hyperpression qui génère une hypersensibilité peut aboutir à des crises d'asthme fréquentes [7] et contribuer à l'apparition d'une bronchoconstriction lors des apnées du sommeil [6].

- Pathologie inflammatoire

La coexistence des inflammations locale et systémique existe dans le SAHOS et l'asthme.

INFLAMMATION CHRONIQUE LOCALE DES VOIES AÉRIENNES (SUPÉRIEURES ET INFÉRIEURES)

L'inflammation des voies aériennes supérieures (VAS) qui accompagne le SAHOS se développerait pendant le sommeil. Carpagnano GE et al [9] ont retrouvé des taux élevés de marqueurs de l'inflammation et du stress oxydatif : IL-6, 8-isoprostane, pentane, dans les crachats de patients SAHOS (+). D'autres marqueurs de l'inflammation sont augmentés : leukotriènes, cystéinyl dans les crachats, monoxyde d'azote (NO). Les taux de certains médiateurs (VEGF, 8-isoprostane) sont corrélés à la sévérité du SAHOS [10].

L'inflammation bronchique observée dans l'asthme peut être très contributive dans l'étiopatho-génie du SAHOS en réduisant progressivement le calibre des VAS [11].

La répétition de la tension mécanique exercée sur la muqueuse respiratoire par les hautes pressions négatives transmises à travers un passage réduit lors des apnées obstructives est susceptible de déclencher une inflammation locale des muqueuses : nasale et pharyngée [12].

Ainsi l'inflammation locale joue un rôle important dans : la progression de l'accroissement des résistances aux flux aériens, l'épaississement pariétal des VAS, l'hypersensibilité et le développement des comorbidités [1].

INFLAMMATION SYSTÉMIQUE

La CRP (marqueur de l'inflammation systémique) est augmentée dans le SAHOS versus sujets contrôles. Les concentrations élevées d'adipokines (leptine, adiponectine, TNF α , IL-6) induisent un état pro-inflammatoire [13]. Le SAHOS a un effet négatif sur les taux de lipides athérogènes et favorise les réponses inflammatoires [14].

Ces processus inflammatoires, inhérents au stress oxydatif consécutif à la désaturation en O₂ durant les apnées du sommeil auraient un rôle aggravant de l'inflammation déjà préexistante chez le sujet asthmatique [11].

La répétition des épisodes d'hypoxie dans le SAHOS initie le stress oxydatif et affecte le métabolisme énergétique, aboutissant à une altération importante des cellules endothéliales dont l'activation favorise le recrutement leucocytaire et l'accroissement des cellules dites "résidentes" : cellules épithéliales, basophiles et mastocytes [15].

- Hypoxie intermittente chronique

Les hypoxies itératives intermittentes et la réoxygénation sont suivies en aval par une cascade de stress oxydatif et d'inflammation susceptibles d'aggraver l'asthme. L'altération de la fonction pulmonaire causée par l'asthme aggrave l'hypoxie du SAHOS [1].

Denjean A et al [16] ont démontré que même dans l'asthme modéré, l'hypoxie isocapnique entraîne une hypersensibilité à la méthacholine. Cette hypersensibilité des VAS posthypoxie est probablement médiée par la voie vagale. Par ailleurs, l'hypoxie intermittente chronique peut modifier la fonction leucocytaire en augmentant la production de 5-lipoxygénase par les neutrophiles des VAS [17].

- Facteurs nerveux : Bronchoconstriction nerveuse réflexe

Les patients SAHOS (+) ont une élévation du tonus vagal durant le sommeil suite à l'obstruction partielle ou complète des voies aériennes (VA) durant les apnées [4]. Cette hypertonicité, consécutive à un effort respiratoire à glotte fermée [18] peut être un facteur déclenchant des crises nocturnes d'asthme pendant les apnées. La responsabilité incomberait à la stimulation des récepteurs muscariniques localisés dans les VA aboutissant à une bronchoconstriction qui conduit à l'asthme nocturne [19].

L'hypoxie consécutive à l'apnée obstructive stimule les récepteurs carotidiens et induit une bronchoconstriction réflexe [20]. La pression positive continue (PPC) inhibe la stimulation chronique au niveau de l'oropharynx et diminue l'hypertonie vagale [1]. Ainsi l'hypoxie et l'hypercapnie excitent les chémorécepteurs périphériques carotidiens.

- Dysfonctionnement cardiovasculaire

Certaines conséquences cardiovasculaires du SAHOS peuvent aggraver l'obstruction des VA. Le SAHOS est un facteur de risque de cardiopathies (ischémiques et congestives) et d'HTA [21]. Les cardiopathies congestives peuvent entraîner aussi une oblitération des VA. La contre régulation des récepteurs β pulmonaires, associée à une diminution concomitante de l'activité adénylcyclase sont incriminées [22].

La dysfonction ventriculaire gauche, secondaire à l'HTA et/ou à l'ischémie, qui accompagne le SAHOS détériore le contrôle de l'asthme [11]. Certains antihypertenseurs (β bloqueurs, IEC) utilisés chez les patients SAHOS (+) peuvent aggraver l'asthme et la toux également.

D'autres processus sont impliqués : la constriction des VA par réflexe vagal, l'activation des fibres C bronchiques non spécifiques, l'épaississement des parois bronchiques, les modifications des transports hydrosodés, la hausse des taux d'endothéline [23].

Les augmentations de l'activité sympathique et de la pression thoracique négative par intermittence activent le système rénine-Angiotensine-Aldostérone [24]. L'élévation de l'aldostérone qui en découle entraîne une accumulation de liquides dans la région cervicale, augmentant ainsi la résistance au flux d'air et aggrave le SAHOS [1].

- Leptine

Principalement synthétisée et sécrétée par le tissu adipeux, la leptine est élevée dans le SAHOS. Sa libération est favorisée par l'hypoxie intermittente et l'obésité [1]. Ses taux circulants sont proportionnels à la quantité de tissu adipeux [25, 26].

La corrélation négative significative, indépendante du Body Mass Index (BMI), notée entre les concentrations de leptine et l'Index d'Apnées Hypopnées (IAH) est probablement secondaire à l'hypoxie intermittente qui stimule la sécrétion de leptine [27]. Le traitement du SAHOS réduit l'hyperleptinémie et l'IAH [25]. Le rôle modulateur de la leptine est essentiel dans le système respiratoire [28].

- Facteur de croissance vasculo-endothélial (VEGF)

Le VEGF, glycoprotéine sensible à l'hypoxie, joue un rôle prépondérant dans l'étiopathogénie de l'asthme bronchique [29], contribue à l'inflammation bronchique, à l'hyperréactivité bronchique (HRB) et au remodelage vasculaire dans l'asthme [30, 31].

Chez les asthmatiques, une corrélation est notée entre les concentrations élevées de VEGF et le niveau d'obstruction

aérienne [29]. Les radicaux oxygénés libres et l'endothéline élevés dans le SAHOS peuvent accroître l'expression du gène du VEGF.

FACTEURS INCRIMINÉS D'ACTION INDIRECTE

- Obésité

L'obésité est un facteur de risque majeur connu, de l'asthme et du SAHOS [32]. Le SAHOS peut conduire à l'obésité via plusieurs mécanismes : perturbations de l'architecture du sommeil et/ou l'hypoxie intermittente qui entraînent des anomalies neurohormonales.

L'obésité abdominale contribue à l'augmentation de la pression intra-abdominale qui influe sur les mouvements diaphragmatiques, abaisse la compliance des parois thoracique et pulmonaire, limitant ainsi la dilatation des VAS et du poumon [33].

L'obésité peut altérer la respiration via la collapsibilité des VAS, la baisse de la capacité résiduelle fonctionnelle, et l'élévation de la demande en oxygène [17, 34].

- Pathologie nasale

Les voies nasales sont la principale voie respiratoire durant le sommeil. Leur inflammation entraîne une hyperhémie muqueuse, un œdème, une obstruction nasale [1]. La résistance nasale élevée qui résulte d'une pression oropharyngée négative plus élevée pendant l'inspiration prédispose à un affaissement des VA [35, 36].

La coexistence Rhinite-obstruction nasale modifie la vitesse et la résistance des flux aériens aboutissant à une élévation de la pression négative dans les VAS lors de l'inspiration [35].

Le traumatisme des VAS dû aux ronflements et les cycles fermeture-réouverture dans le SAHOS peuvent déclencher ou aggraver l'inflammation locale des muqueuses nasale et pharyngée [1]. Les cytokines bronchoconstrictrices et proinflammatoires circulantes provoquent et/ou aggravent l'inflammation locale et/ou systémique conduisant à une obstruction des VA [1].

- Reflux gastro-oesophagien (RGO)

Le RGO est fréquent dans l'asthme (80%) et le SAHOS (72%). Le bronchospasme peut être déclenché par un réflexe vagal favorisé par l'acide gastrique au niveau de l'œsophage distal par activation des récepteurs acido-sensibles œsophagiens [37]. La hausse des résistances respiratoires ainsi générée va faciliter une bronchoconstriction des VAS [38].

Le RGO nocturne, source de réveil, conduit à la fragmentation du sommeil, à un œdème des VA, déclencheurs du SAHOS mais aussi de l'asthme nocturne [39, 40].

Emilsson OI et al [41] ont montré que la répétition des pressions intrathoraciques négatives, engendrées par l'obstruction des VAS (SAHOS), génère une perte transitoire de la tonicité du sphincter œsophagien inférieur exacerbant ainsi le RGO nocturne.

Le traitement du RGO améliore : la symptomatologie de l'asthme et ses exacerbations [42].

- Corticothérapie

Les corticoïdes, traitement de choix dans le contrôle de l'asthme serait un facteur contributif au développement du SAHOS [43] et parmi eux les corticostéroïdes inhalés (CSI), impliqués dans plusieurs effets :

- Dépôts graisseux dans et autour des VAS, diminution du calibre des VA
- Myopathie des muscles des VA

- Favorisent et aggravent l'obésité avec un risque dose dépendant de SAHOS [44, 45].

Yigla M et al [43] ont trouvé une prévalence élevée de SAHOS chez les asthmatiques non contrôlés et soumis à une corticothérapie au long cours qui induit et aggrave la collapsibilité des VA. La corticothérapie chronique peut causer aussi une alcalose métabolique qui est susceptible d'aboutir à une hypoventilation [11].

• SAHOS féminin

Les prévalences respectives des symptômes nocturnes et/ou diurnes du SAHOS sont élevées dans le sexe féminin [46]. En dépit d'une symptomatologie clinique évocatrice plus fréquente chez les femmes, le SAHOS demeure sous diagnostiqué.

Dans le SAHOS féminin, l'IAH n'est pas toujours considéré comme un critère suffisant pour apprécier la sévérité du SAHOS [46].

La somnolence excessive et la fatigue diurnes, souvent associées aux ronflements, sont indépendantes de l'âge et de l'IAH [47]. Durant le sommeil, l'obstruction partielle et prolongée des VAS, inhérente à une élévation des résistances respiratoires, est susceptible de générer une symptomatologie clinique chez la femme [48].

Dans le sexe féminin, la collapsibilité des VAS, moins prononcée durant le sommeil et la distribution des graisses ont aussi un rôle non négligeable [46]. Incriminée dans les troubles du sommeil, cette collapsibilité des VAS est plus basse chez les femmes [49].

Par ailleurs, certaines spécificités du SAHOS sont liées au sexe féminin [50]. En effet la carence ostrogénique impacte la gravité du SAHOS qui s'accroît avec une hausse de l'IAH [49].

En outre, l'effet stimulant de la progestérone sur la réponse des chémorécepteurs à l'hypercapnie et à l'hypoxie est établi. Ainsi durant la grossesse, l'accroissement des concentrations plasmatiques de progestérone, augmente l'activité des muscles dilatateurs pharyngés qui facilite la hausse du débit d'oxygène et aura ainsi un rôle protecteur [51].

Par conséquent le statut hormonal jouerait un rôle déterminant dans la fréquence et la sévérité du SAHOS féminin [49].

Les particularités féminines des troubles du sommeil sont inhérentes à plusieurs facteurs, (isolés ou associés) :

- Anatomiques des VAS dont la collapsibilité est moins prononcée durant le sommeil.
- La répartition corporelle des graisses.
- Les spécificités hormonales [49, 50]

• Tabagisme

Le tabagisme, facteur de risque commun dans la progression de l'asthme et du SAHOS peut aggraver leurs symptômes respectifs. L'inflammation proximale des VA due au tabagisme a été proposée comme le mécanisme susceptible d'augmenter les sécrétions de mucus en surface, entraînant un œdème des VA. Ce dernier va à son tour accroître les résistances dans les VA aboutissant ainsi à une obstruction [1].

Un autre risque est représenté par les constituants du tabac qui peuvent irriter directement les VA, altérer les muqueuses et déclencher des symptômes (toux et crachats) [52].

Les principaux mécanismes physiopathologiques incriminés dans la relation Asthme-SAHOS apparaissent aussi sur la figure 2. Ces interrelations peuvent être soit inhérentes à un facteur isolé (direct ou indirect) soit la résultante des effets conjugués de plusieurs facteurs [53].

Figure 2. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans les relations Asthme-SAHOS
HRB : hyperréactivité bronchique, VA : voies aériennes (D'après Chaouki F, 2017) [53].

CONTROLE DE L'ATHME ET SAHOS

Le contrôle de l'asthme est déterminant dans la catégorisation des patients, et sa mauvaise qualité impacte la gravité du SAHOS.

Dans une série de 172 asthmatiques / SAHOS (+), un contrôle défectueux de l'asthme est observé (Tableau 1) dans les 3 formes de SAHOS : Léger (72,4%), modéré (65,1%) et sévère (100%). Ainsi la majorité de ces patients (74,4%) sont partiellement ou totalement non contrôlés [53]. Quant aux exacerbations de l'asthme, elles auraient surtout un effet facilitateur dans la survenue du SAHOS, mais leur rôle aggravant n'est pas toujours constaté [53].

Par ailleurs, pour Ryan S et al [54] le SAHOS perpétuerait l'inflammation systémique chez l'asthmatique et favoriserait par conséquent le mauvais contrôle.

Le SAHOS est également un facteur de risque indépendant pour les exacerbations itératives de l'asthme nocturne [5, 55]. De nombreuses comorbidités (obésité, RGO, hypoxie) communes à l'asthme et au SAHOS constitueraient des liens entre ces 2 pathologies [19, 56].

CONCLUSION

Certaines interrelations asthme-SAHOS sont établies. Les enchevêtrements physiopathologiques sont réels entre l'asthme et le SAHOS. Leurs étiopathogénies respectives sont imbriquées et ces deux affections sont étroitement associées tant sur les plans cliniques que thérapeutique.

L'obstruction des VA constitue indubitablement la pierre angulaire commune à leurs physio-pathologies respectives. L'inflammation : caractéristique primordiale de l'asthme est incriminée dans l'évolution du SAHOS et ses conséquences. La privation de sommeil, l'œdème des VAS et l'inflammation systémique observés dans le SAHOS compliquent inéluctablement l'évolution de la maladie asthmatique.

L'asthme et le SAHOS sont délétères l'un pour l'autre. Le SAHOS serait un facteur de risque indépendant et déterminant pour les exacerbations de l'asthme, plus fréquentes et délétères.

L'absence de prise en charge adéquate du SAHOS peut contribuer à un mauvais contrôle de l'asthme. Par conséquent le SAHOS devrait être recherché et adéquatement traité chaque fois qu'il existe un mauvais contrôle de l'asthme.

Tableau 1. Répartition de 172 patients selon la gravité du SAHOS et le contrôle de l'asthme

		SAHOS Léger 5<IAH<15 n = 76		SAHOS Modéré 15<IAH<30 n = 66		SAHOS Sévère IAH>30 n = 30	
Patients	Qualité du Contrôle de l'asthme						
	Non Contrôlés	24	72,4%	31	65,1%	27	100%
	½ Contrôlés	31		12		3	
	Contrôlés	21 (27,6%)		23 (34,8%)		0 (0%)	

Un mauvais contrôle de l'asthme est observé dans les 3 formes de SAHOS. Absence partielle de contrôle (1/2 contrôlé) ou totale (Non contrôlé). Seuls 25,6% (44/172) sont correctement contrôlés. (D'après Chaouki F, 2017) [53]

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

- Qiao YX, Xiao Y. Asthma and obstructive sleep apnea. Chinese Medical Journal 2015, 128 (20): 2798-04. DOI: [10.4103/0366-6999.167361](https://doi.org/10.4103/0366-6999.167361).
- Ross KR, Storer-Isser A, Hart MA et al. Sleep-disordered breathing is associated with asthma severity in children. J Pediatr 2012; 160(5): 736-42. DOI: [10.1016/j.jpeds.2011.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.10.008).
- Alharbi M, Almutairi A, Alotaibi D et al. The prevalence of asthma in patients with obstructive sleep apnea. Prim Care Respir J, 2009; 18(4): 328-30. DOI: [10.4104/pcrj.2009.00020](https://doi.org/10.4104/pcrj.2009.00020).
- Alkhalil, Schulman E, Gesty J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: What are the links? Journal of Clinical Sleep Medicine 2009; 5(1): 71-78.
- Davies SE, Bishopp A, Wharton S, Turner AM, Mansur AH. The association between asthma and obstructive sleep apnea (OSA): A systematic review. J Asthma. 2019 Feb;56(2):118-129. doi: 10.1080/02770903.2018.1444049.
- Ballard RD, Irvin CG, Martin RJ et al. Influence of sleep on lung volume in asthmatic patients and normal subjects. J Appl Physiol 1990; 68(5): 2034-41. DOI: [10.1152/jappl.1990.68.5.2034](https://doi.org/10.1152/jappl.1990.68.5.2034).
- Bijaoui EL, Champagne V, Bacconnier PF et al. Mechanical properties of the lung and upper airways in patients with sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(8): 1055-61. DOI: [10.1164/ajrccm.165.8.2107144](https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.8.2107144).
- Desjardin JA, Sutarik JM, Suh BY et al. Influence of sleep on pulmonary capillary volume in normal and asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(1): 193-8. DOI: [10.1164/ajrccm.152.1.7599823](https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.1.7599823).
- Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O et al. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. Chest 2002; 122(4): 1162-7. DOI: [10.1378/chest.122.4.1162](https://doi.org/10.1378/chest.122.4.1162).
- Carnago Jr CA, Weiss ST, Zhang S et al. Prospective study of body mass index, weight change and risk of adult-onset asthma in women. Arch Intern Med 1999; 159(21): 2582-8. DOI: [10.1001/archinte.159.21.2582](https://doi.org/10.1001/archinte.159.21.2582).
- Kassesbeh A, Kassesbeh E, Krishnaswamy G. Potential mechanisms connecting asthma, oesophageal reflux, and obesity, sleep apnea complex-A hypothetical review. Sleep Medicine Reviews 2007; 11(1):47-58. DOI: [10.1016/j.smrv.2006.05.001](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2006.05.001).
- Ryan CF, Lowe AA, Li D et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea syndrome before and after chronic nasal continuous positive airway pressure therapy. Am Rev Respir Dis 1991; 144(4): 939-944. DOI: [10.1164/ajrccm.144.4.939](https://doi.org/10.1164/ajrccm.144.4.939).
- Ferroni P, Basili S, Falco A et al. Inflammation, insulin resistance, and obesity. Curr Atheroscler Rep 2004; 6: 424-31. doi.org/10.1007/s11883-004-0082-x.
- Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(10): 1142-9. DOI: [10.1164/rccm.200711-16700C](https://doi.org/10.1164/rccm.200711-16700C).
- Devouassoux G, Levy P, Rossini E et al. Sleep apnea is associated with pressure-induced airway hyperresponsiveness. J Allergy Clin Immunol 2007; 119(3): 597-603. DOI: [10.1016/j.jaci.2006.11.638](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.638).

16. Denjean A, Roux C, Herve P et al. Mild isocapnic hypoxia enhances the bronchial response to metacholine in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(4): 789-93. DOI: [10.1164/ajrccm/138.4.789](https://doi.org/10.1164/ajrccm/138.4.789).
17. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology* 2012; 17(1): 32-42. DOI: [10.1111/j.1440-1843.2011.02093.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02093.x).
18. Guilleminault C, Tilkian A, Lehrman K et al. Sleep apnea syndrome: state of sleep and autonomic dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 718-25. DOI: [10.1136/jnnp.40.7.718](https://doi.org/10.1136/jnnp.40.7.718).
19. Morrison JF, Pearson SB. The parasympathetic nervous system and the diurnal variation of lung mechanics in asthma. *Respi Med* 1991; 85(4): 285-9. DOI: [10.1016/s0954-6111\(06\)80098-3](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(06)80098-3).
20. Sullivan CE. Bilateral carotid body resection in asthma: Vulnerability to hypoxic death in sleep. *Chest* 1980; 78: 354. DOI: [10.1378/chest.78.2.354](https://doi.org/10.1378/chest.78.2.354).
21. Becker HF, Jerrentrup A, Polch T et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107(22): 68-73. DOI: [10.1161/01.cir.0000042706.47107.7a](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000042706.47107.7a).
22. Borst MM, Beuthien W, Schwencke C et al. Desensitization of the pulmonary adenylyl cyclase system: a cause of airway hyperresponsiveness in congestive heart failure? *J Am Col Cardiol* 1999; 34(3): 848-56. DOI: [10.1016/s0735-1097\(99\)00251-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00251-x).
23. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333: 356-63. DOI: [10.1056/NEJM199508103330607](https://doi.org/10.1056/NEJM199508103330607).
24. Fletcher EC, Bao G, Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension* 1999; 34(2): 309-14. DOI: [10.1161/01.hyp.34.2.309](https://doi.org/10.1161/01.hyp.34.2.309).
25. Sanner BM, Kollhoser P, Buechner N et al. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2004; 23(4): 601-4. DOI: [10.1183/09031936.04.00067804](https://doi.org/10.1183/09031936.04.00067804).
26. Mai XM, Böttcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(6): 523-30. DOI: [10.1111/j.1399-3038.2004.00195.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.00195.x).
27. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K et al. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005; 127(3): 761-21. DOI: [10.1378/chest.127.3.716](https://doi.org/10.1378/chest.127.3.716).
28. Vernooy JH, Ubags ND, Brusselle GG et al. Leptin as regulator of pulmonary immune responses: involvement in respiratory diseases. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26(4): 464-72. DOI: [10.1016/j.pupt.2013.03.016](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.03.016).
29. Asai K, Kanazawa H, Kamoi H et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor in induced sputum in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 595-9. DOI: [10.1046/j.1365-2222.2003.01576.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01576.x).
30. Lee YC, Kwake YG, Song CH. Contribution of vascular endothelial growth factor to airway hyperresponsiveness and inflammation model of toluene disocyanate-induced asthma. *J Immunol* 2002; 168(7): 595-600. DOI: [10.4049/jimmunol.168.7.3595](https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.7.3595).
31. Simcock DE, Kanabar V, Clarke GW et al. Proangiogenic activity in bronchoalveolar lavage fluid from patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(2): 146-53. DOI: [10.1164/rccm.200701-0420C](https://doi.org/10.1164/rccm.200701-0420C).
32. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM et al. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2): 185-92. DOI: [10.1513/pats.200708-137MG](https://doi.org/10.1513/pats.200708-137MG).
33. Canapari CA, Hoppin AG, Kinane TB et al. Relationship between sleep apnea, fat distribution and insulin resistance in obese children. *J Clin Sleep Med* 2011; 7(3): 268-73. DOI: [10.5664/JCSM.1068](https://doi.org/10.5664/JCSM.1068).
34. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005; 99(4): 1592-9. DOI: [10.1152/japplphysiol.00587.2005](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00587.2005).
35. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep disordered breathing. The university of Wisconsin Sleep & Respiratory Research Group. *J Allergy Clin Imm* 1997; 99(2): S757-62. DOI: [10.1016/s0091-6749\(97\)70124-6](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70124-6).
36. Sharf MB, Cohen AP. Diagnosis and treatment implications of nasal obstruction in snoring and obstructive sleep apnea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81(4): 279-87. DOI: [10.1016/S1081-1206\(10\) 63120-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10) 63120-1).
37. Ishizuka T, Hisada T, Kamide Y et al. The effects of concomitant GERD, dyspepsia and rhinosinusitis on asthma symptoms and FeNO in asthmatic patients taking controller medications. *J Asthma Allergy* 2014; 7: 131-9. DOI: [10.2147/JAA.S67062](https://doi.org/10.2147/JAA.S67062).
38. Mastronade JG. Is there a relationship between GERD and asthma? *Gastroenterol Hepatol* 2012; 8(6): 401-3.
39. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG et al. Temporal associations between coughing or wheezing and acid reflux in asthmatics. *Gut* 2001; 49: 767-72. DOI: [10.1136/gut.49.6.767](https://doi.org/10.1136/gut.49.6.767).
40. Gislason T, Janson C, Vermeire P et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population -based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002; 21(1): 158-63. DOI: [10.1378/chest.121.1.158](https://doi.org/10.1378/chest.121.1.158).
41. Emilsson OI, Bengtsson A, Franklin KA et al. Nocturnal gastroesophageal reflux, asthma and symptoms of obstructive sleep apnea: a longitudinal general population study. *Eur Respir J* 2012. 41(6):1347-54. DOI: [10.1183/09031936.00052512](https://doi.org/10.1183/09031936.00052512).
42. Salles C, Ramos RT, Machado SM et al. Obstructive Sleep apnea and asthma. *J Bras Pneumol* 2013; 39(5): 604-612. DOI: [10.1590/S1806-37132013000500011](https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000500011).
43. Yigla M, Tov N, Solomonov A et al. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma* 2003; 40: 865-71. DOI: [10.1081/jas-120023577](https://doi.org/10.1081/jas-120023577).
44. Teodorescu M, Consens FB, Bria WF et al. Predictors of habitual snoring and obstructive sleep apnea risk in patients with asthma. *Chest* 2009; 135(5): 1125-32. DOI: [10.1378/chest.08-1273](https://doi.org/10.1378/chest.08-1273).
45. Kakkar RK, Berry RB. Asthma and obstructive sleep apnea: at different ends of the same airway? *Chest* 2009; 135: 1115-6. DOI: [10.1378/chest.08-2778](https://doi.org/10.1378/chest.08-2778).
46. Bonsignore MR, Saaresranta T et Riha RL. Sex differences in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev* 2019 Nov 6 ; 28(154) : 190030. DOI: 10.1183/16000617.0030-2019. PMID : 31694839.
47. Anttalainen U, Saaresranta T, Kalleinen N et al. Gender differences in age and BMI distributions in partial upper airway obstruction during sleep. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 159(2): 219-226. DOI: 10.1016/j.resp.2007.07.007.
48. Polo O, Brissaud L, Fraga J et al. Partial upper airway obstruction in sleep after uvulopalato-pharyngoplasty. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115(11):1350-54. DOI: 10.1001/archotol.1989.01860350084020.
49. Barewal RM. Obstructive sleep apnea. The role of gender in prevalence, symptoms and treatment success. *Clin North America* 2019; 63(2), 297-308. DOI 10.1016/J.cden. 2018.11.009.
50. Chaouki F, Djebbar A. SAHOS féminin : Quelles particularités ? *Rev Mal Respi* 2020, 12(1) : 28-9. DOI: 10.1016/J.rmra.2019.11.045.
51. Izci-Balserak B, Keenan BT, Corbitt C et al. Changes in sleep characteristics and breathing parameters during sleep in early and late pregnancy. *J Clin Sleep Med* 2018; 14 (7):1161-1168. DOI: 10.5664/ jcsm.7216.
52. Gaki E, Paptheodorou G, Ischaki E et al. Leukotriene E (4) in urine in patients with asthma and COPD- The effect of smoking habit. *Resp Med* 2007; 101: 826-32. DOI: [10.1016/j.rmed.2006.06.031](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.06.031).
53. Chaouki F. Profil des asthmatiques présentant un Syndrome d'Apnées Hypopnées Obstructives du Sommeil. Thèse DESM 2017. Université Batna 2, 1-270.
54. Ryan S, McNicholas WT. Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS. *Arch Physiol Biochem* 2008, 114(4); 261-66. DOI: [10.1080/13813450802307337](https://doi.org/10.1080/13813450802307337).
55. TenBrike A, Sterk PJ, Masclee AAM et al. Risk factors of frequent exacerbation in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 812-18. DOI: [10.1183/09031936.05.00037905](https://doi.org/10.1183/09031936.05.00037905).
56. Eckert DJ, Catcheside PG, Stadler DL, McDoonald R, Hlavac MC, McEvoy RD. Acute sustained hypoxia suppresses the cough reflex in healthy subjects. *Am J respir Crit Care Med* 2006, 173(5): 506-11. DOI: [10.1164/rccm.200509-1455OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1455OC).