

# Comorbidités métaboliques et cardiovasculaires associées aux troubles du sommeil

Des études de cohorte et plusieurs données physiologiques suggèrent qu'un lien pourrait exister entre privation chronique de sommeil d'une part et obésité, diabète de type 2 et hypertension artérielle d'autre part. Une relation qui doit être confirmée par d'autres études.

Virginie Bayon, Jean-Pierre Laaban, Damien Léger \*

L'association des principaux troubles du sommeil à certaines comorbidités n'est pas nouvelle et fait même parfois partie des critères diagnostiques de ces pathologies du sommeil.

Ainsi, l'insomnie, qui touche un Français sur 5 (v. p. ... Léger), est-elle fréquemment associée à des troubles psychiatriques tels qu'anxiété et dépression. En effet, parmi les plaintes d'insomnie, 10,8% seraient en rapport avec un syndrome dépressif et 33,1% avec un trouble anxieux.<sup>1</sup> Chez les patients apnéiques et les narcoleptiques, les troubles de l'humeur sont aussi très fréquents. Dans une étude réalisée sur un groupe de 4 060 sujets, 21,8% des patients apnéiques avaient un syndrome dépressif et 16,7% un niveau d'anxiété élevé.<sup>2</sup>

De même, la comorbidité cardiovasculaire en relation avec les troubles respiratoires durant le sommeil, et principalement le syndrome d'apnées obstructives du sommeil, a été beaucoup étudiée et est actuellement admise (v. p. ... Levy). Les recherches récentes ont permis de reconnaître le syndrome d'apnées du sommeil comme

## CE QUI EST NOUVEAU

- Les associations possibles entre durée de sommeil, obésité, diabète de type 2 et hypertension artérielle.
- L'hypothèse d'un mécanisme hormonal : rôle de la leptine et de la ghréline.
- Rôle à la fois des longues et des courtes durées de sommeil sur les pathologies métaboliques et cardiovasculaires.

facteur prédictif indépendant de mortalité cardiovasculaire. Il est également considéré comme un facteur de risque coronarien indépendant. Les données actuelles sont aussi en faveur d'une relation de causalité entre les troubles respiratoires nocturnes et les maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle, les maladies athéromateuses, les troubles du rythme cardiaque et les accidents vasculaires cérébraux.<sup>3</sup>

\* Centre du sommeil et de la vigilance et service de pneumologie réanimation, centre de référence hypersomnies rares, Hôtel-Dieu, faculté de médecine Paris-Descartes, 75181 Paris Cedex 04. Courriel : virginie.bayon@htd.aphp.fr

Plus récemment, l'attention s'est portée sur les liens possibles entre privation chronique de sommeil et conséquences métaboliques (obésité, diabète de type 2, hypertension artérielle). Ces associations ont en effet des bases physiologiques, moléculaires, comportementales et épidémiologiques.

## SOMMEIL, POIDS ET OBÉSITÉ

Le développement de l'obésité chez l'adulte et l'enfant est une préoccupation de santé publique qui fait l'objet de programmes nationaux de prévention (Plan national nutrition santé 2006-2010). La diminution du temps de sommeil par 24 heures dans les groupes d'adolescents et d'adultes au travail est moins connue mais a fait l'objet de travaux de référence.<sup>4,5</sup> Depuis un siècle environ, la durée moyenne de sommeil a diminué de 1 à 2 heures par jour ; certains auteurs considèrent que nous vivons dans une « société privée de sommeil ». Il est possible qu'un lien existe entre privation chronique de sommeil et obésité, et cette hypothèse repose sur des bases aussi bien biologiques et comportementales qu'épidémiologiques.

– **Sur le plan épidémiologique**, plusieurs études récentes ont retrouvé une association entre la diminution de la durée du temps de sommeil et l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC). Une étude de cohorte de 68 183 femmes, suivies pendant 16 ans à partir de 1986, montrait une augmentation modérée de la prise de poids et de l'incidence de l'obésité dans le groupe dormant moins de 6 heures par nuit.<sup>6</sup> Dans une étude ultérieure réalisée sur 1 772 patients âgés de plus de 15 ans, une relation inverse et statistiquement significative était retrouvée entre durée de sommeil rapportée et obésité. Les sujets rapportant des durées de sommeil supérieures à 9 heures avaient moins de risque d'obésité que ceux qui rapportaient une durée de sommeil inférieure à 6 heures par nuit.<sup>7</sup> De même, en 2005, l'étude des données épidémiologiques obtenues à partir de la cohorte de la *National Health and Nutrition Examination Survey* a montré des différences significatives entre les durées de sommeil et le poids chez les sujets âgés de 32 à 49 ans. En effet, parmi les patients obèses (IMC > 30), un pourcentage plus élevé de patients dormant moins de 7 heures par nuit était retrouvé par rapport aux groupes des sujets sans surpoids (IMC < 25). Ces différences n'étaient pas significatives pour les tranches d'âge de 50 à 86 ans.<sup>8</sup> Une autre étude a mis en évidence des résultats similaires parmi un échantillon de 3 158 patients vivant dans la région de Detroit (États-Unis). La prévalence globale de l'obésité dans cet échantillon était de 24,8 % et était plus élevée chez les patients ayant des temps de sommeil inférieurs à 6 heures par nuit après ajustement sur l'âge, le sexe, le statut socio-économique, les ronflements, le diabète, l'hypertension artérielle et la consommation d'alcool.<sup>9</sup> Enfin, l'étude d'une cohorte en milieu rural (*Keokuk County Rural Health*

*Cohort Study*) menée de 1999 à 2004 a également retrouvé une association négative entre durée de sommeil et obésité après ajustement notamment sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, les symptômes dépressifs, le ronflement, le statut marital et la consommation d'alcool.<sup>10</sup>

– **Sur le plan biologique**, il a été démontré, d'abord de façon expérimentale, que la durée de sommeil influait sur les sécrétions hormonales et sur les mécanismes de régulation de l'appétit et des dépenses énergétiques.<sup>11-13</sup> La leptine, hormone sérique sécrétée par les adipocytes, exerce une action au niveau de l'hypothalamus pour réduire la prise alimentaire et stimuler la dépense énergétique. Une diminution de la sécrétion de cette hormone est observée après privation partielle de sommeil. En parallèle à cette diminution, une augmentation du taux de ghréline, hormone peptidique sécrétée par l'estomac qui stimule au contraire l'appétit et la production des graisses, est retrouvée. Ces résultats ont été observés à partir d'un groupe de 12 patients masculins âgés de  $22 \pm 2$  ans, avec un IMC moyen de  $23,6 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>, et dont les profils de sécrétion en leptine et ghréline ont été analysés après diminution du temps de sommeil à 4 heures pendant 2 nuits, et après allongement du temps de sommeil à 10 heures pendant 2 nuits consécutives également. Dans cette étude,<sup>11</sup> la restriction de sommeil est associée à une augmentation de la faim et de l'appétit. Durant la période restreinte de sommeil, l'augmentation de l'appétit est corrélée à l'augmentation du ratio ghréline/leptine.<sup>11</sup> Un autre travail récent portant sur un plus grand nombre d'individus a permis de confirmer ces observations. Sur un groupe de 1 024 volontaires, la baisse du temps de sommeil était associée de façon proportionnelle à une augmentation de l'IMC. Chez les sujets ayant des durées moyennes de sommeil faibles, 5 heures par nuit, le taux de leptine était réduit et celui de ghréline augmenté par rapport aux sujets ayant en moyenne 8 heures de sommeil. Les modifications de ces facteurs endocriniens entraîneraient ainsi une majoration de l'appétit responsable d'une augmentation de l'IMC observée en cas de diminution du temps de sommeil.<sup>14</sup> De plus, la restriction du temps de sommeil semble responsable d'une activation du système nerveux sympathique, d'une baisse de la tolérance au glucose et d'une augmentation de la cortisolémie le soir. Ces résultats ont été notamment mis en évidence expérimentalement chez 11 patients suivis pendant 6 jours avec restriction de la durée de sommeil à 4 heures par nuit durant la période de l'étude.<sup>12,13</sup>

– **Sur le plan comportemental**, enfin, la réduction du temps de sommeil s'accompagne au cours de la journée qui suit d'une augmentation de la somnolence qui favoriserait une réduction de l'exercice physique. On sait que le manque d'exercice physique est un facteur d'obésité. Si la baisse du temps de sommeil est susceptible d'avoir un lien avec l'obésité, il est également certain que l'obésité en elle-même retentit sur le sommeil et sa qualité. En effet,

les patients obèses ont fréquemment plus de difficultés à trouver une literie adaptée, ce qui explique les problèmes de confort au niveau du sommeil. De plus, les conséquences de l'obésité, notamment rhumatologiques et digestives, perturbent le sommeil en raison des douleurs nocturnes liées à l'arthrose ou à un reflux gastro-œsophagien par exemple.

## SOMMEIL ET DIABÈTE DE TYPE 2

La durée de sommeil semble aussi avoir une influence sur le diabète de type 2. La restriction partielle de sommeil entraînerait des altérations dans la régulation du métabolisme glucidique. Cette hypothèse a également des bases biologiques et épidémiologiques.

– **Sur le plan biologique**, certains auteurs ont démontré qu'une privation partielle de sommeil pendant 5 jours était associée à une réduction de 40% de la tolérance au glucose et une réduction de 30% du pic d'insuline en réponse au glucose.<sup>13</sup> Ces résultats ont été confirmés par une étude randomisée : après restriction de sommeil, la glycémie le matin est plus élevée et le taux d'insuline plus bas qu'après extension de la durée de sommeil.<sup>15</sup> Ces résultats suggèrent des effets néfastes de la réduction du temps de sommeil sur le métabolisme glucidique.

– **Sur le plan épidémiologique**, une augmentation de la prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose est retrouvée dans plusieurs études faites sur des groupes de sujets ayant des temps de sommeil moyens faibles (< 6 heures) et chez ceux ayant des durées moyennes de sommeil augmentées (> 9 heures).

En 2005, une équipe a étudié la relation entre la durée habituelle de sommeil, évaluée à l'aide d'un questionnaire standardisé, et l'existence d'un diabète ou d'une intolérance au glucose chez 722 hommes et 764 femmes âgés de 53 à 93 ans.<sup>16</sup> Dans cette étude, la durée moyenne de sommeil était de 7 heures, et une augmentation de la prévalence du diabète et de l'intolérance au glucose était retrouvée chez les sujets ayant des durées de sommeil soit inférieures à 6 heures, soit supérieures à 9 heures. Une étude précédente avait déjà mis en évidence des résultats similaires sur la relation entre diabète et durée de sommeil au sein d'une cohorte de 70 026 femmes, suivies de 1986 à 1996. Dans cette étude, courte et longue durées de sommeil étaient associées à un risque accru de diabète.<sup>15</sup>

Cependant, si les modifications endocrines observées en cas de privation aiguë de sommeil peuvent expliquer l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 et de la résistance à l'insuline chez les courts dormeurs, par l'intermédiaire notamment de l'augmentation de l'activité du système sympathique et de la prise de poids, les mécanismes expliquant cette augmentation également retrouvée chez les longs dormeurs sont mal connus.<sup>16-18</sup>

La durée de sommeil interviendrait aussi dans l'équilibre glycémique chez le patient diabétique. Sur 161 parti-

cipants diabétiques de type 2, la relation entre la durée et la qualité du sommeil (évaluée par l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh) et le contrôle glycémique (évalué par l'hémoglobine glyquée) a été étudiée.<sup>19</sup> Dans cet échantillon de patients, une dette de sommeil et une mauvaise qualité de sommeil étaient associées à un mauvais contrôle de la glycémie après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC, la quantité d'insuline reçue et la présence de complications majeures liées au diabète.<sup>19</sup>

## SOMMEIL ET HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Une étude récente<sup>20</sup> montre qu'une durée de sommeil supérieure ou inférieure à une valeur médiane de 7 à 8 heures est associée à une prévalence accrue d'hypertension artérielle, en particulier pour une durée de sommeil inférieure à 6 heures. Ces données ont été recueillies au sein d'une cohorte de sujets suivis dans le cadre d'une étude prospective sur les conséquences cardiovasculaires du syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Les mécanismes possibles pouvant expliquer cette observation seraient l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique, l'altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire et l'élévation du cortisol retrouvées dans les privations aiguës de sommeil.<sup>20</sup>

Par ailleurs, une étude longitudinale<sup>21</sup> a montré qu'une durée de sommeil inférieure à 5 heures par nuit était associée de façon significative à une augmentation du risque d'hypertension artérielle. Cette association persisterait après contrôle des facteurs obésité et diabète. Les mécanismes retenus pour expliquer ce lien seraient l'élévation de l'activité du système nerveux autonome et la rétention sodée.<sup>21</sup>

Les insomniaques semblent également avoir plus de comorbidités cardiovasculaires que les bons dormeurs. Une étude comparant 240 insomniaques sévères à 391 bons dormeurs montre que les insomniaques consomment significativement plus de médicaments à visée cardiovasculaire (odds ratio [OR] = 1,57) et en particulier les traitements bêtabloquants (OR = 1,28), anti-arythmiques et anticoagulants (OR = 2,4) et phlébotoniques (OR = 3,15).<sup>22</sup>

## POUR LA PRATIQUE

- L'importance de l'évaluation plus fréquente de la durée de sommeil lors d'une consultation de médecine générale et de la recherche de troubles du sommeil.
- L'influence du sommeil sur l'équilibre glycémique d'un patient diabétique.
- Le rôle de la durée de sommeil sur les pathologies métaboliques et cardiovasculaires.

