

# Privation de sommeil : effets métaboliques et cardio-vasculaires

## *Sleep deprivation: metabolic and cardiovascular effects*

Jean-Louis Pépin\*

POINTS FORTS

- » La privation de sommeil est un facteur important de prise de poids.
- » Mais la privation de sommeil augmente aussi le risque de diabète de type 2, d'hypertension artérielle, de syndrome métabolique.
- » L'insomnie chronique, en tant que pathologie du sommeil, augmente également le risque métabolique et cardio-vasculaire.
- » Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil entraîne une suppression du sommeil lent profond et une hypoxie sans doute impliquée dans une morbidité cardio-vasculaire accrue.
- » Enfin, la privation de sommeil produit une inflammation de bas grade, responsable de dysfonction endothéliale.
- » La prise en charge de l'obèse passe par une prise en compte de la durée et de la qualité du sommeil.

**Mots-clés:** Sommeil – Privation de sommeil – Cardio-vasculaire – Métabolique.

**Keywords:** Sleep – Sleep deprivation – Cardiovascular – Metabolic.

Chez l'homme normal, le sommeil s'organise en quatre à cinq cycles d'environ 90 minutes chacun. Ces cycles débutent par un sommeil lent léger (stades I-II) et un sommeil lent profond (stades III-IV), qui est plus particulièrement prédominant chez les sujets jeunes en début de nuit (*figure 1*). Le sommeil lent profond est associé sur le plan hormonal à la survenue du principal pic de GH. Sur le plan cardio-vasculaire, il existe au cours du sommeil lent profond une hypertension vagale, une baisse de la pression artérielle et une réduction de la fréquence cardiaque qui traduisent une diminution de l'activité sympathique et de la production de catécholamines (1). Chaque cycle de sommeil se termine par une période de sommeil paradoxal qui prédomine en fin de nuit (*figure 1*). Le temps de sommeil total (TST) chez un sujet normal d'âge moyen est le plus fréquemment proche de 7 heures par 24 heures. La restriction volontaire ou subie de sommeil est une

situation de plus en plus fréquente dans les sociétés occidentales (2). Du fait des changements de mode de vie, la durée de sommeil a diminué de pratiquement deux heures au cours du xx<sup>e</sup> siècle. Lors d'une enquête réalisée en 2008 par l'Institut national de la prévention et de l'éducation pour la santé, 47% des sujets entre 25 et 45 ans ont considéré ne pas dormir suffisamment et accumuler une dette en sommeil. La dette de sommeil chronique et prolongée survient donc essentiellement pour des raisons sociales ou sociétales, mais elle est également associée à un certain nombre de pathologies particulières diminuant la quantité ou la qualité du sommeil. On peut citer l'insomnie mais également le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) ou le syndrome des jambes sans repos (SJSR). Il existe également un certain nombre de situations professionnelles, comme le travail posté, qui sont associées à une dette de sommeil chronique et prolongée.

Au cours de cette revue nous allons tout d'abord examiner les arguments épidémiologiques pour une association morbide entre dette en sommeil et troubles métaboliques et cardio-vasculaires. Nous verrons quels sont les mécanismes aigus ou chroniques métaboliques et cardio-vasculaires associés à la privation de sommeil. Enfin, nous examinerons quelles implications peuvent être tirées de ces éléments épidémiologiques et mécanistiques en termes de prévention dans la société en général et au cours de différentes pathologies.

### Arguments épidémiologiques pour une association morbide entre dette en sommeil et troubles métaboliques ou cardio-vasculaires

#### Obésité et privation de sommeil

La réduction de la durée de sommeil est significativement associée, en général, avec la survenue de l'obésité. Cela a été démontré chez l'adulte mais également chez l'enfant. Cette relation entre obésité et durée courte de sommeil persiste après ajustement pour tous les facteurs confondants habituels reliés à l'obésité, c'est-

\* Laboratoire du sommeil et EFCR, pôle PMAC et pôle rééducation et physiologie, CHU de Grenoble. Inserm-ER17, laboratoire HP2, faculté de médecine de Grenoble, La Tronche.

à-dire la prise alimentaire, le niveau d'activité, le temps passé devant la télévision ou devant les jeux vidéos. La courbe qui relie obésité et durée de sommeil est, en fait, une courbe en U (3). L'obésité est associée à la durée de sommeil, à la fois pour les courtes durées de sommeil correspondant à une privation de sommeil et pour les longues durées de sommeil qui, elles, correspondent à des pathologies du sommeil associées comme le SAS. Le lien entre obésité et durée de sommeil est multinational et multiculturel. Une méta-analyse réalisée chez l'adulte et regroupant plus de 100 000 sujets provenant de tous les continents du monde retrouve cette relation significative entre réduction de la durée de sommeil et obésité (4). De manière plus anecdotique, mais assez démonstrative sur le plan du mécanisme, il a été montré que dans les 6 mois suivant un accouchement, la prise de poids substantielle qui persiste au-delà de la grossesse est associée à des durées de sommeil inférieures à 5 heures (5). Un an après le post-partum, les femmes dont les bébés dorment de manière satisfaisante et qui sont peu réveillées vont perdre le poids acquis au cours de la grossesse alors que celles dont les bébés continuent à avoir des troubles du sommeil ont plus de risque de garder un surplus de poids significatif au-delà de leur grossesse (5).

### Privation de sommeil et survenue d'un diabète de type 2

Une durée de sommeil inférieure à 5 heures mais également une insomnie avec des difficultés à initier (insomnie d'endormissement) et/ou à maintenir son sommeil (insomnie de maintien du sommeil) sont associées à la survenue d'un diabète de type 2 incident. Lors d'une étude en population générale incluant 2 663 sujets d'âge moyen, le risque de survenue d'un diabète au cours des 12 ans de suivi était multiplié par trois en cas de durée de sommeil inférieure à 5 heures et par 7 en cas de difficultés à s'endormir ou à maintenir son sommeil (6). L'augmentation du risque de diabète incident a été confirmée par plusieurs autres études et cela restait vrai après ajustement pour les autres facteurs de risque pour le diabète de type 2, c'est-à-dire l'hypertension, le tabagisme, le tour de taille et le niveau d'éducation.

### Privation de sommeil et risque d'hypertension artérielle

J.E. Gangwisch et al. (7) ont montré à partir d'une cohorte de 4 810 sujets que l'existence d'une hypertension artérielle incidente développée sur une période de suivi de 10 ans était significativement augmentée chez des sujets ayant une durée de sommeil inférieure

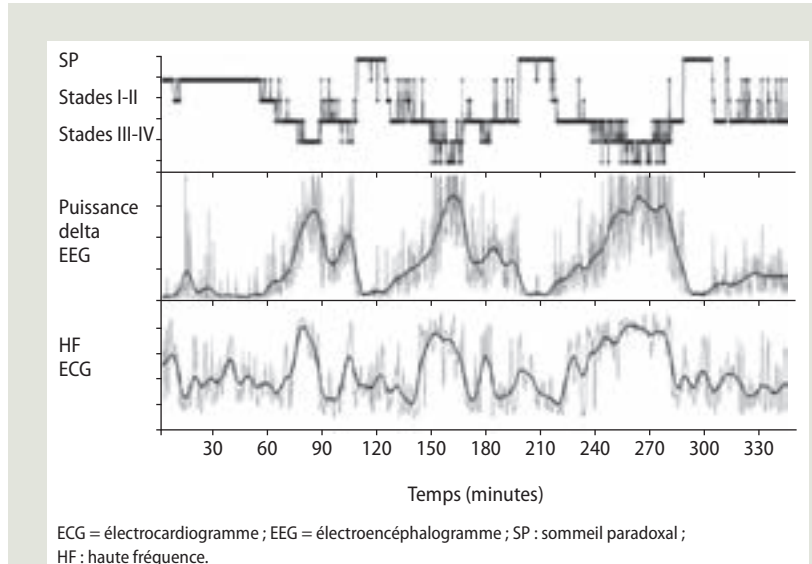


Figure 1. Organisation du sommeil normal et activité du système nerveux autonome (d'après 1).

ou égale à 5 heures. Cela était particulièrement vrai pour les sujets âgés de 32 à 59 ans, chez lesquels le risque d'hypertension artérielle était multiplié par 2. Cette association morbide restait significative après ajustement pour tous les autres facteurs confondants.

### Privation de sommeil et syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est associé à une augmentation du risque cardio-vasculaire en termes, à la fois, de décès incidents et de nouveaux événements cardio-vasculaires. Une durée de sommeil inférieure à 6 heures est significativement associée au pourcentage de syndromes métaboliques retrouvés dans une population d'âge moyen (30 à 54 ans) [8]. Cela n'était pas vrai pour tous les éléments du syndrome métabolique mais était significativement retrouvé pour la glycémie et pour l'adiposité viscérale (8).

### Privation de sommeil associée à une pathologie du sommeil

En dehors de la privation chronique de sommeil induite par le mode de vie, certaines pathologies du sommeil, très courantes, participent chez de nombreux patients à la réduction du temps effectif de sommeil.

✓ **L'insomnie** est la pathologie du sommeil la plus fréquente. On estime que 20% de la population française présentent une insomnie chronique plus ou moins sévère. L'insomnie chronique a été longtemps considérée comme non associée à des problèmes médi-

## DOSSIER THÉMATIQUE

caux significatifs. En fait, des associations morbides surviennent en corrélation avec l'insomnie. Sur une population américaine de plusieurs centaines de milliers de sujets, il a été montré que les courtes durées de sommeil associées à l'insomnie conduisent à la survenue significativement plus fréquente d'une hypertension artérielle, d'une obésité, d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance cardiaque. Il s'agit d'un argument indirect supplémentaire en faveur d'un lien entre courte durée de sommeil et problèmes cardio-vasculaires et métaboliques.

✓ Le **syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)** correspond à la répétition de collapsus pharyngés survenant au cours du sommeil. Chaque épisode d'obstruction pharyngée s'accompagne d'une désa-

turation en oxygène et se termine par un microéveil. Le sommeil lent profond est supprimé et on se trouve donc dans une situation de privation chronique de sommeil. Les patients porteurs d'un SAOS sont donc exposés à une hypoxie intermittente, une fragmentation et une privation de sommeil. L'association du SAS avec l'hypertension artérielle, l'insuffisance coronaire, les troubles du rythme cardiaque est maintenant bien établie et semble très probable pour les accidents vasculaires cérébraux et, plus globalement, la mortalité cardio-vasculaire. Le SAOS semble également constituer un facteur de risque significatif pour la survenue d'un diabète de type 2. Parmi les stimuli associés au SAS, la privation de sommeil participe très certainement à sa morbidité cardio-vasculaire et métabolique.

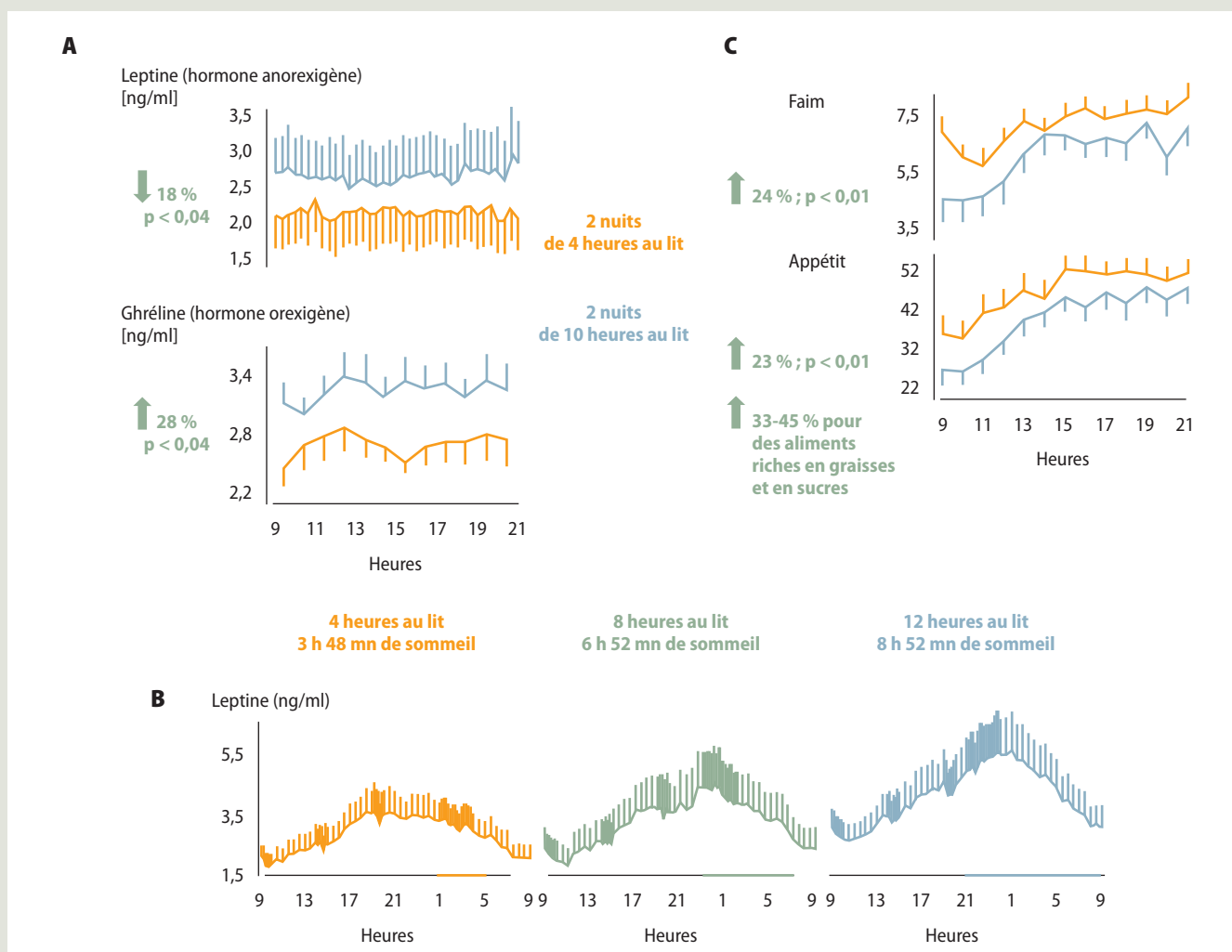


Figure 2. Modifications neuro-endocriniennes de l'appétit et de la prise alimentaire (d'après 2, 9 et 10).

## Les modifications aiguës ou chroniques expliquant les conséquences métaboliques et cardio-vasculaires associées à la privation de sommeil

### Impact de la durée du sommeil sur la régulation neuro-endocrinienne de l'appétit

Les expériences chez le sujet sain ont montré que la privation de sommeil augmente la production de ghréline orexigène alors qu'elle diminue la production de leptine anorexigène (figure 2A) [2, 9]. Il existe une relation dose-réponse entre le profil des 24 heures de la leptine et la durée de sommeil (figure 2B) [2, 9, 10]. La sensation de faim et l'appétit sont également augmentés avec une préférence pour les aliments gras et sucrés (figure 2C) [2, 9]. Cette augmentation de 24 % de la faim et de l'appétit se traduit par une augmentation de prise calorique, qui correspond à un excès calorique de 350 à 500 kcal par jour, ce qui, pour un adulte jeune et sédentaire de poids normal est susceptible d'entraîner une prise de poids conséquente.

### Impact de la durée du sommeil sur le métabolisme glucidique

Après une semaine de temps passé au lit limité à 4 heures, les sujets sains vont avoir une réponse bêta-pancréatique réduite, une diminution de la sensibilité à l'insuline et une altération de la tolérance au glucose (11). Une privation limitée au sommeil lent profond sans réduction du temps de sommeil total produit les mêmes effets (12, 13). Cela suggère que la disparition du sommeil lent profond telle qu'on la rencontre chez les sujets âgés ou au cours du SAS est un facteur prédisposant à la survenue d'un diabète (12, 13).

### Activation sympathique et baisse nocturne de la pression artérielle

L'un des mécanismes invoqués pour les modifications du métabolisme glucidique est l'augmentation de l'activité sympathique liée à la privation de sommeil. Cette activation sympathique associée à la réduction du temps de sommeil a été mise en évidence par différentes méthodes, comme la variabilité de la fréquence cardiaque ou la mesure de l'activité sympathique à destinée musculaire par microneurographie du nerf péronier. Cette activation sympathique est associée à des modifications de la pression artérielle. Des sujets hypertendus dont la pression artérielle chute habituellement la nuit ("dippers") vont évoluer vers un statut "non-dipper" après privation de sommeil (14). L'absence de baisse de la pression artérielle nocturne constitue un facteur pronostique péjoratif aussi bien au cours du diabète que de l'hypertension artérielle.

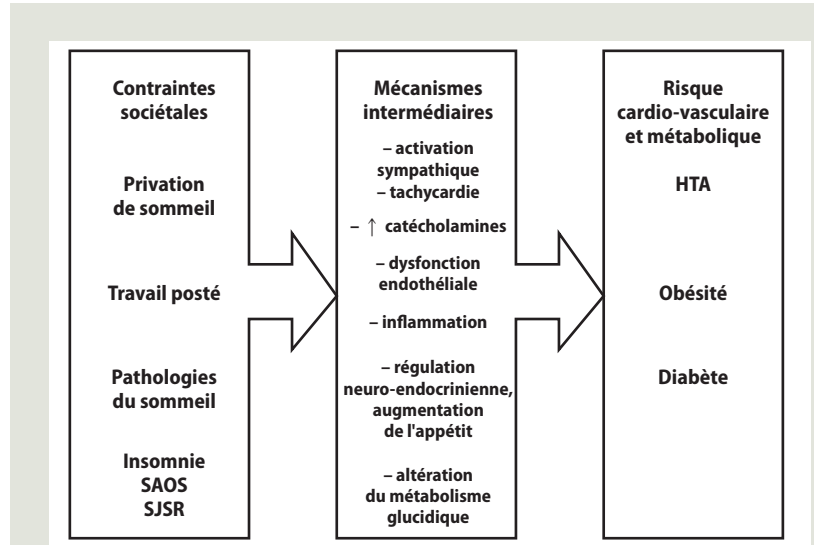


Figure 3. Étiologies de la privation de sommeil, mécanismes intermédiaires et morbidités démontrées. SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil ; SJSR : syndrome des jambes sans repos.

### Privation de sommeil et inflammation (15)

La privation de sommeil joue probablement un rôle important dans la survenue d'une inflammation de bas grade, qui est l'un des mécanismes essentiels de survenue des maladies cardio-vasculaires. Cette inflammation est le point de départ d'une dysfonction endothéliale et d'une athérosclérose précoce. Une seule nuit de privation de sommeil chez des sujets sains augmente la production par les monocytes de cytokines pro-inflammatoires comme IL-6 ou TNF $\alpha$  ainsi que l'activation de NF $\kappa$ B et donc de toute la cascade inflammatoire (16). Dans une cohorte récente (n > 4 600), la relation entre durée de sommeil et marqueurs inflammatoires (CRP ultrasensible et IL-6) n'existait que chez les femmes.

La figure 3 résume les données mécanistiques et épidémiologiques disponibles à ce sujet. Une privation de sommeil d'origine sociale est quasi systématique dans nos sociétés mais elle sera plus marquée chez certains individus du fait de leur mode de vie ou de leur activité professionnelle (travail posté). Certaines pathologies du sommeil, comme le SAS ou l'insomnie chronique, sont très fréquentes et viennent aggraver cette privation de sommeil. Il a récemment été suggéré que l'existence d'une association entre insomnie et SAOS augmentait leurs comorbidités cardio-vasculaires et métaboliques respectives par le biais de la sévérité de la privation de sommeil (17). La privation de sommeil stimule l'activité sympathique, altère le métabolisme du glucose, modifie la prise alimentaire, limite la chute nocturne de la pression artérielle et produit une inflammation de bas grade génératrice

## DOSSIER THÉMATIQUE

de dysfonction endothéliale. Ces mécanismes intermédiaires induits par la privation de sommeil permettent de comprendre les liens épidémiologiques entre la réduction du temps de sommeil et l'obésité, le diabète et les maladies cardio-vasculaires.

### Quelles implications pratiques ?

En population générale et, plus particulièrement chez l'enfant, des campagnes de sensibilisation sont nécessaires pour identifier auprès du public la durée de sommeil comme un des éléments clés de la prévention

de l'obésité et des maladies cardio-vasculaires et métaboliques. La sieste, quand elle est possible, a été démontrée comme capable de limiter l'inflammation et l'hyperactivité sympathique associée à une privation de sommeil survenue la nuit précédente. Elle est donc à recommander.

Au cours de la surveillance de patients diabétiques ou porteurs de maladies cardio-vasculaires, l'interrogatoire devra s'attacher à rechercher la durée de sommeil. Obtenir une durée de sommeil suffisante est un des éléments de la prise en charge, au même titre que l'exercice d'une activité physique ou le respect des règles d'hygiène alimentaire. ■

## RÉFÉRENCES

1. Jurysta F, Van de Borne P, Migeotte PF et al. A study of the dynamic interactions between sleep EEG and heart rate variability in healthy young men. *Clin Neurophysiol* 2003;114(11):2146-55.
2. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(5):253-61.
3. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Medicine* 2004;1(3):e62.
4. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* 2008;31(5):619-26.
5. Gunderson EP, Rifas-Shiman SL, Oken E et al. Association of fewer hours of sleep at 6 months postpartum with substantial weight retention at 1 year postpartum. *Am J Epidemiol* 2008;167(2):178-87.
6. Mallon L, Broman JE, Hetta J. High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diabetes Care* 2005;28(11):2762-7.
7. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47(5):833-9.
8. Hall MH, Muldoon MF, Jennings JR, Buysse DJ, Flory JD, Manuck SB. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep* 2008;31(5):635-43.
9. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004;141(11):846-50.
10. Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5762-71.
11. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354(9188):1435-9.
12. Tasali E, Leproult R, Spiegel K. Reduced sleep duration or quality: relationships with insulin resistance and type 2 diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51(5):381-91.
13. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(3):1044-9.
14. Lusardi P, Zoppi A, Preti P, Pesce RM, Piazza E, Fogari R. Effects of insufficient sleep on blood pressure in hypertensive patients: a 24h study. *Am J Hypertens* 1999;12(1Pt1):63-8.
15. Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewert HK. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51(4):294-302.
16. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006;166(16):1756-62.
17. Beneto A, Gomez-Siurana E, Rubio-Sanchez P. Comorbidity between sleep apnea and insomnia. *Sleep Med Rev* 2009;13(4):287-93.

Prochain dossier thématique à paraître en mars 2010

**“Hormones et relations humaines”**

Coordination : Estelle Louiset (Rouen)