

Apnée du sommeil et diabète type 2 : ce qu'il faut connaître

M. Ammi, L. Lattafi, A. Mammeri, S. Grine, M. Lebdjiri, N. Ait Said, S. Zekri, A. Tebaibia

Service de médecine interne, EPH Elbiar

I. INTRODUCTION

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est une pathologie fréquente caractérisée par un collapsus répété du pharynx au cours du sommeil responsable d'une hypoxémie intermittente, d'une fragmentation de sommeil et d'importantes modifications des pressions intrathoraciques liées aux efforts respiratoires^[1]. Le SAOS est une pathologie grave en tant que facteur de risque cardiovasculaire majeur^[1] mais aussi à cause de ses répercussions diurnes : somnolence, troubles de la mémoire et altération de la fonction cognitive^[2]. Le SAOS concerne 2 à 4% de la population adulte et sa prévalence ne cesse d'augmenter^[3], les dernières enquêtes épidémiologiques en population générale permettent d'estimer qu'environ 6 % des femmes et 13 % des hommes adultes sont potentiellement atteints d'un SAOS cliniquement significatif^[4]. D'autre part le diabète est une véritable maladie cardiovasculaire de part la sévérité des complications cardiaques, cérébrales et vasculaires périphériques et leur fréquence qui sont deux à trois plus importantes que chez le sujet non diabétique.

Le SAOS et le diabète sont fréquemment associés en raison d'un facteur de risque commun qui est l'obésité et surtout l'obésité abdominale, ils partagent donc une prévalence comparable et les mêmes risques cardiovasculaires. Compte tenu du nombre de patients diabétiques en augmentation constante, de la relation de ces deux affections avec l'obésité, des risques cardiovasculaires associés, le SAOS est devenu une préoccupation importante pour les médecins prenant en charge des patients diabétiques.

II. PRÉVALENCE DU DIABÈTE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SAOS

Des études récentes ont permis de mieux préciser la prévalence du diabète chez le sujet atteint de SAOS. Dans une étude prospective de Reichmuth et al., portant sur 1 300 sujets avec un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 30 kg/m², la prévalence du diabète connu était de 14,7 % lorsque l'index d'apnée hypopnée (IAH) était supérieur à 15 par heure, contre 2,8 % en absence de SAOS. Après ajustement à l'âge, à l'IMC et au sexe, le risque relatif de diabète restait élevé à 2,3 lorsque l'IAH était supérieur à 15 par heure^[5].

Meslier et al. Rapportaient que 30 % des patients atteints de SAOS étaient diabétiques et 20 % avaient une intolérance au glucose après une charge orale en glucose^[6].

III. PRÉVALENCE DU SAOS CHEZ LES DIABÉTIQUES :

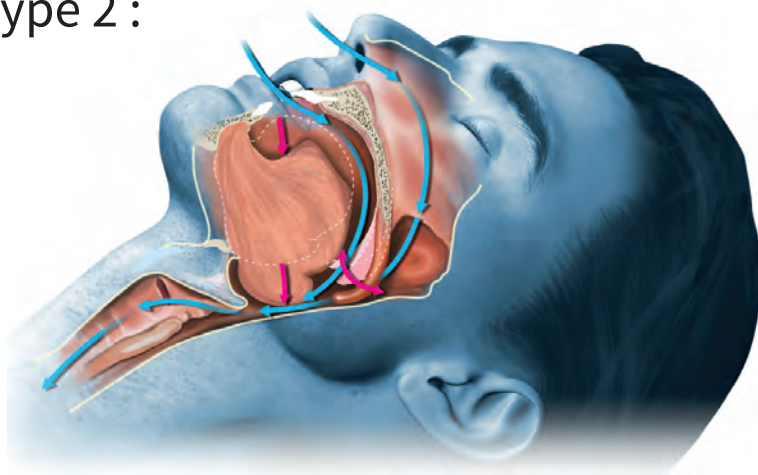
West et al. évaluent en 2006 ; la prévalence du SAOS par oxymétrie nocturne associée à un questionnaire d'évaluation de la somnolence (questionnaire de Berlin) chez 1 682 diabétiques hommes. 23% des patients diabétiques avaient un SAOS^[7]. En 2014, l'étude paneuropéenne European Sleep Apnea Cohort (ESADA) (24 laboratoires du sommeil) a retrouvé, sur 6 616 adultes, une prévalence du diabète de type 2 de 6,6 % parmi les sujets non apnéiques, et de 14,1, 21,0 et 28,9 % chez les sujets présentant respectivement un SAOS léger, modéré et sévère^[8]. Après ajustement sur l'ethnie, l'âge, le sexe, la durée de sommeil, le tabagisme, la consommation d'alcool, le score d'Epworth pour la somnolence, les comorbidités et les médicaments, l'IMC et le tour de cou, les Odds Ratio (OR) pour la présence d'un diabète (connu, traité ou diagnostiqué par une HbA1c > 6,5 %) étaient respectivement de 1,33 (IC 95 % : 1,04-1,72), 1,73 (IC 95 % : 1,33-2,25) et 1,87 (IC 95 % : 1,45-2,42) pour le SAOS léger, modéré et sévère.

IV. SAOS ET DIABÈTE : MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Plusieurs mécanismes survenant au cours de l'apnée du sommeil, sont responsables des conséquences métaboliques et des complications cardiovasculaires.

FRAGMENTATION DU SOMMEIL, HYPOXIE INTERMITTENTE ET MODIFICATION DE PRESSION INTRATHORACIQUE

Les conséquences immédiates des événements respiratoires survenant au cours du sommeil sont représentées par une hypoxie intermittente (cycles de désaturation/réoxygénation), hypercapnie transitoire durant le collapsus pharyngé, des variations considérables des pressions intrathoraciques du fait des efforts respiratoires du patient pour lutter contre le collapsus, la survenue de micro-éveils terminant les événements respiratoires et entraînant une fragmentation du sommeil. Parmi tous ces facteurs la sévérité de l'hypoxémie intermittente nocturne reste le principal déterminant et prédicteur des complications cardiovasculaires et métaboliques.



ACTIVATION SYMPATHIQUE, STRESS OXYDANT, INFLAMMATION DE BAS GRADE.

Les stimuli contemporains de chaque événement respiratoire vont engendrer des mécanismes chroniques d'adaptation à l'hypoxie intermittente. Des études sur cultures cellulaires, sur modèles animaux et chez l'homme ont permis de montrer que l'hypoxie intermittente entraîne une hyperactivité sympathique^[9,10], une inflammation systémique et vasculaire via la Nuclear Factor-Kappa B (NF-kB)^[11], un stress oxydant^[12] et une stimulation pro-inflammatoire du tissu adipeux via l'hypoxie et l'Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) (diminution des adiponectines, infiltration macrophagique via une augmentation de Monocyte Chemoattractant Protein-1 [MCP-1])^[13,14]. La fragmentation du sommeil entraîne également des perturbations du cycle nyctéméral de la sécrétion de cortisol et de l'axe somatotrope résultant en une baisse de l'Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)^[15].

La libération de catécholamines entraînerait une stimulation de la glycogénolyse et favoriserait la néoglucogenèse hépatique.

CONSÉQUENCES VASCULAIRES : DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE, MODIFICATION TENSIONNELLE, RIGIDITÉ ARTÉRIELLE

L'hyperactivité sympathique, l'inflammation et le stress oxydant conduisent à une dysfonction endothéliale, un remodelage vasculaire caractérisé par une augmentation de la rigidité artérielle et de l'athérosclérose^[16,17]. L'hypoxie intermittente est également à l'origine d'une activation du chémoréflexe qui participe à l'hyperactivité sympathique et à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ces deux mécanismes renforcent le tonus vasoconstricteur en l'absence de contre-régulation par le baroréflexe artériel (sa sensibilité est diminuée par l'hypoxie intermittente). Ces mécanismes sont à l'origine de l'association dose-réponse très forte entre SAOS et HTA. La dysfonction endothéliale et par conséquent l'altération microcirculatoire pourraient contribuer aux complications microvasculaires du diabète en favorisant également l'augmentation des produits avancés de la glycation et des altérations de la signalisation de la protéine kinase C^[18,19].

Au plan rénal, l'HTA et les anomalies de régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone pourraient expliquer le lien entre le SAOS et la maladie rénale diabétique^[20].

CONSÉQUENCES MÉTABOLIQUES : INSULINORÉSISTANCE, INSULINO-SÉCRÉTION, DYSLIPIDÉMIE

L'hyperactivité sympathique augmente la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatique. Les flux d'acides gras libres vers le foie et le muscle sont également augmentés par activation de la lipolyse, ce qui favorise l'insulinorésistance mais aussi l'aggravation des hépatopathies non alcooliques dysmétaboliques^[21]. Des études fondamentales ont montré un effet apoptotique de l'hypoxie intermittente sur des cellules bêta pancréatiques lié au stress oxydant^[22,23]. L'hypoxie intermittente induit une inflammation du tissu adipeux et favorise la lipolyse^[24]. La sévérité du SAOS est liée de manière dose dépendante avec la dyslipidémie combinée ou dyslipidémie d'insulinorésistance (élévation des triglycérides et baisse du High Density Lipoprotein-Cholesterol [HDL-c]) après ajustement sur les facteurs confondants^[25], figure 1

V. DIAGNOSTIC DU SAOS CHEZ LE DIABÉTIQUE

Deux symptômes dominent le tableau clinique du SAOS : le ronflement et l'hyposomnolence diurne. Le ronflement est fréquemment rapporté. Son caractère bruyant, et par conséquent invalidant, motive souvent le patient à consulter. Il survient presque toutes les nuits, quelle que soit la position du dormeur. Il est interrompu par des pauses respiratoires ; la reprise de la respiration s'accompagnant d'un ronflement encore plus sonore. D'autres symptômes moins fréquents sont à relever, comme la pollakiurie nocturne, l'énurésie, les sudations nocturnes importantes, l'agitation nocturne,

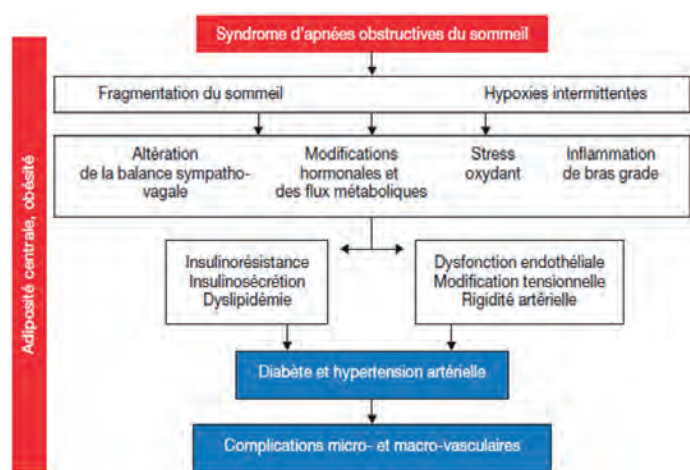


Figure 1 : Synthèse des conséquences cardiométaboliques du SAOS.

la sensation d'être réveillé et de ne pas pouvoir respirer, et enfin l'impression d'un sommeil non réparateur.

Ce sommeil non-récupérateur aura pour conséquences des signes cliniques diurnes, marqués par la somnolence dans la journée qu'il faudra quantifier à l'aide d'un questionnaire de somnolence ; le questionnaire d'Epworth est le plus utilisé [26]. Un endormissement spontané sera observé pendant certaines périodes de la journée (repas, télévision, conduite...) et pourra être associé à une irritabilité, des troubles mnésiques et de l'humeur et à une fatigue inexplicable. Or, il s'agit de symptômes plus ou moins spécifiques, dont certains peuvent également être objectivés chez le DT2. C'est le cas de l'asthénie dont se plaignent souvent les patients, surtout lorsqu'ils sont déséquilibrés sur le plan métabolique. Durant la nuit, la polyurie qui témoigne de la glycosurie est fréquente chez le diabétique. Les hypoglycémies nocturnes peuvent entraîner des épisodes de transpiration, et être responsables de sommeil agité et de céphalées matinales. Enfin, les ronflements nocturnes sont très fréquents dans la population générale (40 à 60 %) et ce, d'autant qu'il s'agit d'hommes en surcharge pondérale, voire obèse. On retrouve ici les caractéristiques anthropométriques des patients DT2.

Le diagnostic de certitude du SAOS repose sur l'enregistrement simultané de paramètres de la ventilation et du sommeil : la polysomnographie (PSG) pendant la nuit. Cet examen permet sur l'enregistrement électro-encéphalographique d'objectiver les stades du sommeil et les micro-éveils. L'enregistrement de la ventilation comporte le flux nasal, le ronflement, la saturation en oxygène, les mouvements thoraciques et de l'abdomen. La PSG permet ainsi de quantifier le nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil, de déterminer leur type (obstructif, central ou mixte). Néanmoins, il reste un examen relativement lourd, nécessitant une infrastructure spécialisée (Laboratoire de sommeil), et dont la réalisation et l'interprétation sont longues, une autre alternative en l'occurrence la polygraphie ; un examen simple permettant l'enregistrement de la saturation, bruits trachéaux, flux naso-buccal, mouvements thoraciques et abdominaux.

Cet examen a l'avantage de pouvoir être réalisé au domicile du patient, permettant ainsi une analyse plus proche de la vie quotidienne, contrairement à l'enregistrement hospitalier de la PSG [27].

VI. SAOS ET ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE

Nombreuses sont les études, qui ont démontré le lien entre le SAOS et l'équilibre glycémique. Aronhson et al., explorant 60 patients diabétiques, retrouvaient 75 % des patients avec un IAH > 5/h. Le niveau d'HbA1c était d'autant plus élevé que le SAOS était sévère : +1,49 % pour un SAOS léger, +1,93 % pour un SAOS modéré et +3,69 % pour un SAOS sévère [28]. Laaban et al., ne retrouvaient pas de différence sur l'HbA1c, quelle que soit la sévérité du SAOS mais les patients sélectionnés avaient tous un diabète déséquilibré justifiant leur hospitalisation [29]. Dans la cohorte française des pays de la Loire, chez des patients explorés pour SAOS et sans diabète connu, l'IAH était indépendamment associé à HbA1c. Une HbA1c > 6 % était chez 10,8 % pour un IAH < 5/h, 34,2 % pour un IAH > 50/h [30]. De même, Shpirer et al., chez 30 patients non connus comme diabétiques ou prédiabétiques mais dont les 2/3 avaient une HbA1c > 6 %, retrouvaient une plus grande proportion de SAOS si l'HbA1c était plus élevée. Ils notaient une corrélation avec la désaturation exprimée en moyenne et en temps passé à une saturation < 90 % [31].

VII. EFFET DU TRAITEMENT DU SAOS SUR LE DIABÈTE

Le traitement ventilatoire par pression positive continue nocturne (PPC) constitue le traitement de référence du SAOS. Il consiste à maintenir une pression continue positive dans les voies aériennes supérieures pour empêcher leur collapsus.

Dans la mesure où le SAOS pourrait altérer la tolérance glucosée, la PPC devrait avoir un effet sur les anomalies glucidiques. Ces effets favorables de la PPC ont été rapportés par Harsch et al. Sur une série de 40 patients obèses non diabétiques, montrant une amélioration de l'insulinosensibilité par la technique de clamp euglycémique hyperinsulinique dès le 2^e jour de traitement par PPC et qui persistait à trois mois [32]. D'autres auteurs ont rapporté une diminution significative du taux d'HbA1c chez 38 diabétiques de type 2 obèses après trois mois de traitement par PPC, mais sans groupe contrôle [33]. Enfin, au moyen de la mesure en continue du taux de glucose interstitiel sous-cutané, Babu et al. ont montré chez 25 diabétiques de type 2, une diminution des glycémies postprandiales et du nombre de glycémies supérieures à 2 g/l, après deux mois de traitement par PPC [34]. Weinstock et al., dans une étude randomisée en double insu et cross over, PPC efficace vs PPC factice, pour une durée de 8 semaines, ne retrouvaient pas d'effet de la PPC sur l'intolérance au glucose chez tous les apnéiques sauf chez ceux qui ont SAOS le plus sévère [35].

VIII. INTÉRÊT DU DÉPISTAGE DU SAOS CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

Le SAOS et le DT2 sont des pathologies fréquentes qui s'accompagnent chacune de complications cardiaques et cérébro-vasculaires faisant craindre, en cas d'association, une majoration de ce risque vasculaire. Ainsi devant la prévalence élevée et absence de spécificités clinique du SAOS chez le diabétique suggèrent l'intérêt d'un dépistage systématique du SAOS, et plus particulièrement chez le DT2 obèse. Ce dépistage est actuellement facilité par le développement d'examen simplifiés, comme la polygraphie ventilatoire réalisable au domicile du patient. Les outils informatiques dont nous disposons actuellement facilitent les échanges des tracés et la prise en charge en collaboration avec les spécialistes du sommeil.

IX. CONCLUSION

Le SAOS et le diabète type 2, deux affections en nette croissance avec en commun des complications cardiovasculaires graves. Plus qu'une simple association, il existe des liens de causalité entre les deux affections, avec une implication du SAOS dans la survenue d'anomalie de la tolérance glucosée ainsi que dans le déséquilibre glycémique. Les symptômes du SAOS sont moins spécifiques chez le diabétique. Le développement d'examen simplifiés comme la polygraphie ventilatoire réalisable au domicile du patient permet le dépistage et le diagnostic des formes sévères de SAOS. L'effet de la PPC sur le métabolisme glucidique semble plutôt favorable, mais reste à confirmer par des études sur de plus grands effectifs et à plus long terme. Dans ce contexte, le dépistage du SAOS devrait faire partie de l'évaluation du risque vasculaire chez le diabétique type 2 obèse.

X. RÉFÉRENCES

- 1- Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. J Am Geriatr Soc 2009;57:761-89.
- 2- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. In: Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine Press, Westchester, IL, 2005.
- 3- Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 328: 1230-1235, 1993.
- 4- Peppard PE, Young T, Barnett JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol 2013;177:1006-14
- 5- Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1590-5.
- 6- Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J 2003;22:156-60.
- 7- West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. Thorax 2006;61:945-50.
- 8- Kent BD, Grote L, Ryan S, et al. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. Chest 2014;146:982-90.
- 9- Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. Sleep 2003;26:15-9.
- 10- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest 1995;96:1897-904.
- 11- Ryan S, McNicholas WT. Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS. Arch Physiol Biochem 2008;114:261-6.
- 12- Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. Circulation 2008;117:2270-8.
- 13- Lee YS, Kim JW, Osborne O, Oh DY, et al. Increased adipocyte O2 consumption triggers HIF-1alpha, causing inflammation and insulin resistance in obesity. Cell 2014;157:1339-52.
- 14- Poulain L, Thomas A, Rieusset J, et al. Visceral white fat remodelling contributes to intermittent hypoxia-induced atherogenesis. Eur Respir J 2014;43:513-22.

- 15- Leproult R, Copinschi G, Buxton O, et al. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997;20:865-70.
- 16- Arnaud C, Dematteis M, Pepin JL, et al. Obstructive sleep apnea, immuno-inflammation, and atherosclerosis. *Semin Immunopathol* 2009;31:113-25.
- 17- Barone-Rochette G, Thony F, Boggetto-Graham L, et al. Aortic Expansion Assessed by Imaging Follow-up after Acute Aortic Syndrome: Effect of Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:111-4.
- 18- Webster BR, Osmond JM, Paredes DA, et al. Phosphoinositide-dependent kinase-1 and protein kinase C delta contribute to endothelin-1 constriction and elevated blood pressure in intermittent hypoxia. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;344:68-76.
- 19- Lam JC, Tan KC, Lai AY, Lam DC, et al. Increased serum levels of advanced glycation end-products is associated with severity of sleep disordered breathing but not insulin sensitivity in non-diabetic men with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med* 2012;13:15-20.
- 20- Turek NF, Ricardo AC, Lash JP. Sleep disturbances as nontraditional risk factors for development and progression of CKD: review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2012;60:823-33.
- 21- Aron-Wisnewsky J, Clement K, Pepin JL. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea. *Metabolism* 2016;65:1124-35.
- 22- Yokoe T, Alonso LC, Romano LC, et al. Intermittent hypoxia reverses the diurnal glucose rhythm and causes pancreatic beta-cell replication in mice. *J Physiol* 2008;586:899-911.
- 23- Xu J, Long YS, Gozal D, et al. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2009;46:783-90.
- 24- Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP et al. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309:H1101-11.
- 25- Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006;27:121-7.
- 26- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale 1991;14:540-5.
- 27- Mayer P, Meurice JC, Philip-Joet F, et al. Simultaneous laboratory-based comparison of ResMed Autoset with polysomnography in the diagnosis of sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998;12:770-5.
- 28- Aronsohn RS, Wihtmore H, Van Cauter E, et al. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:507.
- 29- Laaban JP, Daenen S, Léger D, et al. Prevalence and predictive factors of sleep apnea syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2009;35:372-7.
- 30- Priou P, Le Vaillant M, Meslier N, et al. Independent association between obstructive sleep apnea severity and gly-cated hemoglobin in adults without diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1902-6.
- 31- Shpirer I, Rapoport MJ, Stav D, et al. Normal and elevated HbA1C levels correlate with severity of hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea and decrease following CPAP treatment. *Sleep Breath* 2012;16:461-6.
- 32- Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156-62.
- 33- Hassaballa HA, Tulaimat A, Herdegen JJ, et al. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2005;9:176-80.
- 34- Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, et al. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005;165:447-52.
- 35- Weinstock TG, Wang X, Prueschman M, et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individual with impaired glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep* 2012;35:617-25.