

HypnoLaus : le sommeil sous la loupe

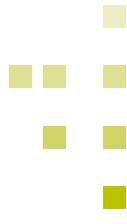
Rev Med Suisse 2011 ; 7: 2137-41

**R. Heinzer
J. Haba-Rubio
M. Tafti**

Drs Raphael Heinzer, José Haba-Rubio et Mehdi Tafti
 Service de pneumologie
 Centre d'investigation et de recherche sur le sommeil (CIRS)
 Dr Mehdi Tafti
 Centre intégratif de génomique (CIG)
 CHUV, 1011 Lausanne
 Raphael.Heinzer@chuv.ch

HypnoLaus sleep cohort study

Normal sleep patterns and prevalence of sleep disorders in the general population are largely unknown. The aim of HypnoLaus cohort study is to record sleep and analyze sleep characteristics in a large population-based sample, which had undergone comprehensive genetic, somatic, and psychiatric investigations. Full polysomnography has already been performed in more than 1100 middle aged men and women randomly selected from Lausanne general population (goal 2000-3000 sleep recordings). Over 4000 additional subjects from the same population have filled various questionnaires on their sleep habits and complaints. These results combined with genetic, cardiovascular, metabolic, and psychiatric data provide a unique opportunity to determine the interaction between sleep, its genetic determinants and cardiovascular, psychiatric, or metabolic diseases.



Combien d'heures de sommeil par nuit sont nécessaires ? Est-il normal de se réveiller la nuit ? A partir de combien d'apnées du sommeil faut-il envisager un traitement ? Voici quelques-unes des questions auxquelles HypnoLaus commence à apporter des réponses. Cette étude a pour but de déterminer les caractéristiques d'un sommeil «normal» ainsi que la prévalence des différents troubles du sommeil dans la population générale. Le sommeil de plus de 1100 Lausannois a déjà été enregistré à ce jour et la mise en perspective de ces observations avec les données de CoLaus permettra d'évaluer les liens entre les troubles du sommeil et les maladies cardiovasculaires, métaboliques (diabète, obésité...) et psychiatriques. De plus, l'analyse génétique de cette population permettra de déterminer les bases génétiques des différences en qualité et quantité du sommeil qui existent dans la population.

INTRODUCTION

Bien que nous passions environ un tiers de notre vie à dormir, le sommeil de la population générale a très peu été étudié jusqu'ici. La plupart des études effectuées jusqu'ici se sont intéressées à des patients ayant consulté des centres spécialisés avec une plainte relative à leur sommeil. Les caractéristiques

d'un sommeil «normal» de même que la prévalence des différents troubles du sommeil sont encore très peu connues. Deux études américaines se sont intéressées à ce sujet mais les populations étudiées n'étaient pas totalement représentatives de la population générale car les participants avaient été sélectionnés en fonction de leur ronflement ou de leur profession.^{1,2} Il est par ailleurs difficile d'extrapoler sur la population européenne des conclusions tirées sur des cohortes américaines des années 80.

Le but de l'étude HypnoLaus est d'enregistrer pour la première fois les caractéristiques du sommeil d'une population «générale» européenne afin de pouvoir déterminer des valeurs de référence (durée, qualité du sommeil, temps d'endorfissement, etc.), ce qui permettra de mieux définir les troubles du sommeil comme les apnées du sommeil, l'insomnie ou les comportements nocturnes anormaux. De plus, la mise en perspective de ces informations avec les données recueillies dans le cadre de CoLaus permettra d'évaluer les liens entre certains troubles du sommeil et les maladies cardiovasculaires, métaboliques (diabète, obésité) ou psychiatriques. Le profil génétique de la population de CoLaus va aussi permettre de trouver les gènes responsables de la régulation du sommeil et qui font de nous de petits ou grands dormeurs, des lève-tôt ou des couche-tard.

LE SOMMEIL SOUS LA LOUPE

Tous les participants de la deuxième phase de CoLaus (environ 6000 personnes) répondent à des questions très précises sur leurs habitudes et leurs problèmes de sommeil. Les questionnaires utilisés, préalablement validés dans d'autres études, s'intéressent aux heures de coucher et de lever, au nombre de réveils



Figure 1. Une participante de l'étude HypnoLaus rentre dormir chez elle après avoir été équipée au centre du sommeil

Copyright: Illustré 30.10.2011

nocturnes, à la somnolence diurne mais aussi à certains troubles spécifiques comme les apnées du sommeil, les mouvements périodiques des jambes et aux parasomnies (somnambulisme, agitation pendant les rêves, cauchemars...).

Un enregistrement complet du sommeil à domicile (polysomnographie) est également proposé à chaque participant de CoLaus II. Plus de 1100 enregistrements (~51% d'hommes) ont déjà été effectués et nous espérons arriver à 2000, voire 3000, d'ici deux à trois ans. Ceux qui acceptent de participer sont équipés en début de soirée de différents capteurs sur le scalp, le visage et le corps avant de rentrer dormir chez eux (figure 1). Ces capteurs, reliés à un petit enregistreur portable, permettent ensuite d'analyser par tranches de 30 secondes la structure du sommeil, la succession des différents stades du sommeil et leur organisation en cycles au cours de la nuit: sommeil léger, profond, paradoxal (ou REM). Le capteur de flux d'air placé devant le nez, l'oxymètre placé au bout du doigt et les capteurs de mouvements thoraciques et abdominaux permettent d'enregistrer la respiration nocturne et de détecter les apnées ou d'autres troubles respiratoires, comme par exemple une respiration de Cheyne-Stokes. Les électrodes placées sur l'avant des jambes peuvent détecter d'éventuels mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil. Ces mouvements, associés dans 80% des cas au syndrome des jambes sans repos, peuvent perturber la structure du sommeil et le rendre moins efficace.

COMMENT DORMENT LES SUISSES ROMANDS?

Sur la base du premier millier d'enregistrements du sommeil, on peut admettre que les Romands dorment plu-

tôt bien puisqu'ils trouvent le sommeil un quart d'heure après s'être couchés, et ils obtiennent en moyenne presque sept heures de sommeil par nuit, déduction faite des périodes d'éveil au cours du sommeil. Sachant que le fait même d'enregistrer le sommeil peut le perturber (à cause des différents capteurs sur le corps), ce résultat est probablement un peu inférieur au sommeil habituel des sujets, mais ces chiffres nous sont très utiles comme valeur de référence pour les enregistrements cliniques.

La durée du sommeil est aussi un paramètre très intéressant sur le plan épidémiologique car il a été associé dans de nombreuses études à une mortalité augmentée (qu'il soit trop court ou trop long),³⁻⁷ ainsi qu'à une augmentation de l'incidence de l'hypertension,⁸ du diabète⁹⁻¹¹ et des maladies cardiovasculaires.¹² La «Nurse Study» qui a suivi 68000 infirmières sur seize ans a aussi montré que l'incidence de l'obésité était augmentée chez les petites dormeuses dormant moins de six heures par nuit.¹³ Toutes ces études sont très intéressantes mais elles se sont basées uniquement sur l'estimation subjective du temps de sommeil par les participants. Comme il est très difficile d'estimer objectivement son propre temps de sommeil, ces études épidémiologiques souffrent d'un important biais. Le suivi prospectif des sujets de CoLaus en fonction du temps de sommeil mesuré objectivement dans notre étude permettra de confirmer ou d'infirmer ces hypothèses et surtout d'explorer les mécanismes qui pourraient lier le temps de sommeil aux variations de l'espérance de vie et aux maladies cardiovasculaires et métaboliques.

TROUBLES RESPIRATOIRES NOCTURNES

Les apnées du sommeil sont un problème de santé croissant dans nos sociétés, en partie à cause de la prise pondérale progressive que l'on observe. Les conséquences de ces troubles respiratoires nocturnes sont doubles: d'une part, les courts réveils survenant à la fin de chaque apnée fragmentent le sommeil, le rendent moins «réparateur» et engendrent une somnolence le lendemain. D'autre part, le stress nocturne lié aux chutes incessantes de la saturation en oxygène et aux réveils répétés (souvent non perçus par le sujet) peut avoir des effets cardiovasculaires délétères sur le moyen terme.^{14,15}

Les seules données dont on dispose actuellement sur la prévalence de ce trouble sont tirées d'une étude épidémiologique effectuée sur les employés de l'Etat du Wisconsin aux Etats-Unis dans les années 80.¹ Cette étude estimait la prévalence des apnées du sommeil (>5/h) à environ 24% chez les hommes et 9% chez les femmes âgés de 30 et 60 ans. Le syndrome d'apnées du sommeil (apnées+symptômes diurnes), quant à lui, avait une prévalence de 4% chez les hommes et de 2% chez les femmes d'âge moyen.

Dans l'étude HypnoLaus, la prévalence des apnées du sommeil est nettement plus élevée. Presque la moitié des hommes d'âge moyen et une femme sur cinq ont un nombre d'apnées en dessus du seuil de normalité fixé à cinq événements respiratoires par heure de sommeil. Si l'on considère le syndrome d'apnées du sommeil, ces chiffres s'abaissent à un homme sur cinq et une femme sur dix-sept environ, ce qui reste tout de même nettement au-dessus des valeurs



rapportées jusqu'ici. Ces chiffres relativement élevés sont probablement dus à une augmentation de la sensibilité des capteurs utilisés actuellement par rapport à ceux qui étaient en usage il y a 30 ans dans l'étude «Wisconsin Sleep Cohort Study». ¹ Si cela est effectivement le cas, le seuil de normalité devrait être réévalué et le syndrome d'apnées du sommeil redéfini. HypnoLaus nous permettra de déterminer à partir de quel nombre d'apnées par heure de sommeil il existe une association indépendante avec les maladies cardiovasculaires, métaboliques ou psychiatriques.

SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS

Le syndrome des jambes sans repos ou «syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil» est caractérisé par un inconfort dans les membres inférieurs qui génère un besoin irrépressible de les bouger, particulièrement le soir et au repos.¹⁶ Ce syndrome est associé dans plus de 80% des cas à des mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil.¹⁷ Il s'agit de petites contractions musculaires involontaires du pied ou de toute la jambe qui surviennent de manière répétée au cours du sommeil toutes les 5 à 90 secondes.¹⁸ Bien que d'apparence anodine, ces mouvements peuvent provoquer autant de bref réveils (ignorés par le dormeur) qui peuvent fragmenter le sommeil et le rendre moins réparateur.¹⁹

La prévalence du syndrome des jambes sans repos est relativement bien documentée avec environ 10% de la population adulte qui présente des symptômes occasionnels et 2,5% des symptômes plusieurs fois par semaine.²⁰ L'analyse des questionnaires sur les troubles du sommeil de CoLaus II permettra de déterminer la prévalence des impatiences dans la population romande. La prévalence des mouvements périodiques des jambes est par contre beaucoup moins bien connue car le diagnostic de cette pathologie requiert un enregistrement complet du sommeil.^{21,22} L'analyse des 1100 premiers sujets d'HypnoLaus montre la présence de plus de quinze mouvements périodiques de jambe par heure de sommeil chez un homme sur cinq et chez une femme sur sept. Cette prévalence semble relativement élevée mais seul un sujet sur vingt présente des conséquences quant à son sommeil avec plus de dix microréveils par heure associés aux mouvements des jambes. De plus, une prise en charge thérapeutique n'est indiquée que chez les personnes qui se plaignent d'une somnolence diurne significative associée à ces mouvements, sans qu'une autre cause ne soit mise en évidence.²³

PERSPECTIVES FUTURES

La mise en perspective des enregistrements nocturnes avec les données de CoLaus/PsyColaus représente une opportunité unique d'évaluer les liens qui peuvent exister entre le sommeil et les maladies cardiovasculaires, psychiatriques ou métaboliques. Il sera par exemple très utile de déterminer à partir de quelle fréquence, les apnées du sommeil sont associées de manière indépendante avec l'hypertension et d'autres maladies cardio ou cérébrovasculaires. Cette analyse permettra de déterminer quels patients devraient bénéficier d'un traitement spécifique.

On suspecte depuis longtemps que notre sommeil, sa qualité et sa structure sont en grande partie déterminés par nos gènes. Il existe par exemple des familles de grands ou de petits dormeurs, de lève-tôt ou de couche-tard. Chez la souris, nous avons déjà mis en évidence plusieurs gènes déterminant les caractéristiques du sommeil et de son horloge interne.²⁴⁻²⁶ Ces gènes sont fort probablement aussi présents chez l'homme²⁷ et nous serons prochainement à même de le démontrer en comparant les phénotypes du sommeil définis par HypnoLaus avec les analyses génétiques déjà réalisées dans CoLaus.

Une prédisposition génétique pour la narcolepsie a déjà été clairement démontrée.^{28,29} Il est dès lors probable que d'autres pathologies du sommeil aient également une origine génétique. On sait par exemple qu'un enfant a dix fois plus de risque d'être somnambule si l'un de ses parents l'était et vingt fois plus si les deux l'étaient.³⁰ Il en est de même pour la forme familiale du syndrome des jambes sans repos^{31,32} et peut-être même pour les apnées du sommeil.^{33,34} Vu la fréquence relativement élevée de ces pathologies dans la population de CoLaus et HypnoLaus, la comparaison du génome des sujets sains ou atteints de ces troubles nous permettra certainement de progresser dans la découverte des gènes responsables.

CONCLUSION

L'étude HypnoLaus analyse pour la première fois le sommeil d'une grande population européenne et permettra d'explorer les interactions entre le sommeil et les troubles cardiovasculaires, métaboliques ou psychiatriques. Les données génétiques nous permettront aussi d'isoler les gènes qui régulent notre sommeil et prédisposent à la survenue de certaines pathologies nocturnes. ■

Implications pratiques

- Les caractéristiques d'un sommeil «normal» de même que la prévalence des différents troubles du sommeil sont encore très peu connues
- En enregistrant le sommeil d'une grande population, l'étude HypnoLaus permettra de mieux définir les pathologies du sommeil et leurs associations avec les troubles cardiovasculaires, métaboliques et psychiatriques
- La durée du sommeil et sa qualité sont en grande partie déterminées par nos gènes. Les analyses génétiques effectuées dans le cadre des études CoLaus et HypnoLaus permettront de les mettre en évidence



Bibliographie

- 1** Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- 2** Quan SF, Howard BV, Iber C, et al. The Sleep Heart Health Study: Design, rationale, and methods. *Sleep* 1997;20:1077-85.
- 3** Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Sleep and mortality: A population-based 22-year follow-up study. *Sleep* 2007;30:1245-53.
- 4** * Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 2009;18:148-58.
- 5** Ferrie JE, Shipley MJ, Cappuccio FP, et al. A prospective study of change in sleep duration: Associations with mortality in the Whitehall II cohort. *Sleep* 2007;30:1659-66.
- 6** Grandner MA, Hale L, Moore M, Patel NP. Mortality associated with short sleep duration: The evidence, the possible mechanisms, and the future. *Sleep Med Rev* 2010;14:191-203.
- 7** Sabanayagam C, Shankar A. Sleep duration and cardiovascular disease: Results from the National Health Interview Survey. *Sleep* 2010;33:1037-42.
- 8** Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep* 2009;32:491-7.
- 9** Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2963-8.
- 10** Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:657-61.
- 11** Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003;26:380-4.
- 12** Ayas NT, White DP, Manson JE, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003;163:205-9.
- 13** Patel SR, Mahotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am J Epidemiol* 2006;164:947-54.
- 14** * Peppard PE, 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.
- 15** * Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. 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;365:1046-53.
- 16** Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: Diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-19.
- 17** Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: A study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-5.
- 18** Iber C A-IS, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- 19** Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, et al. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: Support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology* 1999;52:786-91.
- 20** Tison F, Crochard A, Leger D, et al. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: A nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology* 2005;65:239-46.
- 21** Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002;53:547-54.
- 22** Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, et al. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in the normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982;36:129-40.
- 23** American Academy of Sleep Medicine. The International classification of sleep disorders, 2nd ed. Westchester, Illinois: Diagnostic and coding manual. American academy of sleep medicine, 2005.
- 24** Franken P, Malafosse A, Tafti M. Genetic determinants of sleep regulation in inbred mice. *Sleep* 1999;22:155-69.
- 25** Maret S, Dorsaz S, Gurcel L, et al. Homer1a is a core brain molecular correlate of sleep loss. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:20090-5.
- 26** Maret S, Franken P, Dauvilliers Y, et al. Retinoic acid signaling affects cortical synchrony during sleep. *Science* 2005;310:111-3.
- 27** De Gennaro L, Marzano C, Fratello F, et al. The electroencephalographic fingerprint of sleep is genetically determined: A twin study. *Ann Neurol* 2008;64:455-60.
- 28** Lin L, Faraco J, Li R, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (Orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-76.
- 29** Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437-51.
- 30** Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, et al. Hereditary factors in sleepwalking and night terrors. *Br J Psychiatry* 1980;137:111-8.
- 31** * Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23:597-602.
- 32** Desai AV, Cherkas LF, Spector TD, Williams AJ. Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnoea and restless legs: A twin study. *Twin Res* 2004;7:589-95.
- 33** Kadotani H, Kadotani T, Young T, et al. Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing in adults. *JAMA* 2001;285:2888-90.
- 34** Gottlieb DJ, DeStefano AL, Foley DJ, et al. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: The sleep heart health study. *Neurology* 2004;63:664-8.

* à lire

** à lire absolument