



HAL
open science

Effacité du sommeil et sévérité des symptômes dans la maladie de Crohn et le syndrome de l'intestin irritable : résultats d'une étude observationnelle

Thomas Bazin

► To cite this version:

Thomas Bazin. Effacité du sommeil et sévérité des symptômes dans la maladie de Crohn et le syndrome de l'intestin irritable : résultats d'une étude observationnelle. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01224733

HAL Id: dumas-01224733

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01224733>

Submitted on 5 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

N° : 3087

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Hépatogastro-entérologie

Présentée et soutenue publiquement

par **Thomas Bazin**
né le 08/01/1986 à Paris 18e
le jeudi 24 septembre 2015

Efficacité du sommeil et sévérité des symptômes dans la maladie de
Crohn et le syndrome de l'intestin irritable : résultats
d'une étude observationnelle

Directeur de thèse
Professeur Frank Zerbib

Jury

Professeur David Laharie Président
Professeur Pierre Philip
Professeur Thierry Schaeffer
Docteur Edouard Chabrun



université
de **BORDEAUX**

Remerciements

Je remercie tout particulièrement :

- le Professeur Zerbib, pour m'avoir accordé sa confiance, m'avoir permis de développer un projet de thèse personnel tout en m'accompagnant dans les différentes étapes de ce projet et enfin pour ses nombreux enseignements, théoriques, cliniques et méthodologiques ;
- les membres de mon jury :
 - le Professeur Laharie, pour m'avoir fait l'honneur de bien vouloir présider mon jury de thèse, pour l'ensemble de ses enseignements et pour son incitation bienveillante à la poursuite d'une activité de recherche ;
 - le Professeur Philip, pour m'avoir permis de mener à bien mon projet dans son laboratoire ;
 - le Professeur Schaeverbeke, pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail ;
 - le Docteur Chabrun, pour l'ensemble de ses enseignements en particulier en endoscopie digestive ;
- le Professeur Sabaté pour sa relecture attentive et ses conseils en vue d'une publication ;
- l'équipe des attachées de recherche clinique du service et en particulier Nathalie Terras, pour leur aide indispensable dans l'inclusion des patients ;
- les différents internes de l'hôpital de jour qui ont recueilli avec soin les données cliniques ;
- mes parents pour leur relecture attentive ;
- Elodie pour sa relecture, ses conseils et son soutien indéfectible ;
- les patients ayant participé à l'étude pour leur implication.

Table des matières

Abréviations	4
Résumé	5
Introduction	6
1. Contexte	6
1.1. Rythme circadien	6
1.2. Le sommeil normal	10
1.3. Sommeil et pathologie.....	15
1.4. Introduction générale sur la maladie de Crohn et le syndrome de l'intestin irritable	18
1.5. Interaction entre MC, SII et sommeil.....	20
2. Objectifs de l'étude	23
Matériel et méthodes	23
1. Population d'étude.....	23
2. Méthodes	24
2.1. Anonymisation.....	25
2.2. Evaluation de la qualité du sommeil.....	25
2.3. Questionnaires de qualité de vie	28
2.4. Critères d'évaluation	28
2.5. Analyse statistique.....	29
Résultats.....	29
1. Caractéristiques cliniques des groupes	29
2. Objectif principal : efficacité du sommeil et sévérité des symptômes chez les patients atteints de MC.....	31
3. Objectifs secondaires	32
3.1. Corrélation entre efficacité du sommeil et sévérité des symptômes chez les patients atteints de SII.....	32
3.2. Comparaison de la qualité du sommeil des patients atteints de MC et des patients atteints de SII.....	32
3.3. Corrélation entre qualité du sommeil et scores de qualité de vie	37
Discussion.....	38
Bibliographie	44
Annexes.....	50

Abréviations

BQ : Berlin Questionnaire

CDAI : Crohn Disease Activity Index

CRP : C-Reactive Protein

DSS : Dextran Sodium Sulfate

EEG : électro-encéphalogramme

ESS : Epworth Sleepiness Scale

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale

HBI : Harvey-Bradshaw Index

IBDQ : Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

IBS-QOL : Irritable Bowel Syndrom Quality of Life

IBS-SSS : Irritable Bowel Syndrom Severity Scoring System

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index

PTS : période totale de sommeil

SD : écart-type

SEM : erreur standard

SII : Syndrome de l'Intestin irritable

TTS : temps total de sommeil

Résumé

La Maladie de Crohn (MC) et le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) sont des maladies digestives fréquentes responsables de troubles du transit et de douleurs abdominales. Leur physiopathologie, multifactorielle, est imparfaitement comprise. Leur traitement n'est donc pas étiologique, mais est essentiellement symptomatique pour le SII et basé sur une réduction de l'inflammation dans le cas de la MC. Une meilleure connaissance des causes permettrait une prise en charge optimisée. Parmi les facteurs environnementaux incriminés, le rôle des troubles du sommeil a récemment été mis en avant. Le sommeil, état physiologique qui occupe près d'un tiers de la vie, est en effet une condition indispensable à la régulation des fonctions de notre organisme. De nombreuses hormones, dont certaines impliquées dans les processus inflammatoires et dans la cicatrisation, présentent des cycles sécrétoires synchronisés avec le rythme veille-sommeil. De plus, le processus de digestion dans son ensemble est ralenti pendant la nuit, avec une diminution de la motricité digestive et de la sécrétion des sucs digestifs.

Afin d'étudier plus précisément les relations entre ces maladies et le sommeil, nous avons mené une étude observationnelle, analytique d'association, transversale, monocentrique, visant à étudier l'association entre efficacité du sommeil et sévérité des symptômes dans la MC et le SII, portant sur des patients ambulatoires atteints soit de MC venant en hospitalisation de jour, soit de SII venant en consultation. Leur sommeil était enregistré pendant une semaine au moyen d'actimètres de poignet. L'activité clinique de leur maladie (Crohn Disease Activity Index et Harvey Bradshaw Index pour la MC, Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System pour le SII), leur qualité de vie (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire et Irritable Bowel Syndrome Quality Of Life), la qualité de leur sommeil (Epworth Sleepiness Scale, Berlin Questionnaire, Pittsburgh Sleep Quality Index) et leur profil psychologique (Hospital Anxiety and Depression Scale) étaient par ailleurs évalués par questionnaires au moment de l'inclusion.

Trente quatre patients atteints de MC, dont 20 en rémission clinique et 14 présentant une maladie active et 15 patients atteints de SII, ont été inclus. L'efficacité du sommeil était inférieure chez les patients présentant une MC active par rapport aux patients en rémission. Il n'existait pas de corrélation entre efficacité et sévérité des symptômes chez les patients présentant un SII. Les patients présentant une MC active étaient plus fréquemment de « mauvais dormeurs » et souffraient plus fréquemment de somnolence diurne excessive sans qu'un sur-risque d'apnée obstructive du sommeil ait été constaté. Ces résultats n'étaient pas retrouvés dans le groupe de patients présentant un SII. L'évaluation subjective de la qualité du sommeil était inférieure chez les patients atteints de SII par rapport aux patients atteints de MC.

L'efficacité du sommeil est diminuée dans notre population de MC active par rapport aux patients en rémission, ce qui suggère que les troubles du sommeil pourraient influencer sur l'histoire naturelle de cette maladie. Des essais cliniques randomisés évaluant l'impact de thérapies ciblées sur la prise en charge du sommeil sur l'histoire naturelle de la maladie sont nécessaires.

Introduction

La médecine du sommeil, discipline de développement récent, suggère que les troubles du sommeil pourraient être impliqués dans l'atteinte de nombreux processus physiologiques. La physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales et du syndrome de l'intestin irritable est actuellement mal comprise ; une altération du sommeil pourrait modifier l'histoire naturelle de ces pathologies.

1. Contexte

1.1. Rythme circadien

L'horloge circadienne (du latin *circum* : autour, et *dies* : le jour) est un système de régulation temporelle interne, qui régule de nombreux processus physiologiques *via* la génération de rythmes circadiens d'environ vingt-quatre heures au niveau de l'expression génique, qui induisent des rythmes métaboliques et comportementaux. Elle agit comme un régulateur d'une grande variété de fonctions physiologiques incluant le sommeil, la température corporelle, la pression artérielle, les fonctions digestives, immunitaires, métaboliques, rénales, la cicatrisation etc (1).

Deux composants majeurs la constituent : l'horloge centrale, localisée au niveau du noyau cérébral suprachiasmatique (SCN) et les horloges périphériques, présentes dans presque tous les tissus et organes. Ces deux types d'horloges sont réglées par des stimuli environnementaux, également appelés Zeitgeber (« donneurs de temps » en allemand). Le Zeitgeber prédominant de l'horloge centrale est la lumière, perçue directement par le SCN *via* la rétine. L'alimentation et les rythmes sociaux jouent également un rôle important, ainsi que la pression homéostatique de sommeil, qui augmente à mesure que la veille se prolonge. L'horloge centrale entraîne les horloges périphériques grâce à des signaux neuronaux et hormonaux, à la température corporelle et à des signaux liés à la nourriture (sensation de faim ou de satiété), les alignant avec le cycle externe jour/nuit.

Les rythmes circadiens permettent ainsi à un organisme d'être en homéostasie temporelle avec son environnement. Au niveau moléculaire, la régulation de l'expression génique permet un pic de production protéique toutes les vingt quatre heures, au moment où son utilisation journalière est maximale.

A l'échelle moléculaire, le mécanisme de l'horloge circadienne qui permet cette régulation est une boucle de rétrocontrôle transcription/traduction. Les facteurs de transcription CLOCK et BMAL1 se lient à une protéine E-box et forment un hétérodimère. Cet hétérodimère active la transcription des gènes *PERIOD* (*Per 1*, *Per2* et *Per3*) et *CRYPTOCHROME* (*Cry1* et *Cry2*). Les protéines traduites PER et CRY se lient entre elles et migrent dans le SNC où elles inhibent l'activité CLOCK/BMAL1, refermant la boucle de rétrocontrôle. Les modifications post-transcriptionnelles permettent de déterminer les périodes (τ) des rythmes (2). On retrouve ainsi plusieurs types de rythmes, dont des rythmes de type circadien synchronisés avec l'alternance jour/nuit et des rythmes de type ultradien ou infradien

qui ont une période respectivement supérieure et inférieure à vingt quatre heures. Au total, les gènes circadiens sont responsables de la régulation de l'expression journalière d'environ 10% des gènes humains.

La découverte récente d'une machinerie d'horloge circadienne dans le tractus digestif a ouvert la voie à de nouvelles recherches (3). L'horloge périphérique du tractus digestif est entraînée principalement par les stimuli locaux comme la prise de nourriture, qui est un Zeitgeber potentiel pour le système d'horloge périphérique (4).

Par ailleurs, l'inversion lumineuse jour/nuit modifie chez la souris l'expression colique du gène *Per2*, ce qui montre qu'une perturbation du rythme circadien modifie l'expression des gènes circadiens dans le tube digestif (5).

Au vu des nombreuses fonctions liées aux rythmes biologiques, on comprend aisément leur implication potentielle dans des pathologies variées.

1.1.1. Régulation de la fonction endocrino-métabolique par le sommeil et l'horloge circadienne.

Les figures de ce sous-chapitre sont inspirées de (6).

Le sommeil et l'horloge circadienne sont des régulateurs majeurs de la sécrétion endocrine. Pour la plupart des hormones hypophysaires, les profils de 24h résultent de l'interaction entre l'horloge circadienne et l'homéostasie veille-sommeil et reflètent la superposition des périodicités circadiennes (24h) et ultradiennes (ou pulsatiles). En outre, divers facteurs, tels l'exposition à la lumière, les repas, les changements posturaux et l'activité physique, peuvent modifier les profils sécrétoires hormonaux.

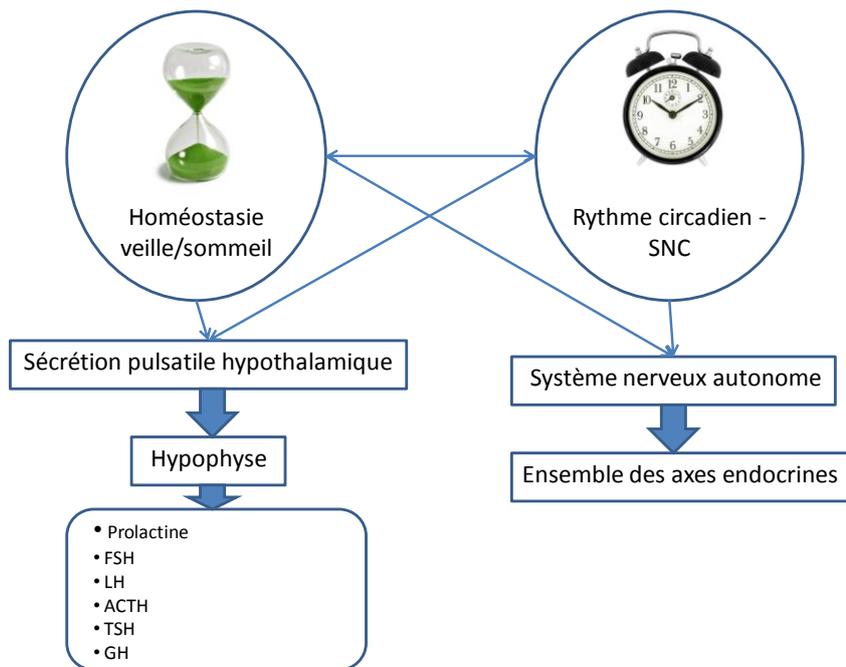


Figure 1 : Représentation schématique des mécanismes centraux impliqués dans le contrôle des variations temporelles de la sécrétion d’hormones hypophysaires durant un cycle de 24h. SNC : système nerveux central.

Deux exemples d’hormones dont la sécrétion est régulée par ces mécanismes centraux et dont l’action est potentiellement liée à la physiopathologie des MICI, sont présentés ici.

1.1.1.1. Le cortisol : hormone principalement régulée par l’horloge circadienne

Le cortisol est une hormone surrénalienne aux propriétés entre autres anti-inflammatoires. Sa synthèse est stimulée par l’ACTH hypophysaire.

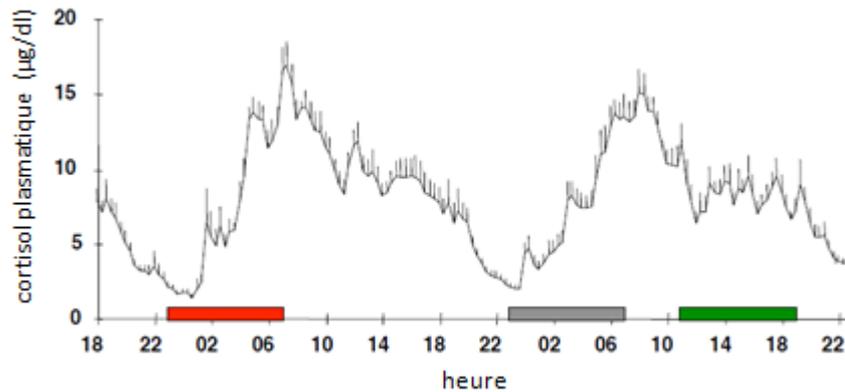


Figure 2 : Concentration en cortisol plasmatique au cours du nycthémère après privation de sommeil. Période rouge : sommeil normal, période grise : privation de sommeil, période verte : sommeil diurne de récupération.

On observe une élévation abrupte (*circadian rise*) durant la seconde partie de la nuit, maximale en début de matinée, puis une diminution progressive et enfin une période prolongée de niveaux minima autour de minuit (*quiescent period*). Le profil de cortisol est largement similaire à l'état de base et immédiatement après un décalage de 12h du cycle veille-sommeil : sa régulation est donc circadienne. Il existe cependant une modulation par l'homéostasie veille-sommeil et par les transitions obscurité-lumière.

1.1.1.2. L'hormone de croissance : un exemple d'hormone dont la sécrétion est principalement contrôlée par le rythme veille-sommeil

L'hormone de croissance, ou GH, est une hormone sécrétée par l'anté-hypophyse. Ses rôles sont multiples ; elle accélère en particulier la cicatrisation.

Le profil de GH circulante est caractérisé par des taux bas, relativement stables, interrompus par des périodes sécrétoires. Chez la femme, les épisodes sécrétoires diurnes de GH sont fréquents et le pic sécrétoire d'endormissement est relativement peu important. Chez l'homme, ce pic est généralement le plus important des pics d'hormones hypophysaires et le plus reproductible du nycthémère.

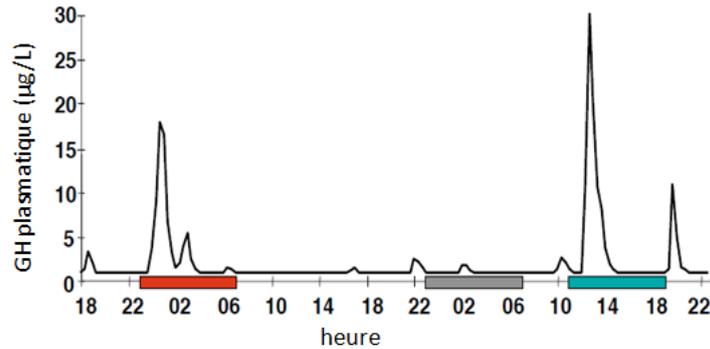


Figure 3 : Concentrations en GH plasmatique au cours du nyctémère après privation de sommeil. Période rouge : sommeil normal, période grise : privation de sommeil, période bleue : sommeil diurne de récupération.

La privation de sommeil nocturne supprime le pic sécrétoire de GH. Il existe un rebond de la sécrétion de GH au moment du sommeil de compensation de jour.

1.1.1.3. Régulation d'hormones non-hypophysaires

Outre l'axe hypophysaire, l'homéostasie veille-sommeil régule de nombreuses hormones, comme le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'insuline, la leptine, la grehline, etc.

1.2. Le sommeil normal (7)

Le sommeil normal est organisé en différents stades et on oppose le sommeil lent, caractérisé par un ralentissement et une synchronisation de l'activité EEG, subdivisé en trois stades, de profondeur croissante, et le sommeil à mouvements oculaires rapides (ou sommeil paradoxal).

La succession du sommeil lent léger, lent profond et du sommeil paradoxal définit un cycle de sommeil dont la durée est comprise entre 90 et 110 minutes.

Quatre à six cycles de sommeil se succèdent au cours d'une nuit ; les cycles de début de nuit sont plus riches en sommeil lent profond, les cycles de fin de nuit plus riches en sommeil paradoxal.

1.2.1. Données normatives et variations interindividuelles :

- sommeil lent léger : environ 50 % du temps de sommeil total
- sommeil lent profond : environ 25 %

- sommeil paradoxal : environ 25 %
- temps total de sommeil (TTS) : de 6 heures (court dormeur) à 10 heures (long dormeur), 7 heures et demie en moyenne
- chronotype du matin : sujets couche-tôt et en forme le matin
- chronotype du soir : sujets couche-tard et en forme le soir

1.2.1.1. Stades du sommeil normal (les termes de l'ancienne nomenclature sont rappelés entre parenthèses) :

- Sommeil lent = sommeil à ondes lentes
 - N1 (sommeil lent léger stade 1)
→ activité EEG thêta et mouvements oculaires lents
 - N2 (sommeil lent léger stade 2)
→ activité EEG thêta et graphoéléments spécifiques (fuseaux du sommeil, complexes K)
 - N3 (sommeil lent profond stades 3 et 4)
→ activité EEG synchronisée lente de grande amplitude delta
- Sommeil à mouvements oculaires rapides (sommeil paradoxal)
→ Activité EEG désynchronisée rapide, mouvements oculaires rapides, atonie musculaire.

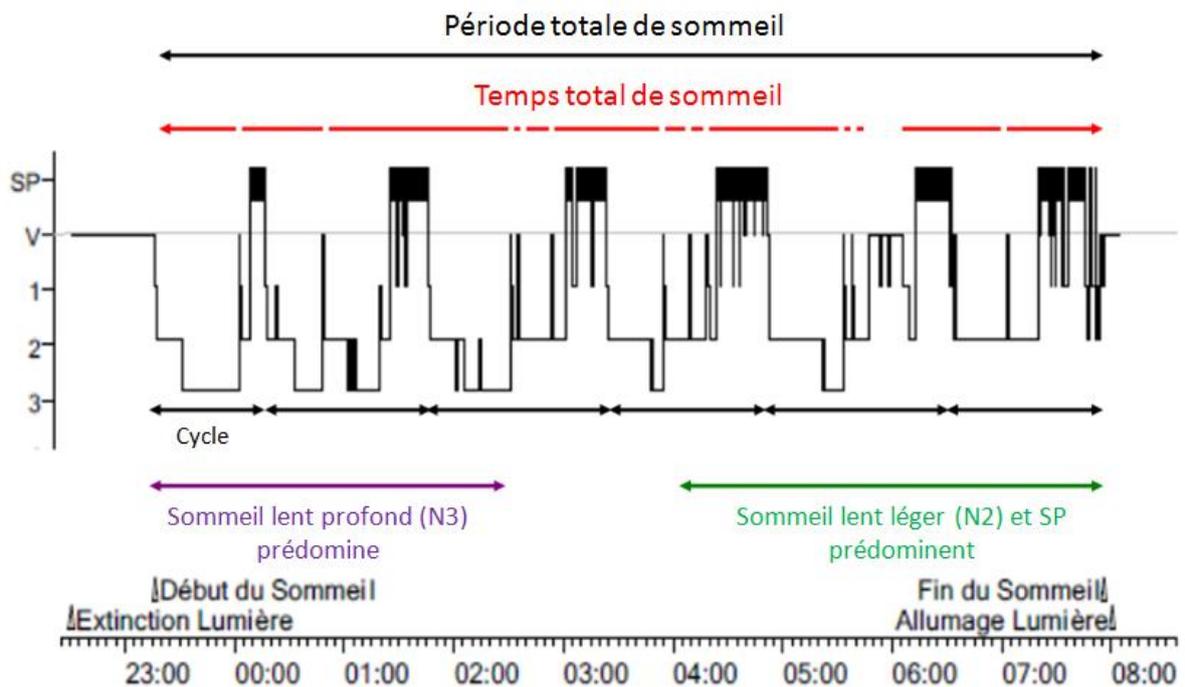


Figure 4 : Hypnogramme normal. SP : sommeil paradoxal, V : veille, 1-2-3 : stades de sommeil.

1.2.2. Méthodes d'analyse du sommeil

L'évaluation du sommeil se base en premier lieu sur l'interrogatoire, sur des questionnaires spécifiques et sur l'étude de l'agenda veille/sommeil. Des examens complémentaires permettent une évaluation objective du sommeil.

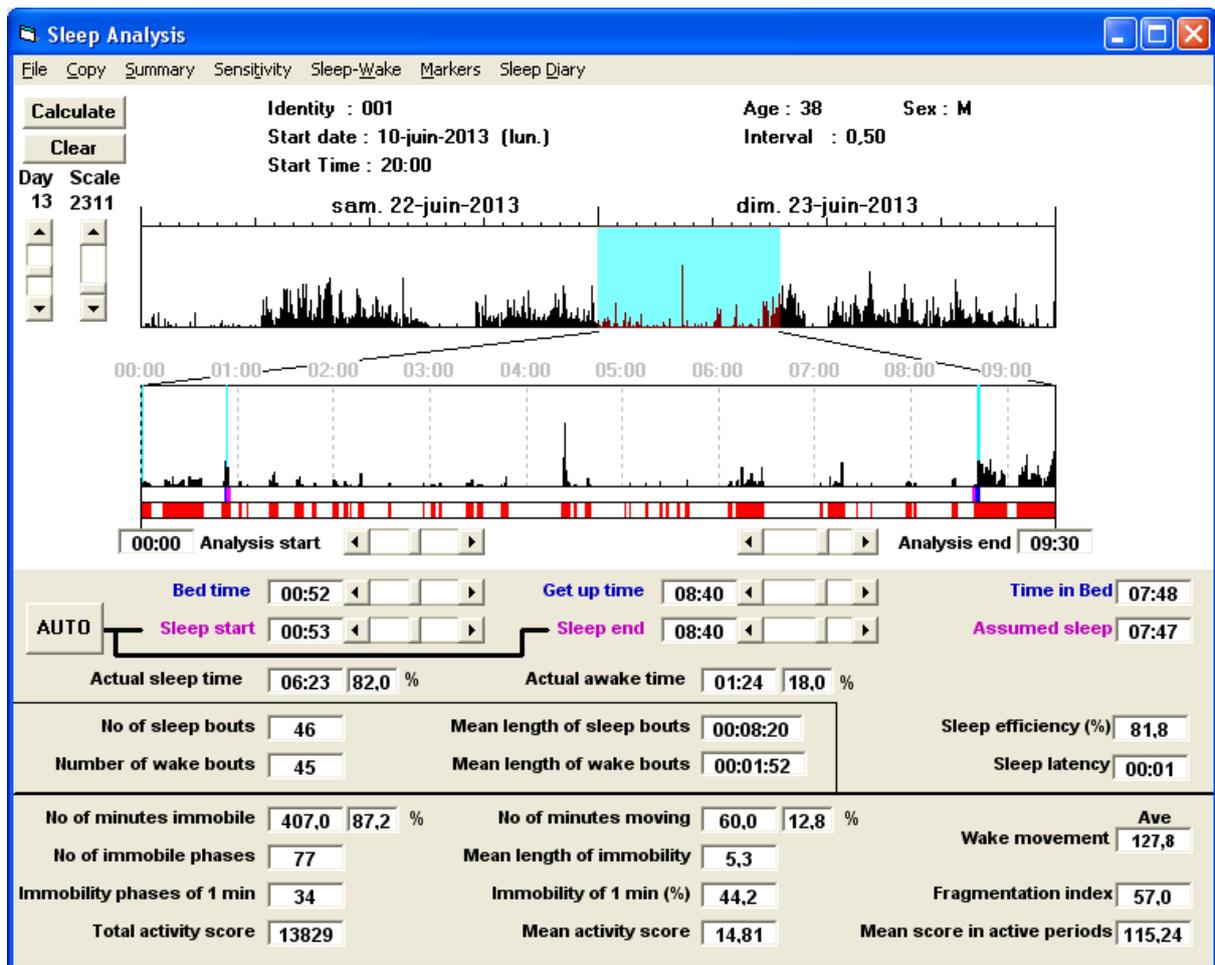
1.2.2.1. L'actimétrie

L'actimétrie consiste à enregistrer les mouvements du corps au moyen d'un actimètre. Ce petit enregistreur, de la taille d'une montre, se porte au poignet et stocke en mémoire les mouvements grâce à une cellule piézoélectrique sensible à l'accélération.

Le contenu de la mémoire est analysé par un ordinateur en fin d'enregistrement et on peut observer sur un tracé de manière fiable et objective le niveau d'activité diurne et nocturne et la périodicité des heures de coucher et de lever du sujet.



Actimètre, modèle Actiwatch®



Capture d'écran du logiciel Sleep Analysis 7® : analyse d'un tracé d'actimétrie. Les traits bleus correspondent aux pressions exercées par le patient sur le bouton poussoir de l'actimètre.

Les données objectives de l'actimétrie sont importantes pour compléter les informations subjectives fournies par l'agenda du sommeil.

L'observation de différences importantes souligne les difficultés du sujet à apprécier justement la durée de son sommeil.

Certains sujets insomniaques estiment ne jamais arriver à dormir, mais ces enregistrements objectivent parfois de nombreux sommeils non ressentis.

1.2.2.2. La polysomnographie

C'est l'examen de référence (« gold standard ») (8).

Il s'agit d'un enregistrement complet des paramètres permettant une analyse détaillée du sommeil et de ses pathologies.

L'évaluation des stades du sommeil nécessite au minimum :

- deux voies électro-encéphalographiques (EEG) : à partir de 5 électrodes collées sur le cuir chevelu (C3A2 et C4A1) ;
- deux voies électro-oculographiques (EOG droit et EOG gauche) pour enregistrer les mouvements des yeux ;
- une voie électromyographique (EMG) mesure le tonus musculaire avec deux électrodes au niveau du menton.

L'analyse visuelle des différents signaux électro-physiologiques, assistée maintenant de logiciels d'interprétation automatisée, conduit à l'élaboration d'un hypnogramme et d'un rapport détaillé des paramètres du sommeil.

Le diagnostic de certaines pathologies nécessite parfois la mise en place de plusieurs autres capteurs, comme des électrodes d'électrocardiogramme ou un oxymètre à infrarouges.

L'enregistrement polysomnographique du sommeil est un examen relativement fastidieux. Il impose une séance de « collage » des électrodes de 30 à 60 minutes dont la qualité détermine la valeur de l'enregistrement. Le patient doit être prévenu de l'inconfort occasionné, la nuit, par l'ensemble des électrodes, des sangles et des fils.

Certains laboratoires du sommeil pratiquent cet examen en ambulatoire au domicile du patient, ce qui diminue le biais induit par la contrainte de l'hospitalisation ; d'autres considèrent qu'il est plus efficace de surveiller la qualité du tracé tout au long de la nuit mais cela met en jeu plus de moyens.

1.2.2.3. Polygraphie du sommeil

La polygraphie du sommeil est un examen plus simple à réaliser que la polysomnographie complète.

Il ne nécessite que la pose de :

- deux sangles respiratoires, munies d'un capteur de position ;
- deux électrodes (électrocardiogramme) ;
- une lunette nasale de contrôle du flux respiratoire naso-buccal (microphones, thermistances ou capteurs de pression) ;
- un capteur digital pour l'oxymètre et parfois le calcul du temps de transit du pouls.

L'analyse automatique du tracé permet de mettre en évidence la plupart des ronchopathies

(ronflement pathologique), mais les données sont insuffisantes dans les formes débutantes. Les hypopnées qui sont définies par la réduction du flux respiratoire associée à une réaction d'éveil sur le plan encéphalographique ne sont pas dépistées ici.

On doit donc réserver la polygraphie aux formes cliniquement évidentes et sévères de syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

1.2.2.4. Les tests de somnolence et de vigilance

Ces protocoles permettent d'évaluer objectivement le risque réel d'endormissement tout au long de la journée.

Ces examens sont longs et sont réservés en pratique aux laboratoires de sommeil des CHU, qui sont les seuls à disposer du personnel suffisant pour les réaliser correctement.

- Le TILE (test itératif de latence d'endormissement) est un enregistrement polysomnographique de 20 minutes, effectué toutes les deux heures. On demande au sujet de rester au lit sans lutter contre le sommeil. On mesure le délai d'apparition du sommeil. Un délai moyen d'endormissement inférieur à 7 minutes est significatif d'une somnolence excessive. Un délai d'apparition du sommeil paradoxal raccourci est évocateur d'une narcolepsie ou d'un très important déficit de sommeil. Lors des études expérimentales, le TILE est bien corrélé avec la durée de la veille préalable, il mesure donc relativement bien la « pression de sommeil ».
- Le MWT est le test de maintien de l'éveil (Maintenance of Wakefulness Test). On mesure la capacité du sujet à rester éveillé alors qu'il est placé (toutes les deux heures) en situation de sieste.
Les résultats permettent d'autoriser ou non le travail sur des machines dangereuses. Ce test est devenu une obligation médico-légale pour les conducteurs d'engins souffrant de somnolence, après traitement de la cause.
Les limites de ces tests reposent sur la capacité de motivation des sujets à s'endormir ou à rester éveillés.

D'autres moyens d'évaluer la somnolence existent (potentiels évoqués et onde P300), mais leur mise en application est difficile et le test idéal (fiable et pratique) n'existe pas encore.

1.3. Sommeil et pathologie

L'importance des perturbations du sommeil dans la régulation de nombreux processus physiologiques est de mieux en mieux comprise. Il est bien connu que les troubles du sommeil sont un facteur de risque d'infarctus du myocarde (9), de pathologies cardiovasculaires (10), endocriniennes et métaboliques (11). Des études récentes ont montré qu'un sommeil fragmenté pouvait être impliqué dans la physiopathologie de pathologies telles que l'obésité, la NAFLD (Non

Alcoholic Fatty Liver Disease), les altérations de la motricité colique (12). Des souris mutées pour le gène CLOCK, facteur de transcription essentiel de l'horloge moléculaire circadienne, développent un syndrome métabolique et une obésité (13). Le travail posté chez l'homme augmente le risque de développer un syndrome métabolique (14).

De plus, un sommeil altéré peut non seulement affecter négativement la fonction gastro-intestinale, mais peut également modifier le système immunitaire et ainsi l'histoire de la maladie de pathologies digestives inflammatoires comme les MICI. Les processus inflammatoires peuvent, de leur côté, affecter par eux-mêmes les profils de sommeil et ainsi créer un cercle vicieux avec une boucle de rétrocontrôle positif maintenant l'inflammation.

Les cytokines inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-1 sont connues pour fractionner le sommeil (15) et causer une somnolence diurne excessive. On retrouve une altération du sommeil dans plusieurs pathologies inflammatoires chroniques comme le lupus érythémateux disséminé (16), la sclérose en plaque (17) ou la polyarthrite rhumatoïde (18). La privation de sommeil modérée (de 8 à 6h) chez l'humain est associée à une augmentation de cytokines inflammatoires, telle que l'anti TNF- α et l'IL-6, et à une baisse du pic de cortisol plasmatique (19). La privation de sommeil entraîne une augmentation de la concentration en granulocytes et monocytes circulants (20) et une privation prolongée entraîne une augmentation des natural killers et des monocytes (21), qui sont à la base de la production des cytokines inflammatoires.

On doit par ailleurs noter qu'un sommeil altéré est une cause de fatigue dans les maladies inflammatoires chroniques et que la fatigue est une des plaintes les plus fréquentes dans les MICI avec un retentissement majeur sur la qualité de vie, ce qui ne peut être expliqué par l'activité inflammatoire seule (22).

1.3.1. Sommeil et modulation de la douleur

50 à 70% des patients présentant un syndrome douloureux chronique souffrent de troubles du sommeil (23). Il s'agit de troubles précédant la douleur, avec dans cette étude un nombre d'heures de sommeil anormalement bas dans la nuit précédant l'évaluation douloureuse.

L'activité des circuits empruntés par les messages douloureux, y compris les messages responsables des douleurs viscérales, est en permanence modulée et contrôlée par différents systèmes (24). Cette modulation à effet inhibiteur s'exerce essentiellement au niveau segmentaire de pénétration médullaire des afférences, niveau où elle est le mieux connue, mais également au niveau supra-segmentaire par l'intermédiaire de contrôles descendants provenant des structures cérébrales.

1.3.1.1. Contrôle d'origine spinale

Le premier relais synaptique des afférences nociceptives est un véritable centre d'intégration douloureuse. Il est bien établi que la stimulation des grosses fibres myélinisées A β à conduction rapide, amenant les informations de sensibilité épicrotique, bloque la réponse des neurones médullaires nociceptifs de la corne postérieure induite par la stimulation des fibres A δ et C à

conduction rapide, par l'intermédiaire d'un interneurone enképhalinergique. Il s'agit de la théorie du portillon ou « gate control theory ».

1.3.1.2. Contrôle d'origine supra-spinale

Ces mécanismes sont de type descendant et leur action s'exerce également au niveau de la corne postérieure de la moelle.

Au niveau du tronc cérébral, deux systèmes exercent une rétroaction négative sur la perception douloureuse : les systèmes descendants cérébro-médullaires et le contrôle inhibiteur diffus.

Il existe également des mécanismes de contrôle très imparfaitement compris au niveau de l'hypothalamus, du thalamus, du cortex cingulaire antérieur et du cortex moteur pré-central. La modulation douloureuse liée au sommeil s'exerce probablement *via* ces zones du système nerveux central, sans que les mécanismes en jeu soient identifiés.

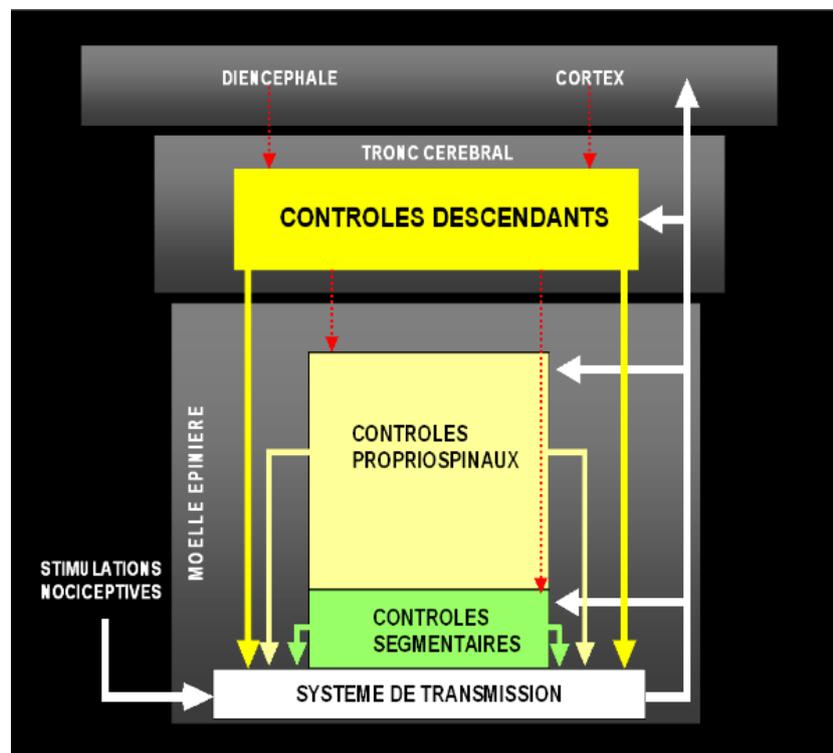


Figure 5 : Représentation schématique des différents niveaux de contrôle du message nociceptif

Par ailleurs, il est bien connu que l'inflammation prolonge l'action des nocicepteurs et surtout induit une sensibilisation (25) ; *via* l'ambiance inflammatoire qu'ils induisent, les troubles du sommeil pourraient donc également renforcer indirectement la perception douloureuse.

1.4. Introduction générale sur la maladie de Crohn et le syndrome de l'intestin irritable

1.4.1. Maladie de Crohn

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin (MICI) sont représentées par la Maladie de Crohn (MC), qui peut toucher tous les segments du tube digestif de la bouche à l'anus, avec une évolution pouvant être sténosante ou fistulisante, la rectocolite hémorragique, qui atteint le rectum et parfois le colon de manière plus ou moins étendue et les colites inclassées. Ces maladies sont responsables principalement de douleurs abdominales et d'une diarrhée. L'endoscopie digestive révèle des lésions macroscopiques, associées à des lésions inflammatoires histologiques, transmuraux dans le cas de la MC.

La prévalence de la MC en France est d'environ un pour mille habitants (26). Elle survient le plus souvent chez des adultes jeunes (20 à 30 ans) et évolue par poussées suivies de périodes de rémission. Si elle ne grève que très peu l'espérance de vie (27), elle peut entraîner une importante altération de la qualité de vie, avec une morbidité plus importante, puisque 80% des patients atteints de cette maladie doivent être opérés au cours de leur vie.

Les MICI ont une origine multifactorielle : leur physiopathologie, complexe et imparfaitement comprise, résulte d'une interaction entre des facteurs environnementaux, des facteurs génétiques, une dysrégulation du système immunitaire et des modifications du microbiote intestinal (28). L'objectif principal du traitement est d'améliorer la qualité de vie des patients en traitant les poussées et en maintenant la rémission.

Bien qu'il n'existe pas de déclencheurs incontestés des poussées, plusieurs facteurs environnementaux et habitudes de vie ont été étudiés en tant que déclencheurs potentiels car ils influent clairement sur l'histoire de la maladie dans les MICI. Par exemple, le tabac aggrave la MC et diminue le risque de poussée de rectocolite hémorragique (29). Parmi les facteurs environnementaux, le rôle des troubles du sommeil a encore été très peu étudié.

Le diagnostic, évoqué par la clinique, se base sur un faisceau d'arguments, repris par le consensus 2010 de l'European Crohn's and Colitis Organisation (30):

- endoscopiques : une endoscopie oeso-gastro-duodénale et une iléo-coloscopie avec biopsies des zones lésées mais aussi des zones macroscopiquement saines doit être impérativement réalisée. Les lésions évocatrices de maladie de Crohn ne sont pas spécifiques (possibles en cas de colites infectieuses ou autres). Ce sont :
 - des ulcérations : aphtoïdes, superficielles ou profondes, éventuellement des sténoses et des fistules
 - des intervalles de muqueuse saine sont possibles
- histologiques : pertes de substance muqueuse, distorsions glandulaires, infiltration lympho-plasmocytaire du chorion muqueux, voire transmurale, souvent sous forme de nodules lymphoïdes. Les granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse quasi-pathognomoniques ne sont présents que dans 30 % des cas

- radiologiques : une atteinte de l'intestin grêle doit être recherchée par entéroscanner et/ou entéro-IRM. Un examen par vidéocapsule ou une entéroscopie sont parfois indiqués.

Le traitement médical comporte (30):

- un traitement des poussées qui suit en général une stratégie de riposte graduée (« step-up ») en fonction de la sévérité des signes et/ou lésions (corticoïdes topiques ou systémiques, traitements nutritionnels, anti-TNF α en cas de résistance ou d'intolérance)
- le traitement d'entretien est destiné à maintenir une rémission si possible profonde, durable et sans corticoïdes. L'obtention d'une rémission non seulement des signes cliniques mais aussi des signes biologiques inflammatoires et des lésions endoscopiques est de meilleur pronostic (et donc un objectif du traitement).

Les principaux traitements sont :

- immunosuppresseurs : analogues des purines (azathioprine ou 6-mercaptopurine) ou méthotrexate
- anticorps anti-TNF α

Les interventions chirurgicales sont indiquées en cas de complication mécanique de la maladie (perforation, sténose ou fistule symptomatique).

Actuellement les traitements actifs dans la MC agissent tous sur la cascade inflammatoire à différents niveaux. L'approche la plus efficace pour maintenir la rémission serait de prévenir les épisodes de poussée en modifiant et en traitant des déclencheurs potentiels.

1.4.2. *Syndrome de l'Intestin Irritable*

Le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) est une maladie fréquente, non grave mais affectant particulièrement la qualité de vie des patients et présentant un fort coût socio-économique. Le SII représente la plus fréquente des affections intestinales, atteignant 10 à 20% de la population. Il touche deux femmes pour un homme. Le diagnostic est généralement posé entre 30 et 40 ans (31).

Il s'agit d'une maladie plurifactorielle imparfaitement comprise, dont les facteurs pathogéniques comprennent une hypersensibilité viscérale, des troubles de la motricité intestinale, des troubles de la perméabilité intestinale, des troubles de l'interaction cerveau-intestin, une prédisposition génétique, ainsi que des caractéristiques de la petite enfance et des facteurs psychosociaux.

Les troubles moteurs concernent à la fois la motricité inter-digestive et post-prandiale. Dans le côlon, ils s'observent principalement après la prise d'un repas. Ils sont inconstants et peu spécifiques.

Il existe une hypersensibilité viscérale chez au moins 60 % des malades. Elle amène les malades à percevoir de façon pénible des phénomènes physiologiques normaux comme la distension intestinale induite par les gaz ou les contractions intestinales. Plusieurs mécanismes sont éventuellement associés : sensibilisation des terminaisons sensibles de la paroi digestive, hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle amplifiant les messages sensitifs

d'origine digestive, ou trouble de l'intégration des messages sensitifs digestifs au niveau du système nerveux central, supra spinal.

L'écosystème intestinal joue très vraisemblablement un rôle dans les troubles du transit et dans le déclenchement et l'entretien de la douleur abdominale. Le microbiote intestinal joue un rôle dans la motricité et la sensibilité digestives et produit des gaz et acides gras à chaînes courtes par fermentation.

La prévalence des troubles psychiatriques au cours du SII est débattue : elle est supérieure à celle de la population générale dans le groupe des patients atteints d'un SII qui consultent très régulièrement. D'autre part, une névrose d'angoisse ou phobique, un état dépressif, une histoire personnelle marquée par des événements douloureux (divorce, deuil, histoire d'abus), une exposition régulière à des situations stressantes sont des facteurs associés à une plus grande sévérité des symptômes.

Les symptômes sont essentiellement des troubles du transit, des douleurs abdominales et un ballonnement abdominal. Le diagnostic est clinique, les examens paracliniques et endoscopiques de routine sont normaux. Les critères de Rome III (32), cliniques, permettent de distinguer le SII d'une autre affection intestinale.

Le traitement est essentiellement symptomatique et vise à améliorer la qualité de vie des patients. Il fait intervenir des antalgiques, des régulateurs du transit, des règles hygiéno-diététiques et une prise en charge psychologique. Son efficacité est inconstante et difficilement évaluable en raison d'un fort effet placebo.

Récemment est apparue l'hypothèse que le SII pouvait correspondre à une MICI minime, c'est à dire à une maladie inflammatoire chronique de bas grade sans lésions histologiques retrouvées sur les examens standard (33). Il existe en effet un recoupement fréquent entre SII et MICI, avec des symptômes de SII fréquemment rapportés chez les patients avant même le développement d'une MICI et une prévalence supérieure à la moyenne de symptômes de SII chez les patients présentant une MICI en rémission. Histologiquement, on retrouve des signes de microinflammation à l'examen des biopsies digestives de patients atteints de SII avec, en particulier, une augmentation du nombre de mastocytes intra-épithéliaux dans le jéjunum et le colon et du nombre de lymphocytes CD3 et CD25 intra-épithéliaux dans le colon. On retrouve également plus de mastocytes activés à proximité des terminaisons nerveuses et ce de façon corrélée à l'intensité à la fois des symptômes intestinaux et des symptômes psychologiques (dépression et fatigue) (34).

1.5. Interaction entre MC, SII et sommeil

La médecine du sommeil, discipline récente, suggère des interactions fortes entre sommeil et inflammation d'une part et entre sommeil et tractus digestif d'autre part. Ces interactions sont actuellement mal précisées. Si les troubles du sommeil influent sur l'histoire naturelle des MICI et des SII, les diagnostiquer et les traiter pourrait être considéré comme un élément important de la prise en charge de ces patients.

Plusieurs études se sont intéressées plus précisément aux relations entre le sommeil et le tractus digestif (35) et suggèrent des interactions entre les rythmes circadiens et le fonctionnement digestif (36–38).

Le sommeil affecte la motricité digestive, avec lors du sommeil à ondes lentes un arrêt de l'activité colique propagée (salves de longue durée propagées), aboutissant à un arrêt de la motricité colique ; lors des réveils nocturnes ou du réveil matinal, la motricité colique reprend immédiatement (39). Cela est important à la fois dans la physiopathologie des MICI, où un sommeil à ondes lentes perturbé par de fréquents éveils nocturnes peut limiter le temps de repos et de cicatrisation colique et dans la physiopathologie du SII, où même si l'hypersensibilité viscérale apparaît maintenant au premier plan, des troubles de la motricité colique peuvent aggraver les douleurs et les troubles du transit.

En ce qui concerne le SII, il a été montré que le travail posté augmentait sa prévalence (40) et que les personnes atteintes présentaient plus de troubles du sommeil que la moyenne, détectés par questionnaires non spécifiques (41–43). Une étude a montré un score global subjectif de qualité du sommeil (index de qualité de sommeil de Pittsburgh) augmenté chez 15 patients atteints de SII comparés à 15 témoins, sans que cette différence soit retrouvée en polysomnographie. Par ailleurs, une étude a identifié chez 18 de ces patients, en comparaison avec 20 témoins, une augmentation de la somnolence diurne évaluée par l'échelle d'Epworth, une réduction de plus de 70% du sommeil à ondes lentes compensée par une augmentation du sommeil de stade 2, ainsi qu'une fragmentation du sommeil lors d'enregistrements par polysomnographie (nombre d'éveils nocturnes accru) et par actimétrie (index de fragmentation du sommeil augmenté) (44). Une petite étude exploratoire portant sur 24 femmes atteintes de SII a également montré qu'une qualité du sommeil basse (évaluée par questionnaire spécifiquement conçu, sur une durée de sept jours) pouvait prédire la sévérité des douleurs abdominales, de l'anxiété et de la fatigue le jour suivant (45).

En ce qui concerne les MICI, deux études (des mêmes auteurs) sur un modèle expérimental murin ont mis en évidence une augmentation de la perméabilité intestinale et une aggravation des lésions inflammatoires coliques induites par le Dextran Sodium Sulfate (DSS) lors de la privation de sommeil (46) ou du décalage de phase (47). Chez la souris, une altération du rythme circadien causée par une inversion hebdomadaire du rythme jour-nuit induit une majoration des lésions coliques induites par le DSS et, lorsqu'elle est associée à un régime riche en lipides et en sucres, une dysbiose (5). La prévalence des troubles du sommeil est également augmentée (22,27,28), y compris lorsque la maladie est inactive (50). Plusieurs études, dont une étude rétrospective de cohorte recherchant des facteurs de risque de poussée, suggèrent que les troubles du sommeil pourraient déclencher des poussées de MC (51,52). Dans l'étude rétrospective, 1291 patients présentaient une MC inactive au début de l'étude. Ceux qui rapportaient un sommeil perturbé avaient un risque doublé de rechute à six mois, en comparaison de ceux qui présentaient un sommeil normal.

Enfin, une petite étude (53) portant sur 16 patients atteints de MICI en rémission, 9 patients présentant un SII et 7 témoins, retrouvait en polysomnographie chez les MICI et les SII un temps total de sommeil inférieur à celui des témoins, comparable entre MICI et SII, avec cependant une évaluation subjective du sommeil (index de qualité de sommeil de Pittsburgh, échelle de somnolence d'Epworth) plus mauvaise chez les patients atteints de SII, ce qui est cohérent avec l'hypersensibilité et les différences de perception retrouvées dans le SII.

1.5.1. MICI et mélatonine

La mélatonine est un régulateur important du rythme circadien et a de multiples fonctions hormonales. Elle est produite par la glande pinéale (épiphyse) chaque nuit, augmentant physiologiquement quelques heures avant le début du sommeil. La sécrétion de mélatonine est inhibée par la lumière. C'est un dérivé de la sérotonine, qui inhibe l'augmentation de la motilité gastro-intestinale et la contraction du muscle lisse causées par la sérotonine. On retrouve de la mélatonine dans de multiples régions du corps, y compris le tractus digestif. Sa concentration dans le tractus digestif est 400 fois supérieure à celle retrouvée dans la glande pinéale (54). La mélatonine est un puissant anti-oxydant (55), inhibe la voie du NF- κ B (56) et réduit les concentrations sanguines en TNF- α (57).

Au vu de ces mécanismes d'action, les effets de la mélatonine ont été examinés dans un modèle de colite murin induite par le dextran sodium sulfate. La mélatonine était capable de prévenir la formation de la colite, lorsqu'elle était donnée en pré-traitement et d'accélérer la cicatrisation muqueuse. Ces découvertes ont été répétées sur plusieurs modèles, chez le rat et la souris. La mélatonine était capable d'annuler l'augmentation de perméabilité intestinale, l'influx d'endotoxines bactériennes et l'activité TNF- α qui menaient aux ulcérations (58).

L'idée d'une utilisation chez l'homme de cette molécule, aux effets secondaires rares et peu sévères et au coût réduit, découle de ces expériences chez l'animal. Un case report seulement est disponible, celui d'un patient présentant une rectocolite hémorragique et prenant de la mélatonine pour un jet lag, rapportant une amélioration de ses symptômes digestifs (59). Se posait alors la question d'une utilité uniquement chez des patients au profil circadien de mélatonine altéré. Il n'existe pas d'étude de bonne qualité qui évalue les profils de mélatonine chez les patients présentant une MICI.

1.5.2. SII et mélatonine

Outre son action anti-inflammatoire et anti-kinétique sur le muscle lisse digestif, la mélatonine est capable de diminuer l'hypersensibilité viscérale retrouvée chez les patients présentant un SII (60). En raison de ses effets *in vitro* et *in vivo* dans les modèles animaux et de son excellent profil de sécurité connu de longue date, la mélatonine a été considérée comme un traitement potentiel du SII. Si les essais cliniques randomisés contre placebo sont hétérogènes en termes de méthodologie, ils ont toujours montré une diminution des douleurs abdominales et, parfois, une amélioration de la qualité de vie. En particulier, une étude a montré une diminution des douleurs abdominales et de la sensibilité rectale après prise de 3mg de mélatonine au coucher chez des patients présentant des troubles du sommeil, sans amélioration sur les troubles du sommeil ou les scores d'anxiété et de dépression (61). D'autres études, focalisées sur les effets de la mélatonine sur la mobilité digestive et sur le système nerveux central, sont nécessaires.

Nous voyons donc, au terme de cette introduction, que le sommeil pourrait jouer un rôle dans de nombreux mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la MC et du SII.

Evaluer les interactions entre les troubles du sommeil et ces pathologies pourrait déboucher sur de nouvelles pistes thérapeutiques.

2. Objectifs de l'étude

Notre hypothèse de travail est que les troubles du sommeil peuvent influencer négativement sur l'histoire de la maladie dans la MC et le SII et avoir des implications pratiques dans la prise en charge de ces maladies. Les réponses immunologiques et inflammatoires à la fragmentation du sommeil pourraient potentialiser la cascade inflammatoire ou exacerber les poussées dans la MC. De plus, des perturbations du sommeil et une fatigue durant une poussée pourraient diminuer la réponse au traitement, détériorer la qualité de vie et diminuer la productivité du patient. Dans la MC comme dans le SII, les effets potentiellement délétères d'un sommeil perturbé sur la fonction digestive et la perception douloureuse pourraient par ailleurs aggraver des symptômes comme la diarrhée ou la douleur abdominale, indépendamment des effets sur l'inflammation.

Outre les questionnaires classiques de dépistage des troubles du sommeil, nous avons évalué la qualité du sommeil par actimétrie, dont les données sont très parcellaires dans le SII et inexistantes dans les MICI. Cette technique d'enregistrement présente l'avantage d'être fiable, reproductible, objective et non invasive.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du sommeil chez des patients atteints de MC de sévérité variable.

Les objectifs secondaires étaient :

- a. d'évaluer l'efficacité du sommeil chez des patients atteints de SII de sévérité variable ;
- b. de comparer la qualité du sommeil entre les patients atteints de MC et ceux atteints de SII ;
- c. d'évaluer les corrélations entre qualité de vie des patients et qualité du sommeil dans les deux groupes.

Matériel et méthodes

1. Population d'étude

1.1. *Maladie de Crohn*

Les patients atteints de MC, diagnostiquée selon les critères de l'European Crohn and Colitis Organisation (30), étaient inclus lors d'une hospitalisation de jour à l'hôpital Saint-André du CHU de

Bordeaux. Les caractéristiques de la maladie au moment de l'inclusion ont été consignées dans le compte-rendu d'hospitalisation sur le logiciel DxCare, concernant notamment l'activité (maladie active ou rémission). Les maladies actives étaient définies par un score de Harvey Bradshaw (HBI) (62) supérieur à 4 (seuil défini par le Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif). L'activité était également évaluée par le CDAI (63). L'âge minimal d'inclusion était de dix-huit ans.

Les données biologiques, dont la concentration en C-reactive protein (CRP), ont été obtenues à partir des données du prélèvement sanguin réalisé en hôpital de jour.

1.2. *Syndrome de l'intestin irritable*

Les patients atteints de SII, diagnostiqué selon les critères de Rome III (32), étaient inclus lors d'une consultation à l'Hôpital Saint-André. La sévérité était évaluée par l'Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS) (64).

Tous les patients inclus avaient préalablement signé un consentement validé par le Comité de protection des personnes sud-ouest et outre-mer III.

Les patients présentant un trouble du sommeil connu autre qu'une insomnie psychopathologique, ou présentant un trouble psychiatrique, étaient exclus de l'étude.

Les patients recevant un traitement par anti-épileptiques, anti-parkinsoniens ou neuroleptiques étaient également exclus (liste des médicaments interdits en annexe 1).

Tous les patients remplissaient par ailleurs un questionnaire HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Il s'agit d'un auto-questionnaire, fiable pour détecter les états de dépression et d'anxiété (correspondant à deux sous-échelles) des patients ambulatoires (65) (annexe 6).

2. Méthodes

Il s'agissait d'une étude observationnelle, analytique d'association, transversale, monocentrique, visant à étudier l'association entre efficacité du sommeil et sévérité des symptômes dans la MC et le SII.

Cette étude a été considérée comme relevant des soins courants par le Comité de protection des personnes sud-ouest et outre-mer III (avis datant du 11 mars 2013).

L'Unité de soutien méthodologique à la recherche clinique et épidémiologique (Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement) du CHU de Bordeaux a été sollicitée pour un avis méthodologique sur la rédaction du protocole, ainsi que pour le calcul de la taille de l'étude. S'agissant d'une étude exploratoire sans hypothèse sur la taille de l'effet attendu pour le critère de jugement principal basée sur les données de la littérature ou sur une expérience clinique, le calcul du nombre de sujets nécessaire n'a pas été réalisable, les rares données de polysomnographie disponibles n'étant pas extrapolables en actimétrie.

2.1. Anonymisation

Après leur inclusion dans l'étude, on remettait aux patients les différents questionnaires, l'actimètre dans une enveloppe préaffranchie, avec une notice détaillant son fonctionnement et l'agenda de sommeil. Tous ces éléments, y compris l'actimètre dans sa mémoire interne, portaient un numéro d'anonymisation. La correspondance entre le nom du patient et le numéro d'anonymisation était consignée dans un fichier Excel dédié. L'investigateur analysant les actimètres ne recevait que l'actimètre et l'agenda de sommeil anonymisés dans l'enveloppe pré-affranchie ; l'analyse des différents éléments de l'étude était donc réalisée en aveugle.

2.2. Evaluation de la qualité du sommeil

La qualité du sommeil était évaluée d'une part objectivement par actimétrie, et d'autre part subjectivement par auto-questionnaires.

2.2.1. Actimétrie de poignet

Les actimètres utilisés étaient de type Actiwatch® (Philips Respironics, Andover, MA). L'analyse couvrait sept nuits complètes, au domicile. En parallèle de l'enregistrement, les patients devaient remplir un agenda de sommeil (annexe 2) où ils consignaient leurs heures de coucher et de lever, leurs éventuels éveils nocturnes, siestes, retraits de l'actimètre.

L'actimètre de poignet était initialisé à partir d'un ordinateur *via* le logiciel Sleep Analysis 7® (CamNtech Ltd, version 7.27), dans lequel étaient paramétrés la date de début d'enregistrement et l'intervalle de temps pendant lequel les mesures étaient comptées (epoch fixé à 30 secondes). Les dispositifs étaient munis d'un bouton-poussoir permettant aux patients de marquer le début de leur nuit de sommeil (correspondant au moment où ils éteignaient la lumière et fermaient les yeux), la fin de la nuit (moment où ils allumaient la lumière et/ou se levaient de leur lit), ainsi que tout événement consigné dans leur agenda de sommeil. A la fin de l'enregistrement les données étaient déchargées dans le même ordinateur pour être analysées par un expérimentateur unique et formé spécifiquement à ce type d'analyse.

2.2.1.1. Définition des paramètres d'actimétrie

L'évaluation de l'actimétrie est une méthode pratique et fiable pour étudier les rythmes circadiens de l'activité humaine (66), et plusieurs études (67,68) ont montré qu'il s'agissait d'une approche fructueuse dans l'étude du sommeil. L'actimètre proprement dit est un accéléromètre enregistreur de la taille d'une montre. Le sommeil est enregistré dans l'environnement naturel (au domicile) des patients, contrairement aux enregistrements polysomnographiques.

2.2.1.1.1. Paramètres de base

- Temps d'enregistrement = temps passé au lit (time in bed) = durée entre l'extinction des lumières et le lever
- Latence d'endormissement (sleep latency) = temps qui s'écoule entre l'extinction des lumières et le début du sommeil
- Temps d'éveil total (actual wake time) = latence d'endormissement + temps d'éveil au cours de la nuit + temps d'éveil le matin
- Période totale de sommeil = PTS (assumed sleep) = temps qui s'écoule du début de l'endormissement au réveil matinal
- Temps total de sommeil = TTS (actual sleep time) = PTS – éveils nocturnes

2.2.1.1.2. Paramètres calculés

- Efficacité du sommeil (sleep efficiency) = $TTS / \text{temps d'enregistrement}$
- Actual sleep % = $\text{actual sleep time} / \text{assumed sleep}$

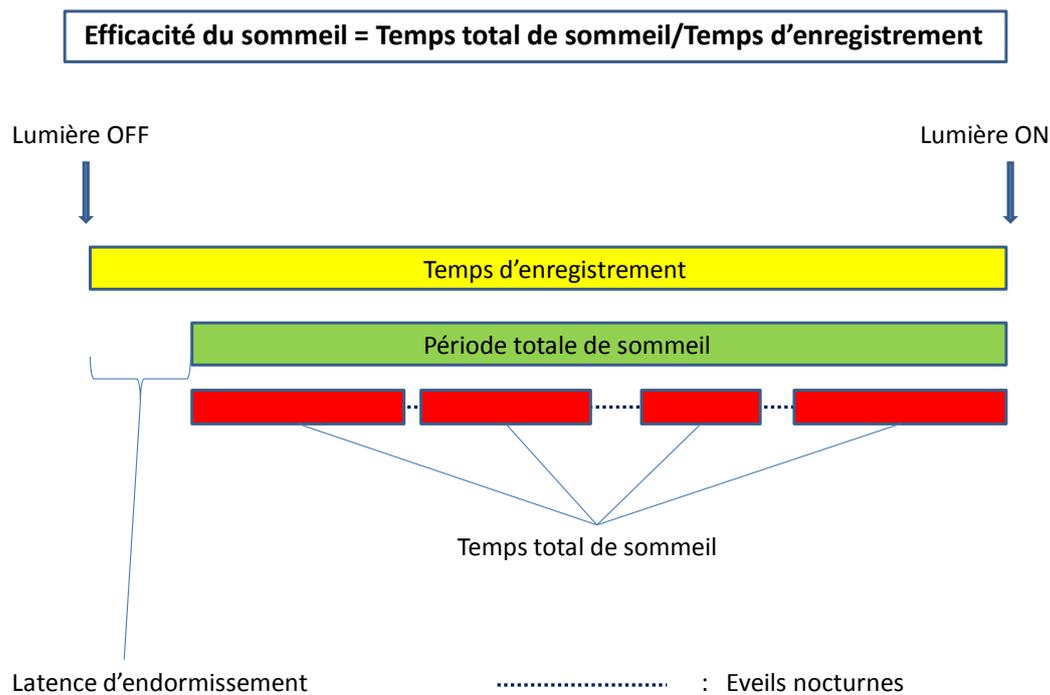


Figure 6 : Paramètres enregistrés par l'actimètre

2.2.2. Questionnaires évaluant la qualité du sommeil

2.2.2.1. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Le PSQI (69) est un auto-questionnaire qui évalue à partir de vingt cinq items (annexe 3) la qualité du sommeil et ses anomalies sur une durée d'un mois. La somme des scores des sept composantes (qualité subjective du sommeil, latence de sommeil, durée du sommeil, efficacité du sommeil, perturbations du sommeil) donne un score global, qui permet de séparer les « bons dormeurs » des « mauvais dormeurs » (score supérieur à 5).

2.2.2.2. Echelle de somnolence d'Epworth

Il s'agit d'un auto-questionnaire simple (70) évaluant la somnolence diurne à partir de huit items (annexe 4) . Le score de l'Epworth Sleepiness Scale (ESS) s'étend de 0 (somnolence diurne absente) à 24 (somnolence diurne maximale).

2.2.2.3. Questionnaire de Berlin

Il s'agit d'un auto-questionnaire (71), portant sur neuf items dans trois catégories et évaluant le risque de syndrome d'apnée obstructive du sommeil (annexe 5). Les patients peuvent être classés, en fonction de leurs scores moyens dans les catégories, en patients à haut ou bas risque d'apnée du sommeil.

2.3. Questionnaires de qualité de vie

2.3.1. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)*

Cet auto-questionnaire comprend 32 items dans quatre domaines : symptômes digestifs (10 items), symptômes systémiques (5 items), troubles émotionnels (12 items), fonction sociale (5 items). Chaque item est mesuré selon la technique de Likert. Pour chaque item un ensemble de 7 affirmations décrivant une attitude est présenté. A chaque degré d'accord, on annexe une valeur numérique (de 1 à 7). De la sorte, on peut calculer, en additionnant les notes individuelles, une valeur numérique totale. Le score total s'établissant de 32 à 224, plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie. Cet indice a été validé et est corrélé aux différents scores d'activité de la maladie (72).

2.3.2. *IBS-Quality Of Life (IBS-QOL)*

Cet auto-questionnaire validé (64) est utilisé pour étudier l'impact du SII ou d'un traitement sur la qualité de vie. Il comprend 34 items, chacun étant coté sur une échelle allant de 1 à 5. Un score élevé correspond à une mauvaise qualité de vie.

2.4. Critères d'évaluation

- Pour l'objectif principal : comparaison de l'efficacité du sommeil établie par actimétrie (définie comme le temps total de sommeil sur le temps d'enregistrement) chez des patients atteints de MC de sévérité variable (maladie active vs rémission selon le score d'Harvey Bradshaw), recherche d'une corrélation entre efficacité du sommeil et HBI et CDAI et calcul d'Odds ratio (activité de la MC vs efficacité du sommeil en définissant un groupe d'efficacité de sommeil basse comme inférieure à la médiane d'efficacité et un autre groupe d'efficacité haute).

- Pour les objectifs secondaires :
 - a. recherche d'une corrélation entre efficacité du sommeil et IBS-SSS ;
 - b. comparaison de la qualité du sommeil entre les patients atteints de MC et ceux atteints de SII en étudiant les paramètres d'actimétrie suivants : PTS, TTS, temps d'enregistrement, et les critères subjectifs évalués par questionnaires : PSQI (et temps de sommeil ressenti extrait de ce questionnaire), ESS et BQ ;
 - c. recherche d'une corrélation entre scores de qualité de vie (IBDQ pour la MC et IBS-QOL pour le SII) et qualité du sommeil évaluée par les différents critères d'actimétrie (efficacité du sommeil, PTS, TTS, temps d'enregistrement) et par les critères subjectifs (PSQI, ESS et BQ).

2.5. Analyse statistique

L'analyse statistique a comparé au sein des trois groupes (MC en rémission, MC active et SII), les données d'actimétrie, les données de qualité de vie, d'anxiété et de dépression et de qualité de sommeil. Pour les variables qualitatives nominales, un test du Chi2 ou un test exact de Fischer ont été réalisés. Pour les variables quantitatives, un test non paramétrique de Wilcoxon ou un test t de Student ont été réalisés en fonction de la distribution normale ou non des valeurs. Dans un second temps, des tests de corrélation ont été réalisés afin d'étudier l'association entre efficacité du sommeil et caractéristiques cliniques. Les résultats étaient alors exprimés en coefficient ρ de Spearman. Tous les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel JMP 10 (SAS Institute). Le risque α était fixé à 5%.

Résultats

1. Caractéristiques cliniques des groupes

Les patients ont été inclus entre le 11 juin 2013 et le 8 juin 2015. Les caractéristiques cliniques des patients sont résumées dans les tableaux 1 et 2.

	SII	MC	p
N	15	34	
Age médian	46 (± 14,8)	39 (± 12,8)	0,016
Sex ratio (M/F)	4/11	19/15	NS
IBS-SSS	347 (± 74,8)	NA	
IBS-QOL	109 (± 27,1)	NA	
HADS	18,2 (± 7,7)	16,4 (± 7,0)	NS

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients atteints de SII et des patients atteints de MC. Les données sont des moyennes ± SD sauf indication contraire. NA : non applicable.

Les patients atteints de SII étaient statistiquement significativement plus âgés que les patients atteints de MC. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en termes de sex ratio ou de score HADS.

Il n'existait pas de corrélation statistiquement significative entre HADS et IBS-SSS, ou entre HADS et IBS-QOL. L'IBS-QOL était fortement corrélé à l'IBS-SSS ($\rho = 0,6344$, $p = 0,0148$).

	Maladie de Crohn		p
	Rémission	Active	
N	20	14	
Age médian	35 (± 15,7)	41 (± 7,9)	NS
Sex ratio (M/F)	12/8	7/7	NS
Tabac* (n)	2 (10%)	3 (21%)	NS
Corticostéroïdes (n)	1	0	NS
Immunosuppresseurs (n)	4 (20%)	5 (36%)	NS
Anti-TNF α (n)	20 (100%)	13 (93%)	NS
CRP	5,4 (± 5,4)	4,8 (± 7,1)	NS
HBI	1,3 (± 0,9)	5,6 (± 1,5)	
CDAI	31,2 (± 25,9)	99 (± 59,5)	< 0,001
IBDQ	189 (± 16,1)	145 (± 15,9)	< 0,001
HADS	12,4 (± 5,3)	19,2 (± 7,0)	0,035

* au moment de l'enregistrement

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des patients atteints de MC. Les données sont des moyennes ± SD sauf indication contraire.

Les groupes étaient comparables en ce qui concerne l'âge, le sexe et le statut de fumeur. Concernant les traitements, il n'existait pas de différence statistiquement significative pour les corticostéroïdes, immunosuppresseurs et anti-TNF α . Le CDAI était plus élevé chez les patients présentant une maladie active, ainsi que le HADS, y compris pour le sous-score d'anxiété ($p = 0,0490$) et pour le sous-score de dépression ($p = 0,0391$).

Il existait une corrélation négative forte entre IBDQ et HBI ($\rho = -0,6892$, $p < 0,0001$).

On retrouvait une corrélation positive forte entre le CDAI et le HBI ($\rho = 0,6552$, $p < 0,0001$).

On ne retrouvait pas de corrélation statistiquement significative entre efficacité du sommeil et âge. On retrouvait par contre une efficacité du sommeil moindre chez les femmes que chez les hommes dans notre population ($p = 0,0016$).

On ne retrouvait pas de corrélation statistiquement significative entre score HADS et efficacité du sommeil, y compris en s'intéressant aux sous-scores d'anxiété et de dépression, qu'il s'agisse des patients atteints de MC ou de SII.

2. Objectif principal : efficacité du sommeil et sévérité des symptômes chez les patients atteints de MC

On observait une efficacité du sommeil inférieure de façon statistiquement significative chez les patients atteints de MC active par rapport aux patients en rémission.

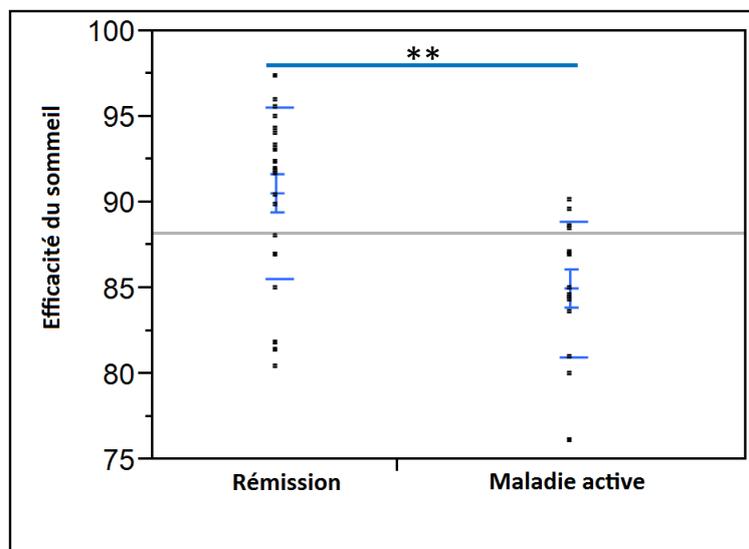


Figure 7 : Représentation graphique de la répartition des valeurs d'efficacité du sommeil en fonction de l'activité de la MC. Sont représentés la moyenne, l'erreur standard à la moyenne et l'écart-type. ** : $p < 0,01$

On retrouvait une corrélation négative statistiquement significative entre le score HBI et l'efficacité du sommeil ($\rho = -0,3832$, $p = 0,0253$).

Il n'existait pas de corrélation statistiquement significative entre le CDAI et l'efficacité du sommeil.

En considérant deux groupes de patients atteints de MC, ceux dont l'efficacité du sommeil était considérée comme basse, c'est-à-dire inférieure à la médiane de l'efficacité dans la population de MC (88,5) et ceux dont l'efficacité du sommeil était considérée comme haute et en considérant que l'évènement d'étude consistait à présenter une maladie active, on calculait un OR de 8,56 (IC 95% [1,89-38,74], $p=0,0043$).

	Maladie active	Rémission	n
Efficacité basse	11	6	17
Efficacité haute	3	14	17

Tableau 3 : tableau de contingence : activité de la MC vs efficacité du sommeil

3. Objectifs secondaires

3.1. **Corrélation entre efficacité du sommeil et sévérité des symptômes chez les patients atteints de SII**

Il n'existait pas de corrélation statistiquement significative entre efficacité du sommeil et IBS-SSS. ($\rho=0,28$, $p=0,32$).

3.2. **Comparaison de la qualité du sommeil des patients atteints de MC et des patients atteints de SII**

3.2.1. **Comparaison de la qualité du sommeil entre patients atteints de MC et patients atteints de SII**

		MC	SII	p
N		34	15	
HBI		3,1 (± 2,5)	NA	
IBS-SSS		NA	347 (± 74,8)	
Données d'actimétrie	Efficacité du sommeil	88,2 (± 5,3)	85,4 (± 6,8)	NS
	PTS	8,01 (± 0,80)	7,98 (± 0,70)	NS
	TTS	7,25 (± 0,77)	6,90 (± 0,68)	NS
	Temps d'enregistrement	8,29 (± 0,86)	8,16 (± 0,73)	NS
Questionnaires	PSQI : % de mauvais dormeurs	41	93	< 0,001
	BQ : % à haut risque	26	40	NS
	ESS	8,59 (± 4,55)	6,9 (± 3,9)	NS
	Temps de sommeil ressenti	7,34 (± 1,49)	6,37 (± 1,52)	0,0164
Delta		0,01 (± 1,4)	- 0,32 (± 1,70)	NS

Tableau 4 : Qualité du sommeil chez les patients atteints de MC et de SII. NA : non applicable. Les données sont des moyennes ± SD. Les durées sont exprimées en heures, en base décimale. PTS : Période Totale de Sommeil. TTS : Temps Total de Sommeil. BQ : questionnaire de Berlin (risque d'apnée obstructive du sommeil). ESS : échelle de somnolence d'Epworth. Delta : temps de sommeil ressenti – TTS

		Maladie de Crohn		p ¹	SII	p ²	p ³
		Rémission	Active				
N		20	14		15		
HBI		1,3 (± 0,9)	5,6 (± 1,5)		NA		
IBS-SSS		NA	NA		347 (± 74,8)		
Données d'actimétrie	Efficacité du sommeil	90,5 (± 5,0)	85,0 (± 4,0)	0,002	85,4 (± 6,8)	0,01	NS
	PTS	8,01 (± 0,64)	8,03 (± 1,02)	NS	7,98 (± 0,70)	NS	NS
	TTS	7,25 (± 0,67)	7,25 (± 0,91)	NS	6,90 (± 0,68)	NS	NS
	Temps d'enregistrement	8,17 (± 0,73)	8,50 (± 0,98)	NS	8,16 (± 0,73)	NS	NS
Questionnaires	PSQI : % de mauvais dormeurs	20	71	< 0,001	93	< 0,001	NS
	BQ : % à haut risque	15	43	NS	40	0,039	NS
	ESS	6,8 (± 3,1)	11,1 (± 4,9)	0,01	6,9 (± 3,9)	NS	0,03
	Temps de sommeil ressenti	7,97 (± 0,88)	6,43 (± 1,73)	0,005	6,37 (± 1,52)	< 0,001	NS
Delta		0,62 (± 0,79)	-0,57 (± 1,18)	0,008	- 0,32 (± 1,70)	NS	NS

Tableau 5 : Qualité du sommeil dans les différents groupes. NA : non applicable. Les données sont des moyennes ± SD. p¹ : comparaison entre MC active et en rémission, p² : comparaison entre SII et MC en rémission, p³ : comparaison entre SII et MC active. Les durées sont exprimées en heures, en base décimale. PTS : Période Totale de Sommeil. TTS : Temps Total de Sommeil. BQ : questionnaire de Berlin (risque d'apnée obstructive du sommeil). ESS : échelle de somnolence d'Epworth. Delta : temps de sommeil ressenti – TTS.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre l'efficacité du sommeil des patients atteints de SII et celle des patients atteints de MC.

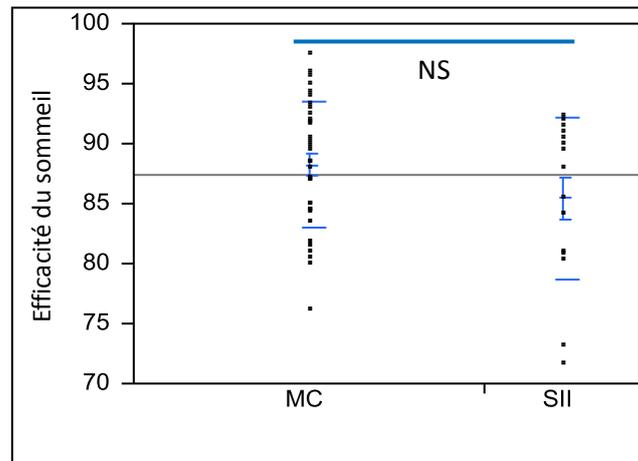


Figure 8 : Représentation graphique de la répartition des valeurs d'efficacité du sommeil chez les patients atteints de MC et de SII. Sont représentés la moyenne, l'erreur standard à la moyenne et l'écart-type. NS : non significatif.

On retrouvait significativement plus de mauvais dormeurs dans le groupe SII que dans la population des MC. Il n'existait pas de différence statistiquement significative concernant le risque de syndrome d'apnée du sommeil entre les patients atteints de SII et ceux atteints de MC.

La PTS, le TTS et le temps d'enregistrement n'étaient pas statistiquement différents entre les groupes. En revanche, le temps de sommeil ressenti était inférieur chez les patients atteints de SII à celui des patients atteints de MC.

L'efficacité du sommeil était plus faible de façon statistiquement significative chez les patients atteints de SII que chez les patients atteints de MC en rémission. De même, la proportion de mauvais dormeurs était plus élevée ainsi que la proportion de patients à risque d'apnée obstructive du sommeil, et le temps de sommeil ressenti était plus faible chez les patients atteints de SII par rapport aux patients atteints de MC en rémission. Le score de somnolence diurne était statistiquement significativement plus bas chez les patients atteints de SII que chez les patients atteints de MC active.

Concernant les patients atteints de SII, on ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre les « bons dormeurs » et les « mauvais dormeurs » ou entre les patients à bas risque et à haut risque de syndrome d'apnée du sommeil en ce qui concerne l'IBS-SSS moyen. De même, il n'existait pas de corrélation statistiquement significative entre l'ESS et l'IBS-SSS.

Le temps de sommeil perçu chez les patients atteints de SII était en moyenne inférieur au temps de sommeil mesuré ($p < 0,001$).

3.2.2. Comparaison de la qualité du sommeil entre patients atteints de MC active et patients atteints de MC en rémission

Chez les patients atteints de MC, on retrouvait significativement plus de patients classés comme « mauvais dormeurs », ainsi qu'un score de somnolence diurne supérieur chez les patients présentant une maladie active. Il n'existait pas de différence statistiquement significative concernant le risque de syndrome d'apnée du sommeil entre les deux groupes de MC.

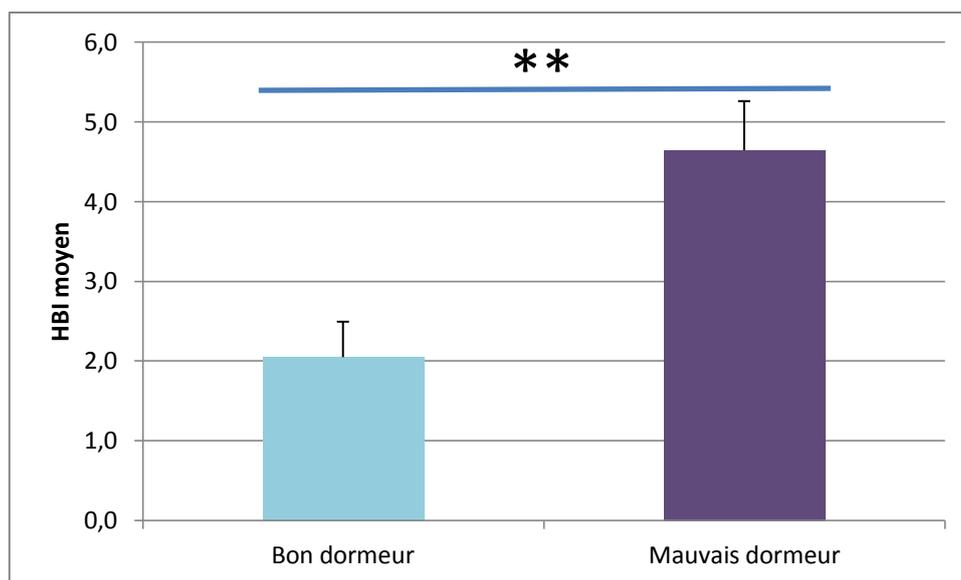


Figure 9 : HBI moyen en fonction du statut « bon dormeur » ou « mauvais dormeur » donné par le PSQI. Les barres d'erreur correspondent au SEM. ** : $p < 0,01$

L'HBI moyen était inférieur chez les patients bons dormeurs à celui des mauvais dormeurs. Le score de somnolence diurne était supérieur chez les patients présentant une MC active à celui des patients en rémission.

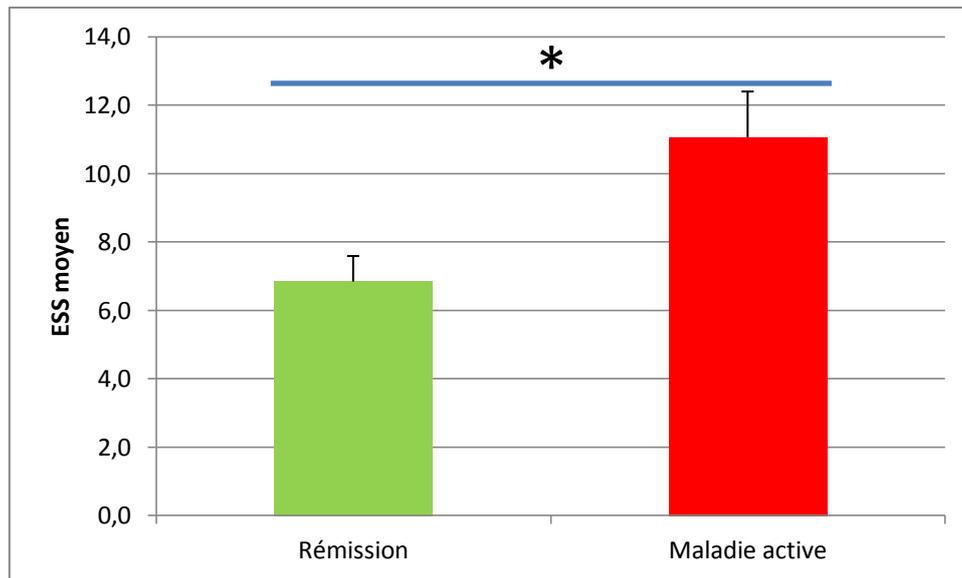


Figure 10 : ESS moyen selon l'activité de la MC. Les barres d'erreur correspondent au SEM. * : $p < 0,05$

Le fait d'être un mauvais dormeur était associé à un OR de 20,78 de présenter une maladie active (IC 95% [4,18-103,36], $p < 0,0001$).

	Maladie active	Rémission	n
Mauvais dormeur	11	3	14
Bon dormeur	3	17	20

Tableau 6 : tableau de contingence Activité de la MC vs Qualité du sommeil

Le temps de sommeil ressenti était inférieur chez les patients atteints de MC active par rapport à ceux en rémission.

En étudiant la différence delta entre les heures de sommeil rapportées dans le PSQI et le temps total de sommeil mesuré par actimétrie, on observait un delta statistiquement significativement supérieur chez les patients atteints de MC active à celui des patients en rémission, avec un temps de sommeil perçu inférieur au temps total de sommeil mesuré par actimétrie chez les patients présentant une maladie active.

L'efficacité du sommeil était par ailleurs supérieure chez les bons dormeurs à celui des mauvais dormeurs chez les patients atteints de MC.

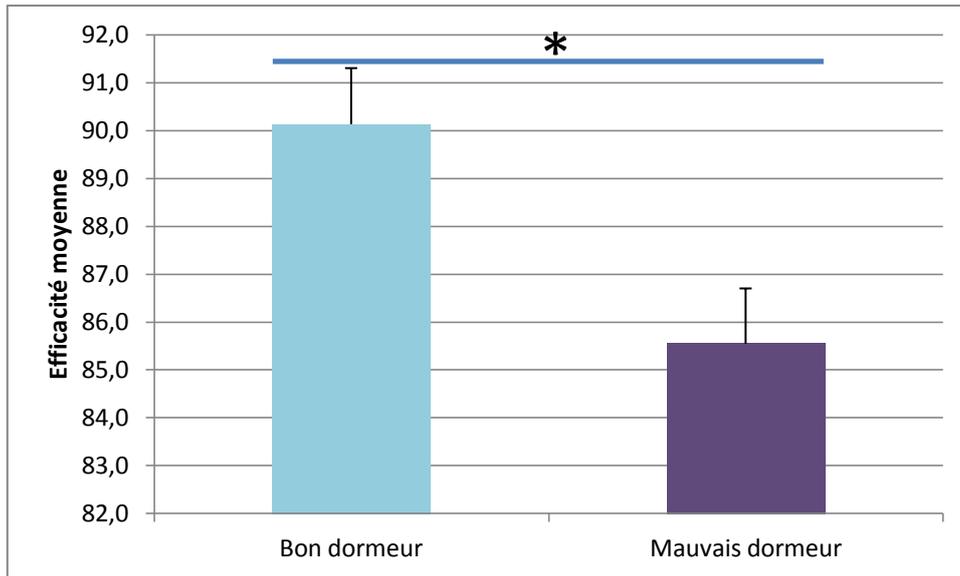


Figure 11 : Efficacité moyenne du sommeil selon le statut « bon dormeur » ou « mauvais dormeur » donné par le PSQI chez les patients atteints de MC. Les barres d'erreur correspondent au SEM. * : $p < 0,05$.

3.3. Corrélation entre qualité du sommeil et scores de qualité de vie

On retrouvait une corrélation faible, statistiquement significative, entre IBDQ et efficacité du sommeil ($\rho=0,3829$, $p=0,0254$). Il n'existait pas de corrélation entre l'IBDQ et les autres paramètres d'actimétrie.

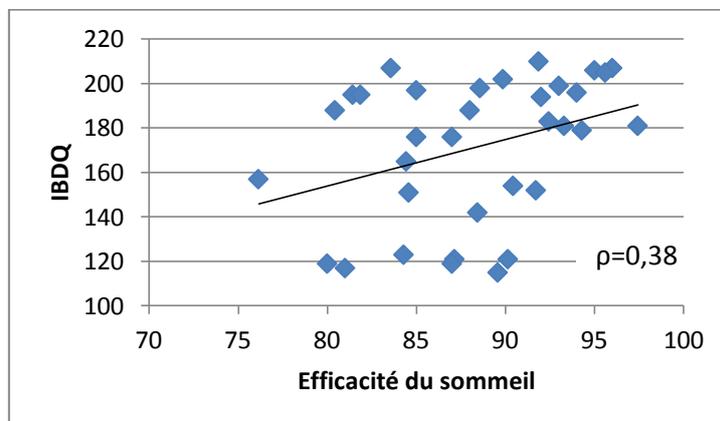


Figure 12 : Corrélation entre IBDQ et efficacité du sommeil

L'IBDQ des bons dormeurs était statistiquement supérieur à celui des mauvais dormeurs ($p < 0,0001$). Il existait une corrélation négative forte, statistiquement significative, entre IBDQ et ESS ($\rho = -0,6285$, $p < 0,0001$).

On ne retrouvait pas de corrélation statistiquement significative entre IBS-QOL et efficacité du sommeil ($\rho=0,4643$, $p=0,0813$) ou entre l'IBS-QOL et les autres paramètres d'actimétrie. Il n'existait pas de différence statistiquement significative concernant l'IBS-QOL entre les bons et les mauvais dormeurs, ou de corrélation statistiquement significative entre IBS-QOL et ESS.

Discussion

Dans cette étude, nous avons montré que dans une population de 34 patients atteints de MC, l'efficacité du sommeil est plus faible chez les patients présentant une maladie active que chez les patients présentant une maladie en rémission. Nous n'avons pas trouvé d'association entre efficacité du sommeil et sévérité des symptômes chez 15 patients atteints de SII. Nous retrouvons plus de mauvais dormeurs chez les patients atteints de SII que chez les patients atteints de MC, avec un temps de sommeil ressenti inférieur. L'efficacité du sommeil était de plus inférieure chez les patients atteints de SII que chez les patients atteints de MC en rémission.

Les patients atteints de MC active évaluaient leur qualité de sommeil plus basse que celle des patients en rémission. La qualité de sommeil évaluée par les patients atteints de SII était également inférieure à celle évaluée par les patients atteints de MC. De plus, nous avons observé une discordance plus marquée entre l'évaluation objective et subjective du temps de sommeil chez les patients présentant une MC active que chez les patients en rémission. Les patients atteints de SII rapportaient un temps de sommeil inférieur au temps de sommeil mesuré par actimétrie.

Notre étude présente de nombreux points forts. Tout d'abord, elle associe des critères objectifs (mesure par actimétrie) et subjectifs (questionnaires) de troubles du sommeil. Les patients présentant une MC sont des patients ambulatoires, venant à l'hôpital en majorité pour une perfusion d'anti TNF- α . Leurs scores d'activité sont donc globalement faibles. Les différences d'efficacité de sommeil retrouvées ici sont donc d'autant plus intéressantes qu'elles reflètent de faibles différences d'activité.

Le biais de mesure du critère de jugement principal est maîtrisé, puisque l'observateur était spécifiquement formé et que l'analyse était réalisée en aveugle.

La validité interne de notre étude est renforcée par la forte corrélation entre les scores de sévérité d'une part et entre les scores de qualité de vie et de sévérité d'autre part. De plus, l'efficacité du sommeil des patients présentant une MC en rémission est comparable avec les résultats obtenus par polysomnographie chez 16 patients en rémission ($84,44\% \pm 5,06$) (53) et comme dans cette étude, l'évaluation subjective du sommeil est inférieure chez les patients présentant un SII par rapport aux patients atteints de MC. Enfin, l'efficacité du sommeil est inférieure chez les femmes, ce qui est attendu.

Notre étude comporte cependant des points faibles. Il existe un biais de sélection d'une population particulière non représentative des MC en général et des SII en général, puisque, comme nous l'avons vu plus haut, les patients présentant une MC inclus n'étaient pas représentatifs de la population générale des patients atteints de MICI et que les patients atteints de SII consultaient dans

un centre de soins tertiaire, référent en Aquitaine pour cette pathologie. La population cible est donc limitée par ce biais de sélection. Il faut cependant rappeler qu'il s'agit d'une étude exploratoire.

L'efficacité du sommeil des patients présentant un SII semble élevée par rapport à l'efficacité précédemment retrouvée ($73,4 \pm 19,9$ dans (44), chez 14 patients aux caractéristiques démographiques non précisées, mesurée pendant quatre nuits consécutives). L'actimétrie est connue pour déterminer moins précisément le moment du début du sommeil que la polysomnographie et pour surévaluer la durée de sommeil ; il n'est donc pas exclu que la latence d'endormissement ait été sous-évaluée par biais de mesure. L'efficacité mesurée dans (45) ($91,90 \pm 2,17$) chez 24 femmes atteintes de SII, âgées de 18 à 45 ans, est supérieure à l'efficacité que nous avons mesurée. Ces différences de mesures reflètent probablement l'hétérogénéité des populations de patients étudiées ainsi que les biais d'observation.

De plus, on ne retrouve pas de corrélation négative entre efficacité du sommeil et âge dans notre population, ce qui serait pourtant attendu. Ceci peut s'expliquer par l'effectif global faible de notre population et par la faible dispersion des valeurs d'âge.

Par définition puisqu'il s'agit d'une étude transversale, il s'agit également d'une étude discontinue ne permettant pas d'établir la séquence temporelle des événements.

Nous ne disposons par ailleurs pas de groupe témoin, ce qui limite la caractérisation des troubles du sommeil dans nos groupes.

La corrélation retrouvée entre l'HBI et le CDAI est légèrement plus faible que celles retrouvées dans la littérature ($0,716$ dans l'étude PRECISE 2 (73)). Cela peut être expliqué par une activité faible des MC dans notre population, une plus faible dispersion des index de sévérité et des effectifs plus faibles dans notre étude.

Enfin, il existe une association entre des scores HADS élevés et une plus grande sévérité des symptômes chez les patients atteints de MC ; il n'est pas exclu que les troubles psychologiques agissent comme des facteurs de confusion. Cependant, les données récentes suggèrent l'absence de lien temporel entre problèmes psychologiques, évalués entre autres par l'HADS et histoire de la maladie dans une étude de cohorte prospective sur 139 patients (74).

L'absence d'association entre sévérité des symptômes et efficacité du sommeil dans le SII peut s'expliquer par la chronologie de l'enregistrement de sommeil, réalisé après les auto-questionnaires. En effet, Buchanan *et al.* avaient montré (45) qu'un sommeil perturbé, mesuré par auto-questionnaire, prédisait la sévérité le jour suivant la nuit de sommeil. Une erreur de type 2 est donc possible.

L'hypersensibilité viscérale associée au SII semble causer une perception faussée du sommeil, avec une discordance forte entre les mesures subjectives et objectives du sommeil. La taille réduite du groupe des patients atteints d'un SII limite par ailleurs la puissance de l'analyse.

Nous pourrions interpréter nos résultats comme découlant d'un côté pour la MC de l'ambiance pro-inflammatoire globale avec les conséquences chroniques d'un manque de sommeil, de l'autre pour le SII de l'effet rapide sur la perception douloureuse et sur la sensibilité viscérale.

Cette étude plaide en faveur d'une association forte entre une mauvaise efficacité du sommeil et une plus grande sévérité des symptômes dans la MC. Cependant, cela ne préjuge en rien d'une relation de causalité. Parekh *et al.* ont récemment souligné la difficulté de déterminer qui, des troubles du sommeil ou de l'activité de la maladie dans les MICI, était « l'œuf ou la poule » (75). Ils évoquent par

ailleurs la possibilité d'un sur-risque de néoplasie dans le sous-groupe de patients atteints de MICI présentant des troubles du sommeil.

Afin de progresser dans cette réflexion, nous pouvons reprendre les critères définis par l'épidémiologiste anglais Bradford Hill et qui sont, lorsqu'une corrélation a été observée (entre A et B), en faveur d'un lien de causalité (de A vers B) :

1. Relation temporelle (A précède B) ;
2. Force de l'association (risque relatif ou Odds ratio) ;
3. Intensité ou durée de l'exposition (si la condition A est subie de façon plus intense ou plus longue, la condition B est plus fréquente ou plus grave) ;
4. Spécificité de l'association (A est relié uniquement à B) ;
5. Fiabilité des résultats (confirmation par différentes études avec des populations variées) ;
6. Plausibilité ou cohérence des résultats (explication biologique, données expérimentales *in vitro*, *in vivo*) ;
7. Fin de l'exposition (la fin de l'exposition à A entraîne l'arrêt de la condition B).

En ce qui concerne le premier critère, nous avons également montré que certaines études suggèrent que les troubles du sommeil sont un facteur de risque de rechute. Les 2^e et 3^e critères nécessitent des études de cohortes prolongées pour être précisés, même si notre étude plaide pour un lien entre intensité des troubles du sommeil et sévérité des symptômes dans la MC.

On peut noter que le 4^e critère, défini initialement pour les maladies infectieuses, est faible. Par exemple le lien de causalité entre tabac et risque cardio-vasculaire est clairement démontré, sans aucune spécificité d'association puisque le tabac est également un facteur de risque de cancer broncho-pulmonaire, de dégénérescence maculaire liée à l'âge, etc.

Le 5^e critère sera validé par la diversification des études sur le sujet.

En ce qui concerne le 6^e critère, nous avons précédemment énuméré les nombreux arguments de la littérature en faveur d'une perturbation de l'inflammation en général, de la cicatrisation digestive, de la motricité digestive et de la sensibilité viscérale lors de troubles du sommeil.

Le 7^e critère implique la réalisation d'essais thérapeutiques centrés sur les troubles du sommeil.

L'association entre troubles du sommeil et MC établie semble donc précisée par plusieurs arguments suggérant un lien de causalité entre sommeil de mauvaise qualité et Maladie de Crohn, ce qui implique *a contrario* de ne pas considérer les troubles du sommeil comme un symptôme périphérique de cette maladie.

Il existe par ailleurs des données épidémiologiques qui pourraient étayer cette hypothèse. Le gradient Nord-Sud marqué dans l'épidémiologie de la MC (76,77) reste actuellement en grande partie inexpliqué. Le mode de vie occidental dans son ensemble semble jouer un rôle majeur dans la physiopathologie de cette maladie, sans qu'un facteur de risque environnemental précis, hormis le tabac, ait pu être mis en évidence. En particulier, aucun facteur alimentaire n'explique à lui seul le développement de cette maladie.

Concernant le sommeil, on sait que le mode de vie occidental est associé à des perturbations quantitatives et qualitatives pour plusieurs raisons. Tel que nous le connaissons au XXI^e siècle, il ampute la durée totale du sommeil au profit d'activités professionnelles et extraprofessionnelles de plus en plus nombreuses. La durée totale de sommeil est ainsi actuellement en moyenne de 7h

contre 9h dans les années 1940 (enquête *Sommeil et performance au quotidien* INVS-MGEN 2012). Par ailleurs, l'exposition aux lumières bleues (écrans divers, LEDs, etc.) perturbe le cycle nyctéméral de mélatonine en inhibant sa sécrétion en soirée (78). *A contrario*, le mode de vie occidental, avec sa sédentarité et son secteur tertiaire prédominant, diminue drastiquement l'exposition solaire, qui est, comme nous l'avons dit précédemment, le Zeitgeber ou régulateur externe le plus puissant. S'ajoute à cela l'exposition lumineuse variable selon les saisons, qui est maximale dans les pays nordiques parallèlement à une augmentation de l'incidence de la MC, y compris pour des patients « transplantés », c'est-à-dire d'origine différente mais ayant le même mode de vie. Ces constatations sont corroborées par des concentrations en vitamine D inférieures dans le monde occidental et corrélées négativement avec l'incidence de la MC (79). Notons que les études d'intervention corrigeant les carences en vitamine D n'ont pas été concluantes en terme d'efficacité (80), ce qui conduit à considérer cette vitamine, dans ce cas précis, plutôt comme un biomarqueur d'exposition solaire, agissant comme un facteur de confusion, que comme une carence expliquant *per se* le développement de cette maladie.

Toujours en ce qui concerne les variations saisonnières de luminosité, les études s'intéressant aux variations saisonnières en cytokines inflammatoires sont rares. Une étude de rhumatologie a montré que les concentrations en mélatonine et en TNF-alpha de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde étaient plus importantes chez les patients estoniens que chez les patients italiens pendant l'hiver (81), avec un pic de mélatonine plus précoce chez les patients estoniens.

La causalité des troubles du sommeil dans la pathogenèse ou l'aggravation des troubles du sommeil reste donc à démontrer.

Bien que nous passions environ un tiers de notre vie à dormir et que de nombreux aspects de notre vie soient régulés par le rythme circadien, l'importance du sommeil et des rythmes circadiens dans les pathologies digestives est seulement en train d'être découverte. La carence en sommeil, le travail posté et les décalages horaires sont de plus en plus fréquents dans la société moderne. Les avancées récentes nous permettent de mieux comprendre la machinerie moléculaire qui régule les rythmes circadiens, au niveau central mais aussi au niveau des systèmes périphériques du tractus digestif ; cela ouvre de nouvelles pistes pour l'exploration de l'interaction entre l'activation immunitaire, le sommeil et les rythmes journaliers. Une atteinte du système circadien peut provoquer une activation immunitaire et la libération de cytokines inflammatoires comme le TNF- α , ce qui augmente l'intérêt de l'étude du rôle des perturbations du sommeil dans les pathologies inflammatoires chroniques comme la MC. Les arguments pré-cliniques et cliniques nous permettent de penser qu'une perturbation de l'horloge circadienne pourrait également provoquer des troubles de la motricité colique, une hypersensibilité viscérale, des troubles de la cicatrisation digestive, une augmentation de la perméabilité intestinale et une augmentation de la perception douloureuse dans son ensemble.

Nous proposons ici un modèle d'intégration des perturbations de l'horloge circadienne dans la physiopathologie de deux maladies de l'appareil digestif que sont la MC et le SII.

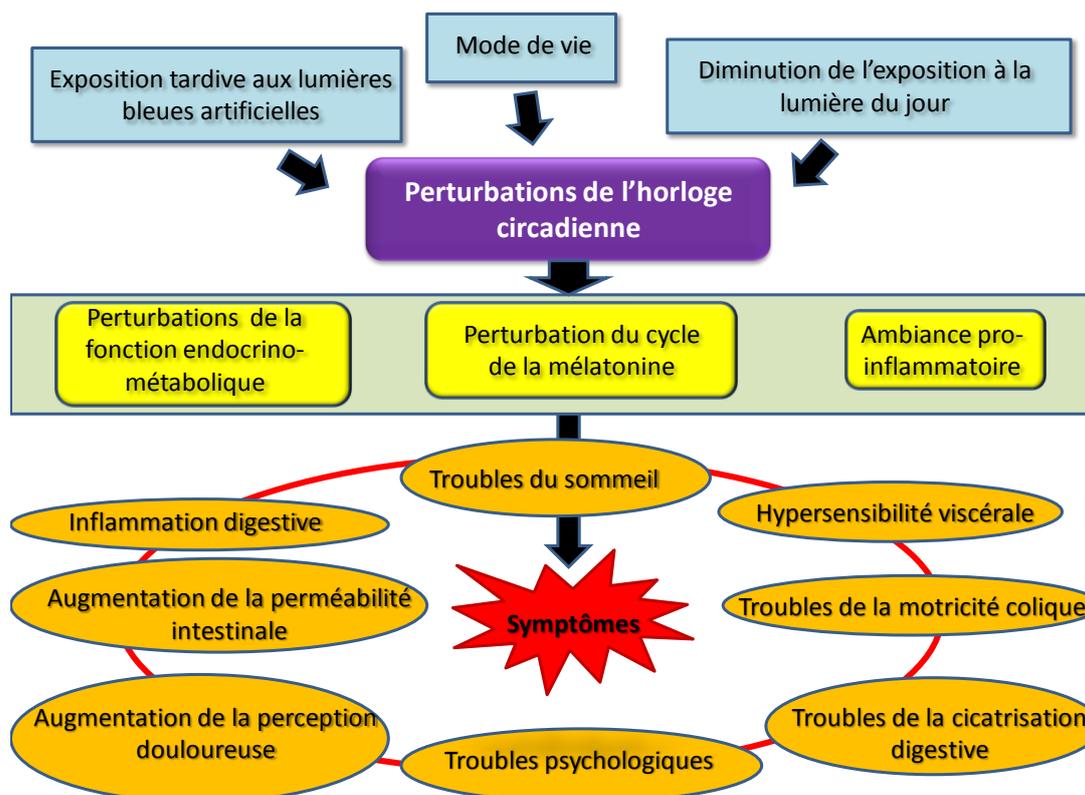


Figure 13 : Intégration des perturbations de l'horloge circadienne dans la physiopathologie de la MC et du SII.

Ainsi, la prise en considération des troubles du sommeil et la volonté de les diagnostiquer et de les traiter dans ces pathologies est une approche thérapeutique potentiellement prometteuse qui pourrait non seulement améliorer la qualité de vie des patients, mais aussi modifier l'histoire de la maladie, en prévenant les poussées et en maintenant les périodes de rémission.

Des études interventionnelles sur l'être humain sont nécessaires pour déterminer si la prise en charge des troubles du sommeil et la restauration d'un rythme circadien physiologique pourraient diminuer la fréquence et la sévérité des poussées de MC, maintenir une rémission clinique et ainsi améliorer la qualité de vie des patients et diminuer le risque de complications liées à la maladie comme des hospitalisations ou de la chirurgie, voire diminuer le risque de néoplasie.

Par ailleurs, les arguments *in vitro* et *in vivo* chez l'animal et les quelques études de cas chez l'être humain incitent fortement à conduire des études contrôlées randomisées pour déterminer si une supplémentation en mélatonine est efficace dans le traitement des poussées de MICI et/ou pour maintenir la rémission. Cependant, ces futures études devront considérer le profil endogène de mélatonine en stratifiant les patients, selon qu'ils présentent un profil de base de mélatonine anormal ou non et en incluant à la fois des patients présentant une maladie active ou inactive. Cela paraît essentiel afin d'éviter des résultats négatifs et une erreur de type 2.

La fonction de l'horloge circadienne sur le contrôle local des fonctions physiologiques et du système immunitaire du tractus digestif commence seulement à être comprise. La MC est une maladie de l'appareil digestif dans laquelle le sommeil pourrait avoir un impact important sur l'histoire de la maladie et sa sévérité. L'approfondissement des connaissances des fonctions de l'horloge circadienne sur l'inflammation permettrait de définir de nouvelles cibles de traitement. Des prises en charge ciblant le rythme circadien (chronothérapeutiques) pourraient être développées pour traiter la MC et minimiser ses complications.

Notre étude montre que l'efficacité du sommeil est diminuée dans notre population de MC active par rapport aux patients en rémission, ce qui suggère que les troubles du sommeil pourraient influencer sur l'histoire naturelle de cette maladie. Des essais cliniques randomisés évaluant l'impact de thérapies ciblées sur la prise en charge du sommeil sur l'histoire naturelle de la maladie sont nécessaires.

Bibliographie

(Citations aux normes de Vancouver)

1. Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol.* nov 2007;195(2):187-98.
2. Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell.* 5 sept 2008;134(5):728-42.
3. Sládek M, Rybová M, Jindráková Z, Zemanová Z, Polidarová L, Mrnka L, et al. Insight into the circadian clock within rat colonic epithelial cells. *Gastroenterology.* oct 2007;133(4):1240-9.
4. Hoogerwerf WA, Hellmich HL, Cornélissen G, Halberg F, Shahinian VB, Bostwick J, et al. Clock gene expression in the murine gastrointestinal tract: endogenous rhythmicity and effects of a feeding regimen. *Gastroenterology.* oct 2007;133(4):1250-60.
5. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, Mutlu E, Engen P, Vitaterna MH, et al. Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PLoS One.* 2014;9(5):e97500.
6. Kryger MH. *Atlas of Clinical Sleep Medicine: Expert Consult - Online.* Elsevier Health Sciences; 2013. 1238 p.
7. Collège des enseignants en Neurologie - Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte [Internet]. [cité 21 août 2015]. Disponible sur: <http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Items%20inscrits%20dans%20les%20modules%20transversaux/Troubles%20du%20sommeil%20de%20l'enfant%20et%20de%20l'adulte/index.phtml#>
8. Van de Water ATM, Holmes A, Hurley DA. Objective measurements of sleep for non-laboratory settings as alternatives to polysomnography--a systematic review. *J Sleep Res.* mars 2011;20(1 Pt 2):183-200.
9. Appels A, Schouten E. Waking up exhausted as risk indicator of myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1 août 1991;68(4):395-8.
10. Leineweber C, Kecklund G, Janszky I, Akerstedt T, Orth-Gomér K. Poor sleep increases the prospective risk for recurrent events in middle-aged women with coronary disease. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *J Psychosom Res.* févr 2003;54(2):121-7.
11. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet Lond Engl.* 23 oct 1999;354(9188):1435-9.
12. Hoogerwerf WA. Role of biological rhythms in gastrointestinal health and disease. *Rev Endocr Metab Disord.* déc 2009;10(4):293-300.
13. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science.* 13 mai 2005;308(5724):1043-5.

14. Sookoian S, Gemma C, Fernández Gianotti T, Burgueño A, Alvarez A, González CD, et al. Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation. *J Intern Med.* mars 2007;261(3):285-92.
15. Shoham S, Davenne D, Cady AB, Dinarello CA, Krueger JM. Recombinant tumor necrosis factor and interleukin 1 enhance slow-wave sleep. *Am J Physiol.* juill 1987;253(1 Pt 2):R142-9.
16. Chandrasekhara PKS, Jayachandran NV, Rajasekhar L, Thomas J, Narsimulu G. The prevalence and associations of sleep disturbances in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* 2009;19(4):407-15.
17. Čarnická Z, Kollár B, Šiarnik P, Krížová L, Klobučníková K, Turčáni P. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* mai 2015;11(5):553-7.
18. Abad VC, Sarinas PSA, Guilleminault C. Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med Rev.* juin 2008;12(3):211-28.
19. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin H-M, Follett H, Kales A, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2004;89(5):2119-26.
20. Rogers NL, Szuba MP, Staab JP, Evans DL, Dinges DF. Neuroimmunologic aspects of sleep and sleep loss. *Semin Clin Neuropsychiatry.* oct 2001;6(4):295-307.
21. Dinges DF, Douglas SD, Zaugg L, Campbell DE, McMann JM, Whitehouse WG, et al. Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. *J Clin Invest.* mai 1994;93(5):1930-9.
22. Marcus SB, Strople JA, Neighbors K, Weissberg-Benchell J, Nelson SP, Limbers C, et al. Fatigue and health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* mai 2009;7(5):554-61.
23. Edwards RR, Almeida DM, Klick B, Haythornthwaite JA, Smith MT. Duration of sleep contributes to next-day pain report in the general population. *Pain.* juill 2008;137(1):202-7.
24. Braz J, Solorzano C, Wang X, Basbaum AI. Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. *Neuron.* 7 mai 2014;82(3):522-36.
25. Wegner A, Elsenbruch S, Rebernik L, Roderigo T, Engelbrecht E, Jäger M, et al. Inflammation-induced pain sensitization in men and women: Does sex matter in experimental endotoxemia? *Pain.* 3 juin 2015;
26. Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, Arnott IDR. Crohn's disease. *BMJ.* 2014;349:g6670.
27. Golovics PA, Mandel MD, Lovasz BD, Lakatos PL. Inflammatory bowel disease course in Crohn's disease: is the natural history changing? *World J Gastroenterol WJG.* 28 mars 2014;20(12):3198-207.
28. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we? *J Gastroenterol Hepatol.* mars 2015;30 Suppl 1:12-8.

29. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis*. nov 2004;10(6):848-59.
30. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. févr 2010;4(1):7-27.
31. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 3 mars 2015;313(9):949-58.
32. Whitehead WE, Drossman DA. Validation of symptom-based diagnostic criteria for irritable bowel syndrome: a critical review. *Am J Gastroenterol*. avr 2010;105(4):814-20; quiz 813, 821.
33. Bercik P, Verdu EF, Collins SM. Is irritable bowel syndrome a low-grade inflammatory bowel disease? *Gastroenterol Clin North Am*. juin 2005;34(2):235-45, vi - vii.
34. Mearin F, Perelló A, Balboa A. [Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: Is there a connection?]. *Gastroenterol Hepatol*. mai 2009;32(5):364-72.
35. Orr WC. Sleep and gastrointestinal disease: a new horizon in sleep medicine. *Sleep Med*. juin 2009;10(6):595-6.
36. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. avr 2011;62(2):139-50.
37. Burgess HJ, Swanson GR, Keshavarzian A. Endogenous melatonin profiles in asymptomatic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. juin 2010;45(6):759-61.
38. Kanaly T, Shaheen NJ, Vaughn BV. Gastrointestinal physiology and digestive disorders in sleep. *Curr Opin Pulm Med*. nov 2009;15(6):571-7.
39. Furukawa Y, Cook IJ, Panagopoulos V, McEvoy RD, Sharp DJ, Simula M. Relationship between sleep patterns and human colonic motor patterns. *Gastroenterology*. nov 1994;107(5):1372-81.
40. Nojkov B, Rubenstein JH, Chey WD, Hoogerwerf WA. The impact of rotating shift work on the prevalence of irritable bowel syndrome in nurses. *Am J Gastroenterol*. avr 2010;105(4):842-7.
41. Okami Y, Kato T, Nin G, Harada K, Aoi W, Wada S, et al. Lifestyle and psychological factors related to irritable bowel syndrome in nursing and medical school students. *J Gastroenterol*. déc 2011;46(12):1403-10.
42. Hershfield NB. Nongastrointestinal symptoms of irritable bowel syndrome: an office-based clinical survey. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. avr 2005;19(4):231-4.
43. Zimmerman J. Extraintestinal symptoms in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases: nature, severity, and relationship to gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci*. avr 2003;48(4):743-9.
44. Rotem AY, Sperber AD, Krugliak P, Freidman B, Tal A, Tarasiuk A. Polysomnographic and actigraphic evidence of sleep fragmentation in patients with irritable bowel syndrome. *Sleep*. sept 2003;26(6):747-52.

45. Buchanan DT, Cain K, Heitkemper M, Burr R, Vitiello MV, Zia J, et al. Sleep measures predict next-day symptoms in women with irritable bowel syndrome. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2014;10(9):1003-9.
46. Tang Y, Preuss F, Turek FW, Jakate S, Keshavarzian A. Sleep deprivation worsens inflammation and delays recovery in a mouse model of colitis. *Sleep Med.* juin 2009;10(6):597-603.
47. Preuss F, Tang Y, Laposky AD, Arble D, Keshavarzian A, Turek FW. Adverse effects of chronic circadian desynchronization in animals in a « challenging » environment. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* déc 2008;295(6):R2034-40.
48. Graff LA, Vincent N, Walker JR, Clara I, Carr R, Ediger J, et al. A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* sept 2011;17(9):1882-9.
49. Pirinen T, Kolho K-L, Simola P, Ashorn M, Aronen ET. Parent and self-report of sleep-problems and daytime tiredness among adolescents with inflammatory bowel disease and their population-based controls. *Sleep.* nov 2010;33(11):1487-93.
50. Ranjbaran Z, Keefer L, Farhadi A, Stepanski E, Sedghi S, Keshavarzian A. Impact of sleep disturbances in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* nov 2007;22(11):1748-53.
51. Swanson GR, Burgess HJ, Keshavarzian A. Sleep disturbances and inflammatory bowel disease: a potential trigger for disease flare? *Expert Rev Clin Immunol.* janv 2011;7(1):29-36.
52. Ananthakrishnan AN, Long MD, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* août 2013;11(8):965-71.
53. Keefer L, Stepanski EJ, Ranjbaran Z, Benson LM, Keshavarzian A. An initial report of sleep disturbance in inactive inflammatory bowel disease. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 oct 2006;2(4):409-16.
54. Bubenik GA. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* août 2008;59 Suppl 2:33-51.
55. Aydogan S, Yerer MB, Goktas A. Melatonin and nitric oxide. *J Endocrinol Invest.* mars 2006;29(3):281-7.
56. Markus RP, Ferreira ZS, Fernandes PACM, Cecon E. The immune-pineal axis: a shuttle between endocrine and paracrine melatonin sources. *Neuroimmunomodulation.* 2007;14(3-4):126-33.
57. Di Stefano A, Paulesu L. Inhibitory effect of melatonin on production of IFN gamma or TNF alpha in peripheral blood mononuclear cells of some blood donors. *J Pineal Res.* nov 1994;17(4):164-9.
58. Terry PD, Villinger F, Bubenik GA, Sitaraman SV. Melatonin and ulcerative colitis: evidence, biological mechanisms, and future research. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2009;15(1):134-40.
59. Mann S. Melatonin for ulcerative colitis? *Am J Gastroenterol.* janv 2003;98(1):232-3.
60. Siah KTH, Wong RKM, Ho KY. Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol WJG.* 14 mars 2014;20(10):2492-8.

61. Song GH, Leng PH, Gwee KA, Moochhala SM, Ho KY. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. oct 2005;54(10):1402-7.
62. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 8 mars 1980;1(8167):514.
63. Winship DH, Summers RW, Singleton JW, Best WR, Becketl JM, Lenk LF, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: study design and conduct of the study. *Gastroenterology*. oct 1979;77(4 Pt 2):829-42.
64. Drossman DA, Chang L, Bellamy N, Gallo-Torres HE, Lembo A, Mearin F, et al. Severity in irritable bowel syndrome: a Rome Foundation Working Team report. *Am J Gastroenterol*. oct 2011;106(10):1749-59; quiz 1760.
65. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. juin 1983;67(6):361-70.
66. Brown AC, Smolensky MH, D'Alonzo GE, Redman DP. Actigraphy: a means of assessing circadian patterns in human activity. *Chronobiol Int*. 1990;7(2):125-33.
67. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J. Comparison between subjective and actigraphic measurement of sleep and sleep rhythms. *J Sleep Res*. sept 1999;8(3):175-83.
68. Reid K, Dawson D. Correlation between wrist activity monitor and electrophysiological measures of sleep in a simulated shiftwork environment for younger and older subjects. *Sleep*. 1 mai 1999;22(3):378-85.
69. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. mai 1989;28(2):193-213.
70. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. déc 1991;14(6):540-5.
71. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 5 oct 1999;131(7):485-91.
72. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. mars 1989;96(3):804-10.
73. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. avr 2010;8(4):357-63.
74. Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Holtmann GJ, Andrews JM. Does psychological status influence clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and other chronic gastroenterological diseases: an observational cohort prospective study. *Biopsychosoc Med*. 2008;2:11.
75. Parekh PJ, Oldfield Iv EC, Challapallisri V, Ware JC, Johnson DA. Sleep disorders and inflammatory disease activity: chicken or the egg? *Am J Gastroenterol*. avr 2015;110(4):484-8.

76. Economou M, Pappas G. New global map of Crohn's disease: Genetic, environmental, and socioeconomic correlations. *Inflamm Bowel Dis.* mai 2008;14(5):709-20.
77. Nerich V, Monnet E, Weill A, Vallier N, Vanbockstael V, Auleley G-R, et al. Fine-scale geographic variations of inflammatory bowel disease in France: correlation with socioeconomic and house equipment variables. *Inflamm Bowel Dis.* mai 2010;16(5):813-21.
78. Morita T, Tokura H. The influence of different wavelengths of light on human biological rhythms. *Appl Hum Sci J Physiol Anthropol.* mai 1998;17(3):91-6.
79. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Bigard M-A. Crohn's disease: the hot hypothesis. *Med Hypotheses.* juill 2009;73(1):94-6.
80. O'Sullivan M. Vitamin D as a novel therapy in inflammatory bowel disease: new hope or false dawn? *Proc Nutr Soc.* févr 2015;74(1):5-12.
81. Cutolo M, Maestroni G, Otsa K, Aakre O, Villaggio B, Capellino S, et al. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann Rheum Dis.* févr 2005;64(2):212-6.

Annexes

Annexe 1 : liste des médicaments contre-indiqués	51
Annexe 2 : agenda de sommeil	52
Annexe 3 : Pittsburgh Sleep Quality Index	55
Annexe 4 : échelle de somnolence d'Epworth	56
Annexe 5 : questionnaire de Berlin	57
Annexe 6 : Hospital Anxiety and Depression Scale	58

Liste des médicaments contre-indiqués dans l'étude SANDI

Anti-épileptiques (classés par classe pharmacologique)

- Dépakine, Micropakine, Valproate de Sodium
- Carbamazépine, Tégréto
- Rivotril, Urbanyl
- Alepsal, Aparoxal, Gardéna, Kaneuron
- Di-Hydan
- Lamictal, Lamotrigine
- Oxcarbazépine, Trileptal
- Gabapentine, Neurontin
- Epitomax, Topiramate
- Keppra, Lévétiracetam
- Zaronin, Vimpat, Lyrica, Trobalt, Gabitril, Sabril, Zonegran

Neuroleptiques

- 1^{ère} génération : Largactil, Haldol, Tercian, Nozinan, Fluanxol, Loxapac, Clopixol
- 2^e génération : Leponex, Solian, Risperdal, Zyprexa, Abilify, Sycrest

Antiparkinsoniens

- Akineton
- Apokinin
- Artane
- Azilec
- Bromocriptine
- Bromokin
Carbidopa Levodopa
- Celance
- Comtan
- Deprenyl
Dopergine
- Duodopa
Entacapone
- Lepticur
- Levodopa Benserazide
- Mantadix
- Modopar
- Neupro
- Opryme
- Otrasel
- Parkinane
- Parlodel
- Pramipexole
- Requip
- Ropinirole
- Selegiline
- Sifrol
- Sinemet
- Stalevo
- Symmetrel
- Tasmart
- Trihexy
- Trivastal

Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI)

Test effectué le :/...../..... (Jour/mois/année)

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

➤ Heure habituelle du coucher :

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

➤ Nombre de minutes :

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

➤ Heure habituelle du lever :

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ?

(Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

➤ Heures de sommeil par nuit :

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...

	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine
a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn				
b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin				
c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes				
d) vous n'avez pas pu respirer correctement				
e) vous avez toussé ou				

ronflé bruyamment				
f) vous avez eu trop froid				
g) vous avez eu trop chaud				
h) vous avez eu de mauvais rêves				
i) vous avez eu des douleurs				
j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description :				
Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

- Très bonne Assez bonne Assez mauvaise Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

- Pas du tout un problème Seulement un tout petit problème Un certain problème Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

- Ni l'un, ni l'autre.
 Oui, mais dans une chambre différente.
 Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit.
 Oui, dans le même lit.

11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

	Pas au cours	Moins d'une	Une ou deux	Trois ou quatre
--	--------------	-------------	-------------	-----------------

	du dernier mois	fois par semaine	fois par semaine	fois par semaine
a) un ronflement fort				
b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil				
c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez				
d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil				
e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil				

Score global au PSQI :

Annexe 3 : Pittsburgh Sleep Quality Index

Échelle de Somnolence d'Epworth

Johns MW (Sleep 1991; 14:540-5) «A new method for measuring day time sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale.Sleep».

La somnolence est la propension plus ou moins irrésistible à s'endormir si l'on est pas stimulé.

(Nb. Ce sentiment est très distinct de la sensation de fatigue qui parfois oblige à se reposer).

Le questionnaire suivant, qui sert à évaluer la somnolence subjective, est corrélé avec les résultats objectifs recueillis par les enregistrements du sommeil.

Prénom :	Nom :	Date de naissance:.....
Date du test :	Ronflement? oui Non.....	

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes :

Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement.

notez **0** : si *c'est exclu*. «Il ne m'arrive jamais de somnoler: **aucune** chance,
 notez **1** : si *ce n'est pas impossible*. «Il y a un petit risque»: **faible** chance,
 notez **2** : si *c'est probable*. «Il pourrait m'arriver de somnoler»: chance **moyenne**,
 notez **3** : si *c'est systématique*. «Je somnolerais à chaque fois» :**forte** chance.

- Pendant que vous êtes occuper à lire un document 0 1 2 3
- Devant la télévision ou au cinéma 0 1 2 3
- Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès ...)..... 0 1 2 3
- Passager, depuis au moins une heure sans interruptions, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro ...) 0 1 2 3
- Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent 0 1 2 3
- En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche..... 0 1 2 3
- Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool 0 1 2 3
- Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage 0 1 2 3

Total (de 0 à 24) :

- **En dessous de 8: vous n'avez pas de dette de sommeil.**
- **De 9 à 14: vous avez un déficit de sommeil, revoyez vos habitudes.**
- **Si le total est supérieur à 15: vous présentez des signes de somnolence diurne excessive. Consultez votre médecin pour déterminer si vous êtes atteint d'un trouble du sommeil. Si non, pensez à changer vos habitudes.**

NB. Ce questionnaire aide à mesurer votre niveau général de somnolence, il n'établit pas un diagnostic. Apportez le à votre médecin pour discuter avec lui des causes et des conséquences de ce handicap dans votre vie.

Annexe 4 : échelle de somnolence d'Epworth

Risque-vous de faire des apnées du sommeil ?

Ce risque augmente avec l'âge et si vous êtes un homme

Répondez au Questionnaire de Berlin : évaluation du sommeil

Complétez votre taille _____ votre poids _____ votre âge _____ votre sexe _____

Catégorie 1

1. **Est-ce que vous ronflez ?**
 oui
 non
 je ne sais pas
- Si vous ronflez ?
2. **Votre ronflement est-il ?**
 Légèrement plus bruyant que votre respiration
 aussi bruyant que votre voix lorsque vous parlez
 plus bruyant que votre voix lorsque vous parlez
 très bruyant, on vous entend dans les chambres voisines
3. **Combien de fois ronflez vous ?**
 Presque toutes les nuits
 3 à 4 nuits par semaine
 1 à 2 nuits par semaine
 1 à 2 nuits par mois
 jamais ou presque aucune nuit
4. **Votre ronflement a-t-il déjà dérangé quelqu'un d'autre ?**
 oui
 non
5. **A-t-on déjà remarqué que vous cessiez de respirer durant votre sommeil ?**
 Presque toutes les nuits
 3 à 4 nuits par semaine
 1 à 2 nuits par semaine
 1 à 2 nuits par mois
 jamais ou presque aucune nuit

Catégorie 2

6. **Combien de fois vous arrive-t-il de vous sentir fatigué ou las après votre nuit de sommeil ?**
 Presque tous les matins
 3 à 4 matins par semaine
 1 à 2 matins par semaine
 1 à 2 matins par mois
 jamais ou presque jamais
7. **Vous sentez-vous fatigué, las ou peu en forme durant votre période d'éveil ?**
 Presque toutes les jours
 3 à 4 jours par semaine
 1 à 2 jours par semaine
 1 à 2 jours par mois
 jamais ou presque jamais
8. **Vous est-il arrivé de vous assoupir ou de vous endormir au volant de votre véhicule ?**
 oui
 non
- Si oui, à quelle fréquence cela vous arrive-t-il ?
 Presque tous les jours
 3 à 4 jours par semaine
 1 à 2 jours par semaine
 1 à 2 jours par mois
 jamais ou presque jamais

Catégorie 3

9. **Souffrez-vous d'hypertension artérielle ?**
 oui
 non
 je ne sais pas
- INDICE IMC = _____ (voir tableau)

Evaluation des Questions :

n'importe quelle réponse à l'intérieur d'un cadre est une réponse positive

Evaluation des Catégories :

- La catégorie 1 est positive avec au moins 2 réponses positives aux question 1 à 5
- La catégorie 2 est positive avec au moins 2 réponses positives aux question 6 à 8
- La catégorie 3 est positive avec au moins 1 réponse positive et/ou un IMC > 30

Résultat final

Au moins 2 catégories positives indiquent une forte probabilité d'apnée du sommeil

Evaluation de l'anxiété et de la dépression HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HAD)

Référence : Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 1983 ;67 :361-70

Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif. Lisez chaque série de questions et entourez le chiffre correspondant à la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez qu'une réponse longuement méditée.

<p>(1-A) Je me sens tendu(e) ou énervé(e) :</p> <p>3 La plupart du temps 2 Souvent 1 De temps en temps 0 Jamais</p>	<p>(8-D) J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :</p> <p>3 Presque toujours 2 Très souvent 1 Parfois 0 Jamais</p>
<p>(2-D) Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :</p> <p>0 Oui, tout autant qu'avant 1 Pas autant 2 Un peu seulement 3 Presque plus</p>	<p>(9-A) J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :</p> <p>0 Jamais 1 Parfois 2 Assez souvent 3 Très souvent</p>
<p>(3-A) J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :</p> <p>3 Oui, très nettement 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave 1 Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 0 Pas du tout</p>	<p>(10-D) Je ne m'intéresse plus à mon apparence :</p> <p>3 Plus du tout 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je ne devrais 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 0 J'y prête autant d'attention que par le passé</p>
<p>(4-D) Je ris et vois le bon côté des choses :</p> <p>0 Autant que par le passé 1 Plus autant qu'avant 2 Vraiment moins qu'avant 3 Plus du tout</p>	<p>(11-A) J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :</p> <p>3 Oui, c'est tout à fait le cas 2 Un peu 1 Pas tellement 0 Pas du tout</p>
<p>(5-A) Je me fais du souci :</p> <p>3 Très souvent 2 Assez souvent 1 Occasionnellement 0 Très occasionnellement</p>	<p>(12-D) Je me réjouis à l'idée de faire certaines choses :</p> <p>0 Autant qu'avant 1 Un peu moins qu'avant 2 Bien moins qu'avant 3 Presque jamais</p>
<p>(6-D) Je suis de bonne humeur :</p> <p>3 Jamais 2 Rarement 1 Assez souvent 0 La plupart du temps</p>	<p>(13-A) J'éprouve des sensations soudaines de panique :</p> <p>3 Vraiment très souvent 2 Assez souvent 1 Pas très souvent 0 Jamais</p>
<p>(7-A) Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) :</p> <p>0 Oui, quoi qu'il arrive 1 Oui, en général 2 Rarement 3 Jamais</p>	<p>(14-D) Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de télévision :</p> <p>0 Souvent 1 Parfois 2 Rarement 3 Très rarement</p>

SCORE (à remplir par le médecin)

Somme du sous score A (1+3+5+7+9+11+13)

Somme du sous score D (2+4+6+8+10+12+14)

Somme totale des deux sous scores

La Maladie de Crohn (MC) et le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) sont des maladies digestives fréquentes responsables de troubles du transit et de douleurs abdominales. Leur physiopathologie est imparfaitement comprise ; une meilleure connaissance des causes de ces maladies permettrait une prise en charge optimisée. Parmi les facteurs environnementaux incriminés, le rôle des troubles du sommeil a récemment été mis en avant. Le sommeil participe en effet à la régulation de l'inflammation, du processus de cicatrisation et de digestion. Nous avons mené une étude observationnelle, analytique, transversale, monocentrique, visant à étudier l'association entre efficacité du sommeil et sévérité des symptômes dans la MC et le SII, portant sur des patients ambulatoires atteints soit de MC venant en hospitalisation de jour, soit de SII venant en consultation. Leur sommeil était enregistré pendant une semaine au moyen d'actimètres de poignet. L'activité clinique de leur maladie, leur qualité de vie, la qualité de leur sommeil et leur profil psychologique étaient par ailleurs évalués par questionnaires au moment de l'inclusion. Trente quatre patients atteints de MC, dont 20 en rémission clinique et 14 présentant une maladie active et 15 patients atteints de SII, ont été inclus. L'efficacité du sommeil était plus faible chez les patients présentant une MC active que chez les patients en rémission. Il n'existait pas de corrélation entre efficacité et sévérité des symptômes chez les patients présentant un SII. Les patients présentant une MC active étaient plus fréquemment de « mauvais dormeurs » et souffraient plus fréquemment de somnolence diurne excessive sans qu'un sur-risque d'apnée obstructive du sommeil ait été constaté. Ces résultats n'étaient pas retrouvés dans le groupe de patients présentant un SII. L'évaluation subjective de la qualité du sommeil était inférieure chez les patients atteints de SII par rapport aux patients atteints de MC. L'efficacité du sommeil est diminuée dans notre population de MC active par rapport aux patients en rémission, ce qui suggère que les troubles du sommeil pourraient influencer sur l'histoire naturelle de cette maladie. Des essais cliniques randomisés évaluant l'impact de thérapies ciblées sur la prise en charge du sommeil sur l'histoire naturelle de la maladie sont nécessaires.

Sleep efficiency and severity of symptoms in Crohn's disease and irritable bowel syndrome: results of an observational study

Crohn's disease (CD) and Irritable Bowel Syndrome (IBS) are common digestive diseases responsible for transit disorders and abdominal pain. Their pathophysiology is unclear; a better understanding of the causes of these diseases could provide an optimized care. Among the environmental factors suspected to be involved, the role of sleep disorders has recently been put forward. Sleep is indeed involved in the regulation of inflammation, healing process and digestion. We conducted an observational cross study, analytical, monocentric, to study the association between sleep efficiency and severity of symptoms in IBS and CD, on CD outpatients coming in day hospitalization or consulting IBS. Their sleep was recorded during one week through wrist actimeters. The clinical activity of their disease, their quality of life, the quality of their sleep and their psychological profiles were also assessed by questionnaires at baseline. Thirty-four patients with CD, including 20 in clinical remission and 14 with active disease and 15 IBS patients were included. Sleep efficiency was lower among patients with active CD compared with patients in remission. There was no correlation between efficiency and severity of symptoms among patients with IBS. Patients with active CD were more frequently characterized as "poor sleepers" and frequently suffered from excessive daytime sleepiness without an excess risk of obstructive sleep apnea. These results were not found in the group of patients with IBS. The subjective assessment of sleep quality was lower in patients with IBS compared to CD patients. Sleep efficiency is reduced in our MC active population compared with patients in remission, suggesting that sleep disturbances may affect the natural history of this disease. Randomized clinical trials are needed to evaluate the impact of sleep care on the natural history of the disease.

Discipline : Hépatogastro-entérologie

Mots clés : maladie de Crohn, syndrome de l'intestin irritable, sommeil, inflammation, actimétrie, efficacité du sommeil, sévérité

UFR des sciences médicales, 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux